

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN IX
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
CABANG DKI JAKARTA

Pitfalls in Pediatric Practices

Penyunting:

Partini P. Trihono
Mulyadi M. Djer
Aryono Hendarto
Titis Prawitasari



IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA CABANG DKI JAKARTA
2012

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:
Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta
Tahun 2012

ISBN 978-602-98137-3-9

Kata Sambutan

Ketua Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta

Sejawat anggota IDAI Cabang DKI Jakarta yang terhormat,

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Salam sejahtera untuk kita semua

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan adalah kegiatan rutin IDAI Cabang DKI Jakarta yang diadakan setiap setahun sekali. Sebagai organisasi profesi yang salah satu tujuannya adalah menjaga kompetensi anggotanya maka seperti lazimnya kegiatan PKB sebelumnya, kegiatan kali ini pun mempunyai format yang tidak jauh berbeda yaitu kombinasi antara seminar dan pelatihan.

Topik yang dibahas tentunya topik yang berkaitan dengan tugas keprofesian kita sehari-hari, demikian pula topik pelatihan adalah topik dasar yang harus dikuasai oleh segenap dokter spesialis anak. Pengurus IDAI Cabang DKI Jakarta mempunyai konsep lain mengangkat topik yang memang menjadi ranah dokter spesialis anak, kami juga membahas topik anak yang menjadi ranah spesialis lain. Pada kesempatan kali ini kami membahas mengenai kesehatan gigi anak. Sedangkan pada pelatihan kami ingin mengingatkan kembali beberapa ketrampilan dasar yang menjadi kompetensi kita seperti memahami keseimbangan asam basa dll.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada seluruh pemicara, moderator dan fasilitator yang berperan aktif membagi ilmu dan pengalaman selama 2 hari kegiatan. Demikian pula kepada seluruh mitra IDAI Cabang DKI Jakarta, kami ucapkan terima kasih atas kontribusinya pada kegiatan ini. Demikian pula kepada seluruh panitia yang diketuai oleh DR. Dr. Mulyadi M. Djer, Sp.A(K) saya ucapkan terima kasih atas segala jerih payah sehingga kegiatan ini dapat terlaksana dengan baik.

Kami menyadari masih banyak kekurangan dalam pelaksanaan kegiatan ini, untuk itu kami mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif agar kegiatan seperti ini dapat memenuhi harapan seluruh anggota IDAI Cabang DKI Jakarta dan pihak-pihak lain yang terkait.

Selamat mengikuti PKB ini, semoga kita dapat makin berbakti untuk kesejahteraan anak-anak Indonesia.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

DR. Dr. Aryono Hendarto, Sp.A(K)

Sambutan Ketua Panitia PKB IX IDAI Jaya 2012

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Teman sejawat yang saya hormati,

Puji syukur marilah sama-sama kita panjatkan kehadiran Allah S.W.T atas nikmat dan karuniaNYA sehingga kita dapat berkumpul di ruangan ini dengan sehat walafiat. Tak lupa pula salawat dan salam kita sampaikan kepada junjungan Nabi Besar Muhammad S.A.W beserta pengikutnya.

Pada kesempatan ini, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Cabang DKI Jakarta melaksanakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) yang ke-IX. Topik yang diangkat adalah mengenai "Pitfalls in Pediatric Practices" dengan membahas topik yang sehari-hari ditemukan baik di ruang rawat atau saat praktik di poliklinik.

Pada kesempatan ini, kami menghadirkan para pembicara yang ahli di bidangnya, baik dari kalangan akademisi dan juga dari kalangan praktisi. Bentuk PKB kali ini terbagi dua, pagi hari simposium dan siang harinya workshop.

Kami berharap PKB kali ini akan memberikan manfaat dalam meningkatkan kompetensi teman sejawat semua dalam menangani kasus anak seperti apa yang diharapkan oleh undang-undang tentang praktik kedokteran.

Kami mohon maaf apabila dalam pelaksanaannya ada kekurangan.

Selamat mengikuti PKB IDAI Cabang Jakarta yang ke-IX.

Wassalamualaikum Wr. Wb

DR. Dr. Mulyadi M. Djer, SpA(K)

Kata Pengantar

Assalamualaikum warrahmatullahi wabarakatuh,

Puji syukur patut kita haturkan ke hadirat Allah swt. yang telah mencurahkan rahmat dan hidayahNya sehingga Buku Kumpulan Makalah PKB IDAI Jaya IX telah dapat disusun dengan baik. PKB IDAI Jaya IX yang diselenggarakan pada tanggal 18-19 Maret 2012 ini bertemakan *PITFALLS IN PEDIATRIC PRACTICES*. Tema ini dipilih untuk mengingatkan dokter spesialis anak dalam menjalankan praktik sehari hari agar tetap menjaga profesionalisme dan kompetensi yang sesuai. Dalam praktik sehari hari ditengarai sering terjadi *underuse* ataupun *overuse* beberapa *maneuver* untuk tujuan diagnosis maupun terapi.

Buku ini berisi makalah-makalah yang ditulis oleh ahli pada bidangnya masing-masing, dengan harapan dapat digunakan oleh praktisi/klinisi dalam menentukan langkah atau *maneuver* yang sesuai dengan kasus pediatri sehari hari maupun menjawab pertanyaan ibu pasien, seperti kapan seorang bayi dapat bepergian dengan menggunakan pesawat, kapan diperlukan terapi inhalasi, apa perbedaan enuresis dengan inkontinensia, bagaimana pemberian ASI pada ibu yang bekerja, apakah diperlukan imunomodulator pada penyakit infeksi, bagaimana memilih uji alergi dan pemeriksaan penunjang untuk penyakit infeksi, amankah pemberian vaksin simultan, persiapan yang diperlukan pra-tindakan pembedahan, kesehatan gigi anak, dan manifestasi refluks gastrointestinal yang tidak khas.

Kami mengucapkan terima kasih setinggi tingginya kepada para penulis, semoga amalan ini mendapat balasan dari Allah yang Maha Esa.

Akhirnya, tiada gading yang tak retak, demikian pula penyusunan Buku Kumpulan Makalah PKB IDAI Jaya ke IX ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu kami mohon dimaafkan, dan kami terbuka untuk semua saran dan kritik yang membangun.

Wabilahit taufiq wal hidayah, wassalamualaikum warrahmatullahi wabarakatuh.

Penyunting:

Partini P. Trihono
Aryono Hendarto
Mulyadi M. Djer
Titis Prawitasari

Susunan Panitia

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IX
IDAI Cabang DKI Jakarta

Penanggung Jawab	: DR.Dr. Aryono Hendarto, Sp.A(K)
Ketua	: DR.Dr. Mulyadi M. Djer, Sp.A(K)
Wakil Ketua	: Dr. Adji Suranto, Sp.A
Sekretaris	: Dr. Endah Citraresmi, Sp.A
Bendahara	: Dr. Dina Muktiarti, Sp.A
Seksi Dana	: Dr. Ade D. Pasaribu, Sp.A
Seksi Ilmiah	: DR.Dr. Partini P. Trihono, Sp.A(K) Dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K)
Seksi Acara	: Dr. Toto W. Hendrarto, Sp.A(K) Dr. Eka Laksmi, SpA(K)
Seksi Pameran	: Dr. Daniel Effendi, Sp.A Dr. Theresia Aryani, Sp.A
Seksi Perlengkapan	: Dr. Hikari A. Sjakti, Sp.A(K) Dr. Bobby S. Dharmawan, Sp.A
Seksi Konsumsi	: Dr. Tinuk A Meilany, Sp.A(K) Dr. Rismala Dewi, Sp.A(K)
Sekretariat	: Sekretariat IDAI Jaya

Daftar Penulis

Prof. Dr. Arwin A.P. Akib, Sp.A(K)

Unit Kerja Alergi Imunologi
IDAI Cabang DKI Jakarta

Dr. Asti Praborini, Sp.A, IBCLC

Badan Peningkatan Penggunaan ASI
IDAI Cabang DKI Jakarta

Dr. Eka Laksmi Hidayati, Sp.A(K)

Unit Kerja Nefrologi
IDAI Cabang DKI Jakarta

DR. Dr. Hartono Gunardi, Sp.A(K)

Unit Kerja Tumbuh Kembang-Pediatri Sosial
IDAI Cabang DKI Jakarta

Dr. Nia Kurniati, Sp.A(K)

Unit Kerja Alergi Imunologi
IDAI Cabang DKI Jakarta

Dr. Mulya R. Karyanti, Sp.A(K)

Unit Kerja Infeksi dan Penyakit Tropik
IDAI Cabang DKI Jakarta

DR. Dr. Pramita Gayatri Dwipoerwantoro, Sp.A(K)

Unit Kerja Gastrohepatologi
IDAI Cabang DKI Jakarta

DR. Drg. Sarworini B. Budiardjo, SpKGA(K)

Departemen Gigi dan Mulut
FKUI-RSCM

Prof. Dr. Soepardi Soedibyo, Sp.A(K)

Unit Kerja Nutrisi dan Penyakit Metabolik
IDAI Cabang DKI Jakarta

Dr. Toto W. Hendrarto, Sp.A(K), DTMH
Satgas Imunisasi IDAI
Komnas KIPI

Dr. Wahyuni Indawati, Sp.A
Unit Kerja Respirologi
IDAI Cabang DKI Jakarta

Daftar Isi

Kata Sambutan Ketua IDAI Cabang DKI Jakarta.....	iii
Sambutan Ketua Panitia PKB IX IDAI Jaya 2012	iv
Kata Pengantar.....	v
Susunan Panitia PKB IX IDAI Cabang DKI Jakarta	vi
Daftar Penulis	vii
<i>Pitfalls of Laboratory Interpretation for Infection</i>	1
<i>Mulya Rahma Karyanti</i>	
Siapa Bilang Ibu Bekerja Tidak Dapat Menyusui?	13
<i>Asti Praborini</i>	
<i>Pitfalls dalam Pemeriksaan Penunjang Alergi</i>	16
<i>Nia Kurniati</i>	
<i>Pitfalls (Kekeliruan) Terapi Inhalasi pada Penyakit Saluran Napas</i>	22
<i>Wahyuni Indawati</i>	
Perawatan Gigi Anak	37
<i>Sarworini Bagio Budiardjo</i>	
Amankah Pemberian Vaksin Simultan?.....	48
<i>Toto Wisnu Hendrarto</i>	
Kesehatan dan Keselamatan Bayi dalam Penerbangan.....	59
<i>Hartono Gunardi</i>	
Serba Serbi Toleransi Operasi.....	69
<i>Soepardi Soedibyo</i>	

Penyakit Refluks Gastroesofageal (GERD) Ekstra Esofagus: Spektrum Klinis, Diagnosis dan Tata Laksana	76
<i>Pramita G Dwipoerwantoro</i>	
'Pitfalls' Penggunaan Imunomodulator.....	81
<i>Arwin A.P. Akib</i>	
Enuresis dan Inkontinensia Urin.....	91
<i>Eka Laksmi Hidayati</i>	

Pitfalls of Laboratory Interpretation for Infection

Mulya Rahma Karyanti

Tujuan:

1. Mengetahui penyebab infeksi apakah karena bakteri atau virus
2. Mengetahui prinsip pemeriksaan laboratorium
3. Mengetahui *pitfalls* dan interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium

Pitfall secara harfiah berarti jebakan atau perangkap. Dalam konteks dengan interpretasi laboratorium untuk adanya menyatakan infeksi, *pitfall* diartikan klinisi kurang tepat menginterpretasikan hasil laboratorium sehingga pasien diobati dengan antimikroba yang sesungguhnya tidak perlu (*false positive*) atau pasien diberi pengobatan yang sebenarnya tidak terindikasi. Hal ini apabila tidak diwaspadai dapat menimbulkan efek yang merugikan bagi pasien.

Demam merupakan keluhan pasien anak yang paling sering ditemukan di tempat praktek. Untuk menegakkan diagnosis infeksi bakteri pada pasien anak seringkali tidak mudah. Gejala dan manifestasi klinis infeksi bakteri maupun virus seringkali sama sebagai respon imun pejamu. Pemeriksaan fisis untuk mencari fokus infeksi sering sulit pada beberapa pasien, terutama yang makin muda. Sebagian besar penyebab demam pada anak adalah virus umumnya *self limiting disease*, dan akan membaik sendiri tanpa pengobatan. Namun, demam dapat merupakan tanda penyakit berat seperti *serious bacterial infection* (SBI) yaitu meningitis, sepsis, pneumonia, infeksi saluran kemih (ISK), yang insidensnya 1% per tahun pada usia 0-5 tahun.¹

Mengidentifikasi anak dengan SBI sangat penting untuk menentukan apakah pasien perlu diberi antimikroba segera, sedangkan hasil biakan darah untuk konfirmasi diagnosis tidak tersedia dalam waktu cepat. Risiko terjadinya SBI bervariasi sesuai umur, pada bayi yang datang dengan demam, risiko terjadinya SBI 8-14% untuk anak usia kurang dari 1 bulan, 5-9% untuk usia 1-3 bulan, dan 3-5% untuk usia lebih dari 3 bulan.² Pemberian antimikroba pada pasien yang terinfeksi bakteri memberikan prognosis yang lebih baik. Namun sebaliknya, jika pemberian antimikroba tanpa indikasi yang tepat, dapat menimbulkan resistensi antimikroba, toksisitas obat dan biaya pengobatan meningkat.²

Definisi

Biomarker dalam arti luas didefinisikan sebagai suatu karakter yang diukur dan dievaluasi secara objektif sebagai indikator dari proses fisiologis, patologis atau respons terapi farmakologis. Dalam pengertian tersebut maka parameter klinis, fisiologi yang digunakan untuk menilai pasien yang dirawat termasuk biomarker. Namun, dalam arti sempit (sehari-hari), istilah biomarker sering ditujukan terhadap suatu pemeriksaan yang dilakukan terhadap spesimen cairan tubuh (misalnya darah, urin dan cairan serebrospinal) yang mendukung klinisi untuk memperoleh informasi etiologi yang belum dapat diperoleh dengan pemeriksaan diagnostik yang ada. Pada makalah ini, definisi yang kedua yang digunakan.

Empat tipe biomarker yang tersedia adalah untuk: diagnostik, monitoring, stratifikasi dan *surrogate* biomarker. Biomarker diagnostik bertujuan untuk menunjang ada atau tidak adanya suatu penyakit atau kondisi klinis tertentu. Biomarker monitoring biasanya terdiri dari molekul/protein yang kadarnya berubah secara dramatis sesuai perubahan proses penyakit atau sebagai respon terapi, sehingga membantu klinisi mengetahui perjalanan penyakit dan menilai respon terapi. Biomarker stratifikasi berguna untuk memilah populasi pasien berdasarkan derajat beratnya penyakit dengan tujuan memberi terapi sesuai derajat penyakit. Terakhir, *surrogate* biomarker bertujuan memprediksi *outcome* dari proses penyakit, bukan mengetahui perjalanan penyakit atau menyesuaikan terapi. Efektivitas biomarker biasanya diukur dengan sensitivitas, spesifitas, *area under the curve* (AUC) dari kurva *receiver operating characteristic* (ROC), sebagai uji diagnostik.³ Uji diagnostik yang baik memiliki sensitivitas, spesifitas yang mendekati 100% dan AUC ROC mendekati nilai 1.

Perbedaan etiologi infeksi karena bakteri dan virus

Identifikasi adanya *serious bacterial infection* (SBI) pada anak sangat penting, karena anak tersebut harus dirawat dan mendapatkan terapi antibiotika empiris secara intravena, namun jika anak berisiko rendah untuk terjadinya SBI maka dapat berobat jalan, sering tanpa antibiotika. Untuk itu beberapa strategi diperlukan, yaitu berdasarkan kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang dasar berupa darah perifer lengkap, pemeriksaan urin, biakan darah atau urin, transaminase, foto Rontgen toraks, dengan atau tanpa pungsi lumbal sesuai indikasi untuk mengevaluasi anak dengan demam.

Beberapa sistem skoring berkembang untuk menilai adanya risiko terjadinya SBI, seperti *Rochesterscale* dan *Yale Observation Scale* (YOS) yang meliputi data klinis dan pemeriksaan laboratorium. *Rhocester scale* memiliki *negative predictive value* 98,9% untuk SBI dan 99,5% untuk bakteremia.² Skor YOS ditambah anamnesis dan pemeriksaan fisis memberi sensitivitas dan *negative predictive value* (NPV) meningkat, berturut-turut dari 86% menjadi 89-93% dan 85-97%

menjadi 96-98%. Sedangkan Pratiwi, dkk. melakukan penelitian di Departemen IKA FKUI/RSCM, RS Fatmawati dan RS Harapan Kita di Jakarta, pada 256 kasus demam dengan sistem skor 8 memiliki sensitivitas 69,3%, spesifisitas 90,2%, *positive predictive value* (PPV) 69,3% dan NPV 90,2%.⁴

Pemeriksaan darah perifer lengkap, hitung jenis dan laju endap darah tetap merupakan pemeriksaan rutin yang harus dilakukan untuk mengevaluasi anak dengan demam, bahkan juga termasuk anak usia kurang dari 2 bulan. *Total white blood count* (WBC) dan hitung neutrofil batang (*band count*) digunakan sebagai marker pada pasien berisiko tinggi menderita SBI. Pada neonatus, WBC dinilai normal, bila pemeriksaan rasio sel imatur terhadap total neutrofil (*I:T ratio*) kurang dari 0,2 (20%) dan total WBC di antara 6000-30,000/ μ L.

Suatu penelitian menunjukkan bahwa *absolute neutrophil count* (ANC) dan %ANC merupakan marker diagnostik adanya SBI yang bermakna dibanding *total WBC*. Namun pemeriksaan yang lebih akurat seperti *C-reactive protein* dan *procalcitonin* sebaiknya dikombinasi untuk mengevaluasi anak dengan demam yang diduga SBI.⁵ Pada anak demam berusia 3-36 bulan yang memiliki lekositosis ekstrim ($>25,000/\text{mm}^3$) maka berisiko mengalami SBI 39%. Meningkatnya risiko SBI paling sering disebabkan oleh karena meningkatnya risiko pneumonia.⁶ Ditemukan granula toksik dari neutrofil menandakan adanya infeksi atau inflamasi.⁷ Namun adanya leukopenia dan limfositosis lebih mengarah ke etiologi penyebab infeksi virus.

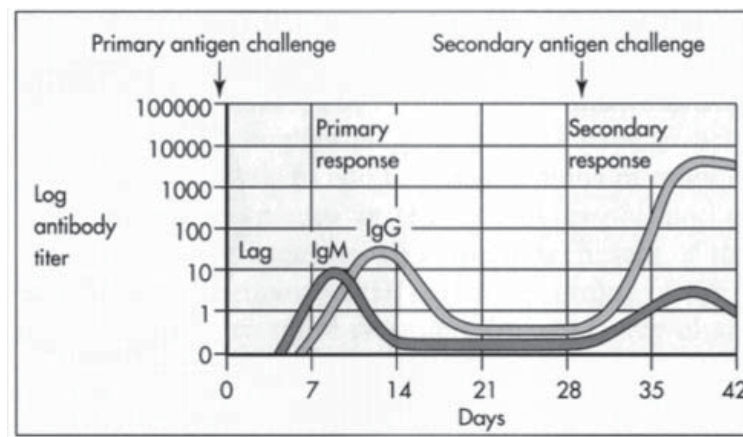
Baku emas untuk pemeriksaan bakteri adalah biakan spesimen darah, urin atau cairan tubuh lain, sedangkan untuk pemeriksaan virus adalah isolasi virus, *polimerase chain reaction* (PCR), namun pemeriksaan tersebut membutuhkan waktu yang lama, perlu tenaga ahli yang trampil dan biaya yang mahal. Saat ini telah berkembang berbagai alat diagnostik baru yaitu *rapid diagnostic test* (RDT) yang cepat, mudah, dan harga terjangkau. Namun, perlu diwaspadai jika interpretasi hasil tersebut salah maka akan terjadi kesalahan diagnosis sehingga merugikan pasien. Dalam makalah ini akan dibahas beberapa pemeriksaan RDT yang sering digunakan dan dapat terjadi kesalahan interpretasi.

Prinsip pemeriksaan laboratorium sebagai parameter infeksi

Pemeriksaan serologis terdiri dari 5 jenis, yaitu: hemaglutinasi inhibisi, uji komplemen fiksasi, uji netralisasi, IgM dan IgG (ELISA). Pada makalah ini akan dibahas pemeriksaan RDT berdasarkan ELISA yang sering digunakan. Prinsip ELISA meliputi dua kelompok pemeriksaan laboratorium yaitu deteksi antibodi spesifik terhadap infeksi tertentu dan deteksi terhadap antigen spesifik dalam darah atau cairan tubuh. Pemeriksaan serologis ini berkembang untuk mendeteksi adanya bakteri atau virus yang spesifik.⁸

Secara umum perjalanan respon imun primer timbul setelah fase *lag*. Respon imun primer ditandai dengan produksi awal antibodi IgM pada hari

ke-3 sampai 2 minggu setelah terpapar antigen, kemudian diikuti peningkatan antibodi IgG. Antibodi yang terbentuk pertama akan bereaksi dengan antigen residual sampai bersih. Setelah fase *lag*, kadar antibodi meningkat secara logaritme sampai mencapai *plateau*. Pada paparan kedua terhadap antigen, respon imun sekunder akan merangsang produksi antibodi lebih cepat, lebih lama dan lebih tinggi kadarnya, Antibodi pada respon imun sekunder terutama adalah IgG, namun IgM dapat juga meningkat dan terdeteksi pada infeksi tertentu (Gambar 1).⁸



Sumber: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100]

Pitfalls dan interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium

a. Pitfall dari hasil pemeriksaan Widal positif pada satu kali pemeriksaan sering membuat pasien didiagnosis demam tifoid sampai berulang kali.

Pemeriksaan Widal merupakan pemeriksaan yang tertua untuk mendeteksi kenaikan titer antibodi *Salmonella typhi*. Pemeriksaan tersebut telah digunakan sejak 1896 oleh Felix Widal, prinsip pemeriksaan adalah terjadi reaksi aglutinasi antibodi terhadap antigen O (somatik) dan H (flagela) *S. typhi*. Kadar aglutinin tersebut diukur dengan menggunakan pengenceran serum berulang. Biasanya antibodi O meningkat di hari ke-6-8 dan antibodi H hari ke 10-12 sejak awal penyakit.

Interpretasi hasil pemeriksaan Widal harus cermat karena banyak faktor yang mempengaruhi, yaitu antara lain: stadium penyakit, pemberian antibiotika, teknik laboratorium, endemisitas penyakit tifoid, gambaran imunologis masyarakat setempat dan riwayat imunisasi demam tifoid. Sensitifitas dan spesifisitas rendah tergantung kualitas antigen yang digunakan, bahkan dapat memberikan hasil negatif hingga 30% dari sampel biakan positif demam tifoid.

Pemeriksaan Widal memiliki sensitivitas 40%, spesifitas 91,4%, dan *positive predictive value* (PPV) 80%.⁸ Hasil pemeriksaan Widal positif palsu dapat terjadi oleh karena reaksi silang dengan *non-typhoidal salmonella*, *enterobacteriaceae*, daerah endemis infeksi dengue dan malaria, riwayat imunisasi tifoid dan preparat antigen komersial yang bervariasi dan standaridisasi kurang baik. Pemeriksaan Widal seharusnya diulang 2-3 minggu, jika terjadi kenaikan titer 4 kali, terutama aglutinin O maka memiliki nilai diagnostik yang penting untuk demam tifoid. Titer aglutinin O yang positif dapat berbeda dari >1/160 sampai >1/320 tergantung masing-masing laboratorium dan juga tergantung endemisitas demam tifoid di masyarakat setempat, dengan catatan 8 bulan terakhir tidak mendapat vaksinasi tifoid atau baru sembuh dari demam tifoid.

Pemeriksaan Widal pada serum akut satu kali saja tidak mempunyai arti penting dan sebaiknya dihindari oleh karena beberapa alasan, yaitu variabilitas alat pemeriksaan, kesulitan memperoleh titer dasar dengan kondisi stabil, paparan berulang *S. typhi* di daerah endemis, reaksi silang terhadap non-salmonella lain, dan kurangnya kemampuan *reproducibility* dari hasil pemeriksaan tsb.⁹ Pemeriksaan serologis untuk aglutinin *salmonella* seperti pemeriksaan Widal bahkan tidak direkomendasi.¹⁰

Dalam dua dekade ini, pemeriksaan adanya antibodi IgM dan IgG spesifik terhadap antigen *S. typhi* berdasarkan ELISA berkembang. Antigen dipisahkan dari berbagai struktur subselular organisme antara lain: liposakarida (LPS), *outer membrane protein* (OMP), flagella (d-H), dan kapsul (virulence [Vi] antigen). Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifitas hampir 100% pada pasien demam tifoid dengan biakan darah positif *S. typhi*. Sensitivitas dan spesifitas dari pemeriksaan antibodi IgM terhadap antigen O lipopolisakarida *S. typhi* (Tubex)^R dan IgM terhadap *S. typhi* (Typhidot)^R berkisar 70% dan 80%.^{11,12}

Tabel 1. Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan Widal, Tubex dan Typhidot.¹²

Jenis uji	Sensitivitas(%)	Spesifitas(%)	PPN(%)	NPV(%)
Widal	69.9	73.0	91.1	38.0
Tubex	86.4	84.6	95.7	61.1
Typhidot	74.7	96.1	98.7	49.0

Pemeriksaan serologis tersebut dapat dibaca secara visual dalam waktu 10 menit dengan membandingkan warna akhir reaksi terhadap skala warna dan nilai ≥ 6 dianggap sebagai positif kuat. Namun, interpretasi hasil serologis yang positif harus berhati-hati pada kasus tersangka demam tifoid pada anak yang tinggal di daerah endemis karena IgM dapat bertahan sampai 3 bulan, sedangkan IgG sampai 6 bulan.¹³

b. Pitfalls pada infeksi dengue: hasil NS1 positif memastikan diagnosis DBD atau hasil NS1 negatif pasti menyingkirkan DBD.

Pemeriksaan antigen *non-struktural protein-1* (NS1) dengue merupakan bagian glikoprotein dari flavivirus yang dapat memberi respon humoral yang kuat. Banyak penelitian menunjukkan bahwa antigen NS1 dapat digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi virus dengue secara dini, yaitu pada saat viremia (Gambar 2). Sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dari 90% terutama saat viremia (terutama kurang dari 3 hari demam). Namun, pemeriksaan ini tidak dapat membedakan derajat berat infeksi dengue apakah demam dengue (DD) atau demam berdarah dengue (DBD) dan tidak dapat menentukan serotipe dengue.

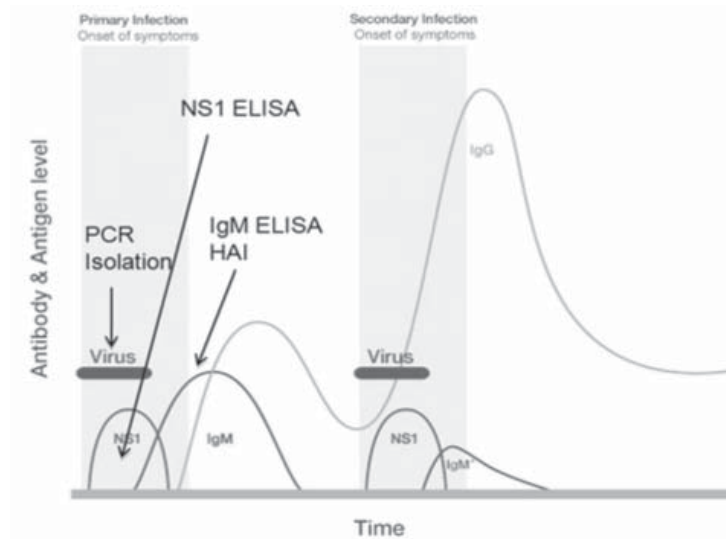
Hasil NS1 yang positif dapat membuat interpretasi yang salah sehingga terjadi *overdiagnosis*, *overtreatment*, *overhospitalization* padahal diagnosis pasien adalah DD, namun sebaliknya hasil NS1 yang negatif tidak pasti menyingkirkan DBD karena jika viremia menurun maka antigen NS1 tidak terdeteksi. Waktu pemeriksaan NS1 saat viremia sangat menentukan hasil, sedangkan dalam praktek sehari-hari pasien sering datang setelah demam hari ke-3, yang memberi hasil yang negatif. Untuk itu perlu pemantauan klinis, hari demam dan pemeriksaan laboratorium sederhana untuk mendeteksi terjadinya DBD.¹⁴

c. Pitfalls pemeriksaan serologis IgM dan IgG dengue negatif yang dilakukan pada demam kurang dari 4 hari.

Pemeriksaan serologis antibodi IgM dan IgG terhadap virus dengue dapat membantu memberi petunjuk adanya infeksi primer atau sekunder. Antibodi IgM diproduksi pada infeksi akut yang biasanya timbul hari ke-5 sejak onset demam dan bertahan sampai hari ke 60-90, sedangkan pada infeksi primer IgG terbentuk setelah hari ke-14, namun pada infeksi sekunder IgG dapat muncul mulai hari ke-2 dan dapat bertahan selama beberapa tahun.

Interpretasi hasil pemeriksaan IgM positif dan IgG negatif menunjukkan terjadinya infeksi primer, sedangkan jika kedua IgM dan IgG positif atau IgG positif dan IgM negatif, maka terjadi infeksi sekunder. Pada infeksi sekunder dengue kadar antibodi IgM meningkat setelah timbulnya antibodi IgG. Puncak kadar IgM dan laju peningkatan lebih rendah dibanding infeksi primer dengue (Gambar 2). Lebih dari 50% infeksi sekunder, IgM dengue menurun sehingga tidak terdeteksi dalam 30 hari, namun sebagian kecil pasien, IgM dengue tidak dapat dideteksi. Hal ini dapat disebabkan oleh karena jumlah epitop baru dari virus dengue yang sedikit, yang dapat terjadi pada infeksi virus dengue berikutnya, terutama setelah paparan infeksi ketiga.¹⁵⁻¹⁷

Enam pemeriksaan komersial RDT untuk menunjang diagnosis dengue akut diteliti pada 259 pasien dengan demam akut, rerata median 5 hari (kisaran 3-7 hari). Masing-masing pemeriksaan NS1 memiliki sensitivitas 49-59% dan spesifitas 93-99%, sedangkan pemeriksaan antibodi IgM dengue memiliki



Gambar 2. Respon imun terhadap virus dengue.

sensitivitas 71-80% dan spesifisitas 46-90%, berturut-turut. Namun, kombinasi kedua pemeriksaan NS1 dan antibodi IgM dengue terbukti meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas menjadi lebih tinggi (93% dan 89%) dan berguna untuk skrining pasien yang datang pada waktu hari demam yang berbeda.¹⁵

d. Pitfall pemeriksaan C-reactive protein atau procalcitonin sudah cukup untuk membuat diagnosis SBI.

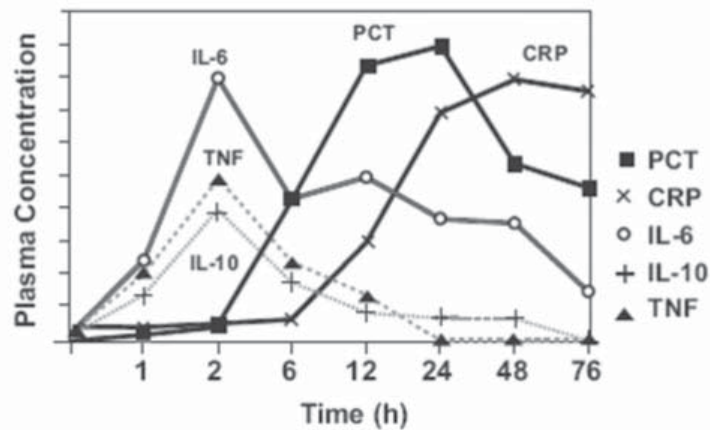
Laju endap darah (LED) sudah digunakan hampir 90 tahun untuk mendeteksi adanya infeksi kronis atau inflamasi, sedangkan pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP) mulai digunakan sejak 30 tahun terakhir. Kadar CRP merupakan biomarker pada fase akut yang ditemukan dalam darah yang dihasilkan oleh sel hati atau dari kerusakan jaringan tubuh pada keadaan infeksi. Produksi CRP dirangsang oleh sitokin (IL-1, IL-6, dan TNF-alfa) dan kadarnya meningkat dalam 4-6 jam dari rangsang inflamasi. Konsentrasi serum CRP meningkat 2 kali setiap 8 jam sejak timbulnya stimulus dan memuncak sekitar 36-50 jam, waktu paruhnya pendek yaitu 4-7 jam.

Pada awalnya, pemeriksaan CRP digunakan untuk mengidentifikasi adanya sepsis pada neonatus, karena gejala klinis penyakit berat sering tidak spesifik. Pemeriksaan CRP juga sering digunakan untuk berbagai keadaan klinis karena infeksi atau inflamasi, namun pemeriksaan CRP sendiri memiliki spesifisitas yang kurang untuk membedakan penyebab apakah bakteri, virus dan kondisi inflamasi non-infeksi. Oleh karena spesifisitas yang rendah, maka pemeriksaan

ini sebaiknya dikombinasi dengan biomarker lain untuk membantu klinisi dalam menunjang diagnosis. CRP dapat digunakan untuk mengevaluasi respon terapi pada keadaan infeksi.³

Pada neonatus dengan demam kurang dari 12 jam, pemeriksaan ANC dan CRP merupakan marker yang lebih baik untuk mendeteksi adanya SBI dibanding WBC. ANC memiliki AUC 0,85 dengan sensitivitas 80%, spesifisitas 100% dan CRP memiliki AUC 0,99, sensitivitas 100%, spesifisitas 96,2%, sedangkan WBC hanya memiliki AUC 0,79 dengan sensitivitas 80%, spesifisitas 90,6%.¹⁸

Procalcitonin (PCT) merupakan suatu prekursor hormon kalsitonin, yang diproduksi di kelenjar tiroid untuk mengatur konsentrasi kalsium serum. Semua jaringan tubuh memiliki kemampuan untuk memproduksi prokalsitonin, tetapi hanya sel tiroid C yang mengekspresi enzim-enzim yang memecah prohormon menjadi kalsitonin matur. Dalam keadaan normal, kelenjar tiroid merupakan jaringan yang memproduksi PCT dan kadarnya sangat rendah. Jika tubuh terinfeksi, maka jaringan non-tiroid memproduksi PCT yang meningkat secara bermakna yang menyebar ke seluruh tubuh. Setelah stimulus bakteri pada sukarelawan sehat, kadar PCT meningkat dalam 4 jam, mencapai puncak setelah 6 jam dan bertahan 8-24 jam. Waktu paruhnya sekitar 24 jam. Peningkatan PCT biasanya terjadi sebelum CRP meningkat dan kadarnya memuncak dalam waktu yang lebih pendek. Respon terapi dapat menyebabkan kadar PCT menurun ke nilai normal lebih cepat dari CRP (Gambar 2).¹⁹



Gambar 3. Waktu perjalanan beberapa parameter dari biomarker inflamasi setelah stimulus.¹⁹

Pemeriksaan PCT merupakan biomarker spesifik untuk etiologi infeksi bakteri. Kadar PCT meningkat pada anak dengan sepsis bakterial dibanding infeksi virus atau jamur dan PCT lebih baik dari CRP dalam memprediksi derajat berat penyakit. Namun, kadar PCT dapat meningkat setelah 3-24 jam melakukan aktivitas olah-raga aerobik dan tidak semua infeksi bakteri

menyebabkan peningkatan kadar PCT. Nilai *cut-off* PCT biasanya < 0,5 ng/mL, namun nilai *cut-off* bisa bervariasi pada penelitian dan populasi pasien yang berbeda.¹⁹

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa spesifitas PCT rendah untuk neonatus oleh karena kinetika PCT pada neonatus, dalam keadaan normal akan terjadi peningkatan kadar PCT yang memuncak 24 jam kehidupan dan kembali normal pada hari ke-3 kehidupan. Turner, dkk. membuat nomogram kadar PCT pada neonatus.³

Pemeriksaan PCT, CRP dan leukosit dapat memiliki nilai prediktif untuk terjadinya SBI pada bayi kurang dari 3 bulan. Nilai rerata PCT, CRP, leukosit dan neutrophil meningkat secara signifikan pada kelompok dengan SBI dibanding kelompok non-SBI. Kurva ROC dari PCT 0,77 dan CRP 0,79 merupakan prediktor kuat dibanding leukosit yang memiliki ROC 0,67. Pada bayi dengan infeksi bakteri invasif (sepsis, bakteremia, meningitis bakteri), nilai diagnostik PCT memiliki AUC 0,84 lebih tinggi dari CRP 0,68. Pada bayi dengan demam kurang dari 12 jam, perbedaan PCT, CRP dan leukosit sangat bermakna antara kelompok SBI dan non-SBI, dengan nilai prediktif PCT yang meningkat.²

Penelitian yang dilakukan pada populasi anak *Afro-Caribbean* dengan demam di Instalasi gawat darurat menunjukkan bahwa pemeriksaan PCT dapat membedakan infeksi bakteri dan virus, dengan AUC 0,82, sensitivitas 85%, spesifisitas 69%, dan antara demam karena bakteri dan non-infeksi (AUC 0,84, sensitivitas 90%, spesifisitas 71%). PCT merupakan marker infeksi bakteri yang lebih unggul dibanding CRP.²⁰ Penelitian pada anak berusia kurang dari 3 tahun menunjukkan bahwa CRP, PCT, WBC dan ANC memiliki nilai diagnostik yang hampir sama dan lebih superior dari evaluasi klinis dalam memprediksi SBI.²¹

Kriteria *lab-score* (skoring yang terdiri dari nilai PCT, CRP dan *urine dipstick*) dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk memprediksi SBI pada anak berusia 7 hari sampai 36 bulan, dan memiliki AUC ROC 0,91 yang lebih superior dari masing-masing pemeriksaan tersendiri.²² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PCT dapat berguna untuk deteksi adanya infeksi bakteri pada keadaan demam neutropenia,^{23,24} penyakit autoimun^{25,24} dan ISK pada refuku vesikoureteral.^{26,24} Saat ini PCT dapat membantu sebagai marker laboratorium untuk penyakit autoimun, autoinflamasi, dan keganasan.¹⁹

Saat ini telah berkembang biomarker lain seperti CD64, IL-18, laktat, IL-8 dan berbagai biomarker stratifikasi lainnya berdasarkan profil ekspresi genome, namun masih dalam tahap penelitian. Perlu diingat bahwa tidak ada satu biomarker yang cukup sensitif dan spesifik yang dapat dipercaya sepenuhnya sebagai satu-satunya penunjang diagnosis. Keputusan untuk memberi terapi harus tetap berdasarkan kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Pada kasus spesifik, biomarker spesifik dapat digunakan untuk membedakan demam karena infeksi atau non-infeksi. Penelitian lebih lanjut pada kelompok pasien spesifik sebaiknya difokuskan

dengan menggabungkan parameter klinis dan marker biologis spesifik untuk membuat alur tata laksana. Manfaat biomarker akan bervariasi pada berbagai penyakit, maka alur tata laksana harus dikembangkan sesuai dengan fasilitas dan penyakit tertentu.¹⁹

Take home message

Untuk menentukan adanya infeksi bakteri atau virus, diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang sesuai prosedur dengan mempertimbangkan biaya dan manfaat. Tentunya harus diingat bahwa, seorang klinisi harus mengobati pasiennya berdasarkan penilaian klinis bukan mengobati hasil laboratoriumnya. Pemeriksaan serologis dapat digunakan untuk membantu klinisi dalam mengarahkan terapi awal, dan diinterpretasi dengan cermat sesuai keadaan pasien, endemisitas dan fasilitas yang ada. Pemeriksaan CRP protein merupakan biomarker untuk membantu mengidentifikasi infeksi dan inflamasi. Pemeriksaan PCT lebih baik dari CRP dalam membedakan infeksi dari inflamasi, dan dapat digunakan untuk monitoring dan menentukan prognosis. Satu pemeriksaan hanya menunjukkan probabilitas suatu penyakit, namun bukan suatu kepastian adanya infeksi.

Daftar Pustaka

1. National collaborating centre for women's and children health. Management by the paediatric specialist. Dalam: Welsh A, penyunting. Feverish illness in children, assessment and in the management in children younger than 5 years. Edisi pertama. London: Henry Ling, Dorchester; 2007. h. 63-77.
2. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. Arch Dis Child. 2009;94:501-5.
3. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;71-9.
4. Pratiwi PI, Negrani DV, Belfast Y, Tumbelaka SR, Nurhamzah W. Penggunaan *acute illness observation scale* (AIOS) sebagai prediktor infeksi serius pada anak umur 3 bulan-36 bulan dengan demam. Sari Pediatri. 2010;13:116-23.
5. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Ashkenazi S. Should complete blood count be part of the evaluation of febrile infants aged ≤ 2 months? Acta Paediatrica. 2010;99:1380-4.
6. Brauner M, Goldman M, Kozler E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. Arch Dis Child. 2010;95:209-12.
7. Vyver A, Delpont EF, Esterhuizen M, Pool R. The correlation between C-reactive protein and toxic granulation of neutrophils in the peripheral blood. S Afr Med J. 2010;442-4.
8. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. General principles of laboratory diagnosis. Dalam: Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA, penyunting. Medical microbiology. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby; 2005. h. 183-9.

9. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J*. 2000;76:80-4.
10. Committee on infectious diseases AAP. Salmonella infections. Dalam: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, penyunting. Red book: 2006 report of the committee on infectious disease. Edisi ke-27. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. h. 579-81.
11. Jaffery G, Hussain W, Saeed, Anwer M and Maqbool S. Annual Pathology Conference, 2003, Pakistan and 3rd Scientific Conference of Paediatric Association of SAARC Countries 2004, Lahore.
12. Baker S, Favorov M, Dougan G. Searching for the elusive typhoid diagnostic. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:45-50.
13. Choo KE, Davis TME, Ismail A, Ong KH. Longevity of antibody responses to a Salmonella typhi-specific outer membrane protein: interpretation of a dot enzyme immunosorbent assay in an area of high typhoid fever endemicity. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57:656-9.
14. WHO 2009. Laboratory diagnosis and diagnosis tests. Dalam: TDR, WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Edisi pertama. WHO:France;2009. h. 91-106.
15. Blacksell SD, Jarman RG, Bailey MS, Tanganuchitcharnchai A, Jenjaroen K, Gibbons RV, et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: the need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:2095-101.
16. Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalayanaroj S, Dung NM, Kneen R, et al. Rapid serology diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture elisa that distinguishes primary and secondary infections. *Am J trop Med Hyg*. 1999;69:3-8.
17. Innis BL. Antibody responses to dengue virus infection. Dalam: Gubler DJ, Kuno G, penyunting. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Edisi ke-1. Colorado: Cab International; 1997. p. 221-3.
18. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Dalt LD. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;1-6.
19. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infection*. 2010;60:409-16.
20. Limper M, de Kruif MD, Ajubi NE, van Zanten AP, Brandjes DPM, Duits AJ, et al. Procalcitonin as a potent marker of bacterial infection in febrile Afro-Caribbean patients at the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:831-6.
21. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *American J Emergency Medicine*. 2010;28:647–53.
22. Lacour AG, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Dalt LD, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010;95:968-73.

23. Miedema KGE, de Bont ESJM, Elferink RFMO, van Vliet MJ, Nijhuis CSMO, Kamps WA, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*.2011;19:1593-600.
24. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International J Antimicrobial Agents*. 2002;20:1-9.
25. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci*. 2011;26:1147-51.
26. Ipek IO, Sezer RG, Senkal E, Bozaykut A. Relationship between procalcitonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children. *Elsevier Inc*. 2012;1-5.

Siapa Bilang Ibu Bekerja Tidak Dapat Menyusui?

Asti Praborini

Tujuan:

1. Memahami kondisi dan kendala ibu bekerja dan menyusui
2. Memahami cara mempertahankan pemberian ASI walau ibu bekerja
3. Memahami cara menyimpan dan memberikan ASI peras

ASI adalah makanan yang pertama dan utama bagi bayi. Bayi yang diberi ASI akan tumbuh menjadi anak yang sehat dan cerdas. Oleh karena itu, sangat penting untuk setiap ibu memberikan ASI saja (ASI eksklusif) selama 6 bulan dan diteruskan sampai 2 tahun.

Perlu disadari bahwa pemberian susu bukan ASI, bukan membantu, tetapi akan menggagalkan pemberian ASI. Salah satu kendala memberikan ASI secara optimal adalah bila ibu bekerja. Sebenarnya hal ini tidak perlu terjadi andaikata ibu yang akan bekerja mempunyai pengetahuan yang cukup tentang cara mempertahankan ASI, tentu saja dengan edukasi dan konseling yang baik dari petugas kesehatan.

Pengetahuan seperti ini seharusnya telah diketahui sejak saat ibu hamil. WHO menganjurkan dalam masa antenatal ibu yang hamil mendapatkan konseling laktasi oleh konselor laktasi terlatih minimal 2 kali, pada kehamilan 28 minggu dan 36 minggu. Setelah bayi lahir, penting sekali bagi ibu untuk tetap menerima konseling laktasi agar ASI dapat dipertahankan. WHO menganjurkan dilakukan kontak laktasi pada inisiasi menyusui dini (IMD), post partum selama dirawat inap, kunjungan ke klinik laktasi hari ke-7, hari ke-14, dan hari ke-40. Jadi, secara keseluruhan minimal dilakukan 7 kontak dengan konselor laktasi. Saat konseling ibu hendaknya ditemani oleh suami, boleh beserta calon nenek/kakek kedua belah pihak. Karena dukungan keluarga sangat menentukan keberhasilan menyusui.

Untuk ibu yang bekerja, menabung ASI perah dikerjakan pada saat ibu masih cuti. Bisa dimulai kira-kira waktu bayi berumur 1 bulan saat ibu telah mantap menyusui. Payudara dapat diperah dengan menggunakan tangan atau dengan menggunakan pompa ASI yang baik. Di pasaran tersedia pompa ASI manual maupun elektrik yang dapat digunakan secara mudah. ASI perah dapat disimpan di dalam *freezer* bersuhu $<-20^{\circ}\text{C}$ dapat tahan 4 bulan, sedangkan pada *freezer* bersuhu $<-70^{\circ}\text{C}$ dapat tahan 6-12 bulan. Pada usia

1 bulan itu juga, dengan bimbingan seorang konselor laktasi, pengasuh bayi diajari cara meminum ASI perah kepada bayi menggunakan gelas. Konselor mencontohkan dulu cara memberi minum dengan gelas, sebelum pengasuh mengerjakan di depan konselor. Bayi diposisikan setengah duduk, boleh dengan menggunakan selendang gendong, dipasang celemek di dada bayi. Pengasuh memasukkan bibir gelas pada mulut bayi, sedemikian rupa sehingga ASI perah menyentuh lidah bayi. Jangan menuangkan ASI perah ke dalam mulut bayi, karena dengan sendirinya bayi akan menjilat ASI atau menghirupnya. Bila gelas kosong, isi kembali dengan susu dan berikan kepada bayi sampai ia tidak mau lagi (kenyang). Ibu meneruskan menabung ASI perahnya sampai tiba waktunya bekerja.

Saat di kantor ibu harus mengosongkan payudaranya dengan cara pemerah setiap 3-4 jam. Payudara harus selalu dalam keadaan kosong, agar produksi ASI berlanjut. Bila ibu membiarkan payudara dalam keadaan penuh, maka akan terjadi *feedback inhibition* ke hipotalamus sehingga otak akan mengurangi/menghentikan produksi ASI.

Berkaitan dengan pemberian ASI eksklusif, ibu dilindungi oleh Undang Undang Kesehatan RI No. 36 tahun 2009 pasal 200 dan 201 yang menyatakan bahwa siapa saja yang menghalangi pemberian ASI eksklusif dapat dikenakan pidana penjara 1 tahun dan denda 100 juta rupiah dan 3 kalinya bila yang menghalangi adalah institusi. Peraturan bersama menteri kesehatan, menteri tenaga kerja dan menteri pemberdayaan perempuan yg dibuat pada November 2008 mengharuskan institusi tempat ibu bekerja memperbolehkan ibu pemerah ASI.

Institusi tempat ibu bekerja, diharapkan dapat menyediakan ruang sederhana agar ibu dapat pemerah payudara dengan nyaman. Syarat ruangan: cukup ventilasi, ada tempat mencuci tangan, tersedia sofa secukupnya, sebuah lemari pendingin. Tidak dibutuhkan biaya besar untuk menyediakan ruangan seperti itu.

Ibu dapat membawa pulang ASI perah dengan menggunakan *cooler bag* (tahan 24 jam). Saat ibu di kantor, pengasuh yang telah dilatih saat ibu cuti, memberikan ASI dengan menggunakan gelas. ASI yang telah dibekukan di *freezer* malam harinya diturunkan ke *cooler* (rak-rak di lemari es). Membutuhkan waktu 10-12 jam untuk ASI beku mencair di *cooler*. ASI yang sudah cair dalam *cooler* dapat tahan selama 2 hari. Bila akan diberikan keluarkan ASI dari *cooler* dan hangatkan dengan merendamnya pada air hangat sebentar, kemudian berikan dengan menggunakan gelas. Apabila diberikan dengan dot, maka teknik menetek bayi akan terganggu. Bayi menetek dengan mencembungkan pipinya karena bayi harus memasukkan seluruh/sebagian besar areola ke dalam mulutnya untuk pemerah ASI. Berbeda dengan saat mengedot, bayi harus mencekungkan pipinya untuk menghisap ASI. Perbedaan teknik seperti ini akan membuat bayi sulit menetek. Hal lain adalah diketahui bahwa sampai

dengan 2 tahun bayi berada dalam fase oral, artinya bayi mempunyai kepuasan jiwa bila menghisap. Jika bayi diberi susu botol menggunakan dot, kepuasan ini sudah terwakili oleh dot sehingga bila ibu pulang bayi malas menetek pada ibu dan menetek dengan tehnik yang salah. Bayi yang diberi gelas saat ibu di kantor akan terjaga kebutuhan minumannya, tetapi ia masih “penasaran” untuk menghisap. Oleh sebab itu, bila ibu pulang bayi dengan bersemangat akan menetek pada ibu. Sehingga produksi ASI ibu akan terjaga. Selain itu, dot juga dapat menyebabkan maloklusi rahang dan aspirasi (tersedak).

Dalam Sepuluh Langkah Menuju Keberhasilan Menyusui yang digariskan WHO sejak tahun 1981, disebutkan pada langkah ke-9: Jangan memberikan botol dot/empeng kepada bayi yang sedang menetek. Perlu pula diperhatikan bahaya lain jika menggunakan botol yang terbuat dari materi yang tidak *foodgrade*. Materi tidak *foodgrade* akan mengeluarkan zat toksik bila dipanaskan. Materi *foodgrade* mencakup kaca, *stainless*, plastik no. 5 atau no. 4. Dot pun harus bebas dari karet. Saat ini *quality control* dari alat-alat makan/minum bayi belum terlalu diperhatikan.

Setelah pulang dari kantor, Ibu dapat menyusui bayinya seperti biasa. Menyusui di malam hari saat tidur bersama memperlambat ikatan ibu dan bayi setelah berpisah pagi dan siang harinya. Apabila ibu libur maka bayi hanya menetek langsung, tidak perlu menggunakan gelas. Bila bayi telah mendapat makanan pendamping ASI, ibu tetap pemerah ASI di kantor. Biasanya menjadi lebih mudah karena bayi sudah makan makanan yang lain. Dengan bimbingan yang intensif dan berkualitas dari tenaga kesehatan, dukungan dari keluarga dan lingkungan kerja, umumnya ibu akan berhasil menyusui sampai 2 tahun meskipun bekerja. Adanya kelompok pendukung ibu menyusui di masyarakat akan menambah keberhasilan ibu bekerja untuk menyusui seperti yang telah dinyatakan oleh WHO pada langkah ke-10 dalam Sepuluh Langkah Menuju Keberhasilan Menyusui.

Jadi, siapa bilang ibu bekerja tidak dapat menyusui?

Yang penting, suami, keluarga, petugas medis, dan kantor (suasana, manajer) mendukung ibu tetap menyusui.

Pitfalls dalam Pemeriksaan Penunjang Alergi

Nia Kurniati

Tujuan

1. Mampu menjelaskan uji alergen yang tersedia untuk anak.
2. Mampu menjelaskan indikasi dan interpretasi hasil uji diagnostik alergi yang adekuat.

Diagnosis penyakit alergi sebenarnya tidak berbeda dengan penyakit lain yang memerlukan komponen anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Harus ditekankan bahwa dalam melakukan anamnesis harus menggali data cukup dalam sampai semua petunjuk yang mengarah ke diagnosis alergi dan alergen yang dicurigai didapatkan. Data yang perlu dicari dari anamnesis meliputi komponen genetik, lingkungan tempat pasien berada, dan paparan yang sudah didapat. Identifikasi alergen sebagai pencetus diperlukan untuk pengobatan dan datanya didapat hanya diperoleh dari anamnesis, atau perlu bantuan pemeriksaan penunjang.

Respons alergi paling banyak diperantarai oleh antibodi IgE yang spesifik terhadap alergen pencetus. Respon ini dapat dideteksi dengan pemeriksaan laboratorium invitro atau invivo (uji kulit). Selain itu masih ada uji suntik intradermal dan uji tempel yang hampir tidak dikerjakan pada anak. Tulisan ini akan membahas penggunaan pemeriksaan penunjang yang dapat mendeteksi IgE terhadap alergen spesifik.

Tes yang dapat mendeteksi IgE spesifik

Pemeriksaan invitro dapat mendeteksi dan bahkan mengukur secara kuantitatif IgE spesifik. Metoda sebelumnya menggunakan *radioallergosorbent assay* dan asal akronim IgE RAST berasal. Saat ini sejumlah *assay* enzimatik dipandang lebih efisien dan telah menggantikan cara RAST. Satuan yang digunakan untuk mengukur secara kuantitatif adalah kU_A/L . Terdapat berbagai macam reagen deteksi IgE yang beredar di dunia namun dari 3 yang diuji oleh FDA Amerika Serikat hasilnya tidak selalu sebanding. Oleh karena itu hasil pemeriksaan IgE menggunakan reagen yang satu tidak dapat dibandingkan dengan hasil menggunakan reagen yang berbeda.

SPT (*skin prick test*) adalah cara lain untuk mendeteksi IgE. Sejumlah alat tersedia untuk memasukkan alergen ke permukaan kulit dengan rasa sakit yang minimal. Hasilnya berupa urtika dapat dinilai setelah menit ke 10 hingga 20. Dalam pemeriksaan ini selalu digunakan kontrol salin dan histamin.

Uji kulit intradermal digunakan pada situasi khusus bila ingin menaikkan sensitivitas, misalnya setelah hasil *skin prick test* yang negatif terhadap vaksin, venom, penisilin dan sejumlah alergen inhalan seperti *Alternaria sp*, dan sejumlah kapang (fungi) luar ruang.

Baik pengukuran IgE pada serum atau *skin prick test* keduanya cukup sensitif. Keuntungan menggunakan *skin prick test* adalah hasilnya yang segera dapat diketahui oleh pasien dan keluarganya. Selain itu harganya lebih murah dibandingkan dengan uji IgE serum. Tetapi kelemahannya adalah pasien harus menghentikan obat yang mengandung antihistamin serta daerah kulit yang akan dipakai untuk tes tidak mengalami *rash*.

Keuntungan pemeriksaan IgE melalui darah adalah kemampuannya untuk tidak terpengaruh oleh penggunaan antihistamin atau oleh lesi dermatitis yang luas. Kelemahannya termasuk rasa nyeri pada saat pengambilan contoh darah, hasil yang baru dapat diketahui setelah 1 minggu dan biayanya yang lebih mahal.

Ketidakesuaian antara hasil *skin prick test* dengan hasil pemeriksaan IgE di laboratorium sering terjadi. Hal itu karena bergantung pada reagen laboratorium yang digunakan, ekstrak alergen dan konsentrasi yang dianggap optimal oleh produsen reagen *skin prick test*.

Pemilihan Jenis Tes dan Interpretasinya

Tujuan pemeriksaan penunjang dalam bidang alergi sebaiknya adalah mengidentifikasi alergen pencetus dari sekian banyak alergen yang potensial. Selain itu juga untuk memastikan pencetus yang dicurigai atau untuk hanya membuktikan ada atopi atau tidak. Pemeriksaan IgE serum spesifik atau *skin prick test* menunjukkan kondisi sensitisasi. Namun terdeteksinya satu alergen tidak menunjukkan diagnosis klinis.

Sebenarnya banyak anak yang memiliki hasil tes yang positif, tetapi tidak menunjukkan gejala alergi ketika diprovokasi dengan alergen tersebut. Kelemahan ini menunjukkan pentingnya dokter menyandarkan diagnosis pada riwayat penyakit lebih rinci dan mencari gambaran khusus penyakit spesifik sewaktu memilih dan menginterpretasi tes alergi. Contohnya tidak perlu meminta tes alergi kalau pada anamnesis jelas sekali seorang anak toleran terhadap bahan yang dicurigai. Selain itu bila paparan tidak relevan juga tidak perlu minta tes (contoh: tes terhadap polen yang sering ditemukan di negara 4 musim padahal kita tinggal di daerah Katulistiwa). Karena itu pengetahuan mengenai aerobiologi sangat penting.

Penggunaan tes panel alergi seperti yang banyak dikerjakan di beberapa laboratorium saat ini sebenarnya juga tidak selalu tepat. Karena sebagian alergen yang terdapat dalam daftar reagen panel komersial tersebut sebenarnya tidak ditemui pada situasi kehidupan anak-anak kita. Oleh karena itu hasil tes yang positif menjadi tidak relevan sama sekali. Lagipula hal tersebut mudah sekali menggiring dokter untuk membuat interpretasi berlebihan dan melakukan anjuran menghindari alergen tersebut dan menimbulkan konsekuensi nutrisi, social, dan emosional pada anak.

Serupa juga, dokter harus hati-hati menginterpretasikan hasil tes yang negatif bila didapatkan riwayat gejala alergi terhadap alergen tersebut. Tes yang berbasis IgE tidak berguna bila patofisiologi kelainan penyakit alergi yang ditemukan bukan melalui IgE, seperti dermatitis kontak.

Masih sedikit penelitian yang menghubungkan hasil tes alergi dengan gejala klinis. Umumnya simpulan banyak penelitian adalah hasil tes yang makin tinggi atau kuat meningkatkan kemungkinan korelasinya dengan gejala klinis. Sebaiknya pasien tidak diberitahu kalau mereka alergi hanya berdasarkan tes kulit atau pemeriksaan IgE di dalam serum. Bila ingin menguji tapis atopi, misalnya untuk membedakan antara infeksi virus berulang dengan rinitis alergi, gunakan panel alergi dengan sedikit alergen. Cara lain adalah dengan menggunakan tes multialergen yang mengandung beberapa alergen yang sering ditemukan, seperti alergen tungau debu rumah, serpihan kulit binatang, dan fungi. Ketersediaan dan komposisi panel ini bervariasi menurut produsennya. Hasil yang positif dapat digunakan untuk mencari alergen yang lebih spesifik. Tes multialergen memiliki nilai prediksi positif lebih tinggi dibandingkan *skin prick test* dan diagnosis alergi dalam mendeteksi anak atopik.

Pitfalls pada alergi saluran napas

Penyakit alergi pada saluran napas terdiri atas asma alergi dan rinitis alergi. Panduan asma nasional menganjurkan evaluasi ke arah alergi pada anak dengan asma persisten, terutama terhadap alergen *indoor*. Pemeriksaan ini berguna untuk memberikan anjuran penghindaran yang lebih tepat dan memikirkan kemungkinan imunoterapi. Pemilihan dan interpretasi tes tertentu juga penting mempertimbangkan paparan lingkungan (kondisi rumah, binatang peliharaan, pola tanaman geografik), riwayat penyakit (gejala, waktu dengan paparan) dan karakteristik penyakit (alergi polen tidak umum pada bayi yang lebih banyak tinggal di rumah, pasien umumnya tidak mengalami gejala akut saat terpapar tungau debu rumah, alergen makanan umumnya tidak menyebabkan penyakit saluran napas kronik). Uji provokasi dapat memastikan alergi lingkungan tetapi sebenarnya jarang dilakukan untuk tujuan klinis.

Pitfalls dalam alergi makanan

Alergi makanan dapat dicurigai bila gejala khusus, seperti urtikaria, angioedema, batuk, mengi, muntah, dan anafilaksis, terjadi dalam beberapa menit sampai jam setelah menelan makanan; selain itu anak telah didiagnosis dengan penyakit tertentu seperti dermatitis atopi sedang-berat, dan eosinofilia. Pemeriksaan IgE spesifik makanan dapat dipertimbangkan untuk mengidentifikasi pencetus, mendiagnosis kelainan kronik, dan memantau resolusi alergi. *Skin prick test* dan pemeriksaan kadar IgE spesifik makanan memiliki sensitivitas dan spesivitas sebanding. Sering ditemukan hasil tes alergi positif terhadap jenis makanan tertentu tetapi tidak dapat dianggap alergi karena sehari-hari makanan tersebut dapat dikonsumsi tanpa menimbulkan gejala (toleran). Oleh karena itu tes panel IgE yang tidak terarah, misalnya juga mencakup makanan yang ditoleransi, sangat tidak dianjurkan. Cara lain untuk mendiagnosis alergi makanan adalah dengan memperhatikan riwayat penyakit dan melakukan uji provokasi oral di bawah pengawasan. Diet eliminasi bila sudah dimulai, jangan diteruskan bila tidak ada riwayat yang meyakinkan sebelumnya atau juga meragukan pada saat uji provokasi oral.

Observasi kunci diagnosis alergi makanan adalah:

- Melakukan uji tapis alergi makanan tanpa memperhatikan riwayat sebelumnya tidak dianjurkan karena sensitisasi tanpa gejala klinis alergi sering terjadi, misalnya tes positif pada kacang tanah sebesar 8% tetapi yang memiliki gejala klinis hanya 1%.
- Hasil tes yang negatif juga tidak berarti menyingkirkan diagnosis alergi makanan. *Skin prick test* menggunakan bahan makanan segar akan meningkatkan sensitivitas apalagi bila buah-buahan. Hati-hati bila hasil tes negatif sedangkan riwayat alergi sangat jelas. Diperlukan uji provokasi di bawah pengawasan ketat tenaga medis.
- Reaktivitas silang sering terjadi antar protein makanan yang berhubungan, sehingga hasil IgE serum positif kuat tetapi tidak dengan gejala klinisnya. Misalnya hasil yang positif IgE terhadap kacang tanah, 50%-nya juga positif terhadap legume. Tetapi mereka yang klinisnya alergi kacang tanah hanya sedikit sekali yang juga alergi terhadap legume. Reaktivitas silang antara protein homolog antara aeroalergen dengan alergen makanan mungkin juga menyebabkan hasil tes IgE alergen makanan positif meskipun tanpa gejala alergi makanan (polen pohon *birch* dengan kacang mete, kacang dan kedelai; polen rumput dengan gandum, kacang tanah, tungau debu rumah dan udang).
- Hasil tes yang positif kuat berkorelasi dengan kemungkinan adanya penyakit klinis alergi. Tetapi penelitian mengenai hubungan ini hanya sedikit, hasilnya pun bervariasi menurut umur, jenis penyakit dan faktor lainnya.
- Kadar konsentrasi IgE serum atau ukuran urtika pada *skin prick test* tidak secara akurat menduga keparahan reaksi alergi; mereka hanya mencerminkan kemungkinan reaksi alergi dengan intensitas yang berbeda.

- Kadar IgE serum total tidak dapat menunjukkan alergen spesifik. Orang atopik sering memiliki peningkatan kadar IgE total, tetapi saat ini tidak ada bukti yang mendukung interpretasi IgE spesifik dengan IgE total.
- Mendiagnosis antibodi IgG terhadap makanan untuk mendiagnosis alergi tidak dianjurkan
- Uji intradermal tidak dianjurkan karena terlalu sensitif dan berisiko menimbulkan reaksi alergi yang berat.
- Enterokolitis dan proktokolitis yang diinduksi oleh protein makanan tidak berdasarkan reaksi alergi yang diperantarai IgE oleh karena itu tidak diperlukan uji laboratorium IgE maupun *skin prick test*.

Prinsip tes pada alergi obat, venom serangga, vaksin, dan lateks

Prinsip diagnosis alergi seperti yang sudah diterangkan di atas juga berlaku untuk obat, venom serangga, vaksin, dan lateks. Riwayat penyakit adalah sumber informasi yang sangat berharga, dan membantu dalam melakukan tes dan menginterpretasi hasilnya termasuk apakah reaksi yang terlihat itu diperantarai oleh IgE atau tidak. Uji terhadap alergen obat biasanya tidak terstandar dan sensitivitasnya rendah. Pemeriksaan kadar IgE untuk obat sering kali tidak relevan (pada lesi makulopapular, sindrom Steven Johnson). *Skin prick test* dan uji intradermal untuk alergi penisilin menggunakan reagen khusus memiliki peluang menguji reaksi alergi yang diperantarai IgE.

Uji alergi terhadap venom serangga perlu dipertimbangkan bila gejala anafilaksis terjadi setelah gigitan. Bila hasilnya positif maka sangat disarankan untuk melakukan imunoterapi. Reaksi lokal gigitan tidak menunjukkan risiko anafilaksis. Urtikaria generalisata tanpa gejala anafilaksis lain pada anak berumur < 16 tahun biasanya tidak memerlukan tes. Tetapi bila terjadi anafilaksis pada umur berapapun maka *skin prick test* dan uji intradermal dipertimbangkan sebagai cara diagnosis. Bila hasil *skin test* negatif pada alergi venom serangga, dianjurkan untuk tetap mengerjakan uji ikadar IgE serum bila riwayat klinisnya kuat. *Skin prick test* dan uji intradermal dapat digunakan untuk vaksin yang dicurigai menyebabkan alergi, meskipun harus dilakukan prosedur pengenceran yang tepat agar dapat dihindari reaksi iritasi lokal. Uji kulit tidak tersedia untuk lateks, tersedia uji serum tetapi kegunaannya masih belum jelas.

Tes yang sedang dikembangkan atau tidak berguna

Tes lain yang banyak ditulis di jurnal ilmiah seperti uji aktivasi basofil, uji tempel dengan menggunakan alergen makanan saat ini masih digunakan dalam tatanan riset, meskipun untuk laboratorium di negara maju, uji aktivasi basofil digunakan untuk menunjang diagnosis anafilaksis.

Beberapa prosedur yang diklaim juga sebagai pengujian alergi seperti stimulasi limfosit, termografi fasial, analisis cairan lambung, analisis rambut, *applied kinesiology*, *provocation-neutralisation*, IgG/IgG4 spesifik alergen tertentu, *assay* sitotoksik dan elektrodermal tes, saat ini belum memiliki bukti dapat mendiagnosis alergi, oleh karena itu penggunaannya tidak direkomendasikan.

Take home messages

- Diagnosis alergi pada bayi dan anak harus berdasarkan anamnesis dan alergen dikenali melalui uji alergen baik pemeriksaan IgE serum atau uji kulit.
- Pemeriksaan IgE serum harus dipilih sesuai dengan gambaran klinis dan diinterpretasikan dengan baik, sesuai dengan umur anak, paparan alergen, dan kemampuan tesnya.
- Uji alergi dikerjakan untuk mengidentifikasi pencetus, memastikan alergi, dan meskipun jarang untuk menguji tapis atopi.
- Hasil uji yang positif baik pada serum maupun uji kulit hanya menunjukkan adanya sensitisasi terhadap alergen tersebut. Bila nilainya tinggi maka kemungkinan berhubungan dengan gejala klinis makin besar, meskipun kadarnya tidak berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.

Daftar Bacaan

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 suppl): S94-S138.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, dkk; NIAID Sponsored expert panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 suppl):S1-S58.
3. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, dkk. NIAID Sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics.* 2011; Published online October 10. doi:10.1542/peds.2011-0539.
4. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics.* 2008;122 (4):812-24.
5. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3): 477-80, e1-e42.
6. Hamilton RG, Williams PB; Specific IgE testing task force of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):33-8.
7. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* 2010; 303(18):1848-56.

Pitfalls (Kekeliruan) Terapi Inhalasi pada Penyakit Saluran Napas

Wahyuni Indawati

Tujuan:

1. Memahami prinsip dasar terapi inhalasi
2. Memahami kekeliruan indikasi terapi inhalasi
3. Memahami kekeliruan pemilihan alat, jenis obat, dan dosis obat terapi inhalasi

Terapi inhalasi telah dikenal sejak 1500 tahun sebelum Masehi, namun dalam dunia kedokteran modern terapi ini mulai berkembang sejak 50 tahun yang lalu.¹ Walaupun demikian, penggunaan terapi inhalasi pada anak baru mulai berkembang pesat sejak 15 tahun terakhir.^{1,2} Terapi inhalasi atau terapi aerosol merupakan salah satu cara/metoda pemberian obat dalam bentuk aerosol (partikel inhalan) dengan cara hirupan langsung melalui saluran nafas.^{2,3} Pemberian obat dengan cara ini dapat ditujukan baik untuk kelainan respiratori maupun kelainan non respiratori.²⁻⁶

Terapi inhalasi merupakan cara pemberian obat yang tidak sederhana pemberian obat secara oral ataupun pemberian secara sistemik. Pemberian obat dengan cara ini memerlukan alat khusus dan keterampilan atau *manouver* tertentu agar obat dapat bekerja dengan optimal. Hal tersebut seringkali merupakan penyebab penggunaan terapi inhalasi yang kurang tepat dan sebagai dampaknya respon klinis pengobatan menjadi kurang baik, sehingga terjadi *underuse* pada terapi inhalasi. Di sisi lain, perkembangan alat inhalasi dan ketersediaannya yang meluas membuat terapi inhalasi mulai banyak digunakan. Namun sayangnya seringkali penggunaannya tidak didasari oleh indikasi yang tepat sehingga sering terjadi *overuse* pada terapi inhalasi. Makalah ini akan membahas prinsip dasar terapi inhalasi dan kekeliruan yang sering terjadi dalam praktek sehari-hari.

Prinsip Dasar Terapi Inhalasi

Prinsip dasar terapi inhalasi adalah pemberian obat dalam bentuk aerosol (partikel inhalan) melalui hirupan langsung ke saluran napas.²⁻⁶ Target organ

terapi inhalasi dapat bersifat lokal atau sistemik. Target lokal terapi inhalasi dimulai dari hidung hingga ke alveolus, sedangkan target sistemik umumnya tidak ditujukan pada kelainan pada saluran napas tetapi pada kelainan yang bersifat sistemik. Kekeliruan dalam praktek sehari-hari adalah makna terapi inhalasi seringkali direduksi dan hanya dihubungkan dengan penggunaan nebuliser (nebulisasi). Keuntungan terapi inhalasi dengan target saluran napas adalah dosis obat dapat diminimalisasi sehingga efek sistemik sangat kecil, efek maksimal di target organ, serta awitan kerja obat lebih cepat.²⁻⁶

Efektifitas terapi inhalasi sangat tergantung pada konsentrasi obat yang terdeposisi di target organ. Deposisi aerosol pada saluran napas dapat terjadi melalui 3 mekanisme, yaitu:^{4,6,7}

1. Impaksi merupakan proses deposisi yang terjadi pada partikel aerosol yang berukuran >3 mikron. Umumnya terjadi di saluran napas besar seperti orofaring, akibat benturan partikel dengan anatomi saluran napas.
2. Sedimentasi merupakan proses deposisi yang terjadi pada partikel aerosol yang berukuran 1-3 mikron. Umumnya terjadi di bronkus dan percabangannya akibat gaya gravitasi.
3. Difusi merupakan proses deposisi yang terjadi pada partikel aerosol yang berukuran $< 0,5$ mikron akibat adanya gerak acak *brown*.

Proses deposisi aerosol pada saluran napas dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:^{2,4,8}

1. Karakteristik fisik partikel aerosol

Karakteristik fisik partikel aerosol yang terpenting adalah ukuran (diameter) dan massa partikel yang digambarkan sebagai *mass median aerodynamic diameter* (MMAD). Partikel yang memiliki MMAD sebesar 2 mikron akan terdeposisi di saluran napas distal (bronkus dan percabangannya) sehingga akan memberikan efek yang optimal untuk obat dengan target organ bronkus. Sifat kimia dan fisik lain pada partikel aerosol yang juga berpengaruh terhadap deposisi partikel adalah kelembaban, bentuk, dan kecepatan aerosol. Karakteristik fisik ini dipengaruhi oleh jenis obat dan alat inhalasi yang digunakan.

2. Faktor *host*

Faktor *host* yang mempengaruhi deposisi partikel adalah faktor anatomi atau kondisi saluran napas dan faktor ventilasi. Beberapa faktor ventilasi yang penting adalah:

- volume inspirasi (*inspired volume*)
- waktu inspirasi (*inspiratory time*)
- lama waktu menahan napas (*breath-hold duration*)
- deras aliran inspirasi (*inspiratory flow*)

Penelitian mengenai massa partikel inhalan, deposisi dan distribusi partikel aerosol di saluran napas pada bayi dan anak sangat terbatas. Data yang diperoleh

dari penelitian *in vitro*, studi pada hewan percobaan, maupun penelitian *in vivo* pada bayi menunjukkan efisiensi terapi inhalasi pada bayi atau anak lebih rendah dan bervariasi dibandingkan orang dewasa. Bahkan Newhouse, dkk. menunjukkan deposisi aerosol pada bayi dengan napas spontan hanya berkisar <5%.⁹ Fok, dkk. juga menunjukkan deposisi aerosol sebesar <2% pada bayi dengan *bronchopulmonary dysplasia* (BPD).¹⁰ Oleh karena itu penggunaan terapi inhalasi bayi dan anak perlu benar-benar memperhatikan faktor-faktor yang dapat mengurangi deposisi aerosol, seperti faktor anatomi, fisiologi, efisiensi alat yang dipakai, serta karakteristik partikel aerosol yang dihasilkan. Juga perlu dipertimbangkan faktor kemampuan, kerjasama, dan kepatuhan anak, agar terapi dapat bermanfaat secara optimal.

Faktor-faktor yang Memengaruhi Efektifitas Terapi Inhalasi pada Bayi dan Anak

Efektifitas terapi inhalasi pada bayi dan anak sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu :^{2,3,5,11}

1. Faktor pasien

- a. Faktor anatomi: saluran napas pada anak relatif lebih kecil, baik orofaring maupun diameter bronkus, sehingga menyebabkan partikel aerosol mudah mengalami impaksi di saluran napas atas. Selain itu, cara bernapas bayi dan anak kecil terutama melalui hidung (*obligatory nasal breathing*). Hal tersebut juga memberikan dampak mudahnya impaksi partikel di hidung.
- b. Faktor fisiologi: aliran udara inspirasi pada bayi dan anak kecil sangat bervariasi, terutama karena pola napas yang belum teratur. Aliran udara inspirasi akan makin bervariasi pada kondisi anak yang menangis. Hal ini akan mempengaruhi jumlah partikel yang terinhalasi dan terdeposisi. Volume tidal yang kecil, laju pernapasan yang cepat, dan waktu menahan napas yang singkat, juga akan menurunkan deposisi partikel inhalan.
- c. Faktor penyakit dasar: berbagai kelainan pada saluran respiratorik akan menurunkan deposisi partikel, tergantung pada derajat keparahannya, misalnya pada penyakit saluran napas obstruktif yang melanjut akan menyebabkan deposisi partikel, terutama pada saluran napas besar.
- d. Faktor kemampuan, kepatuhan dan penerimaan terhadap terapi inhalasi yang biasanya dipengaruhi oleh usia dan tingkat intelegensi seorang anak.

2. Faktor alat inhalasi (sistem aerosol)

Alat inhalasi yang digunakan akan mempengaruhi jumlah aerosol yang

dihasilkan, ukuran partikel tertentu, dan distribusi partikel. Deposisi aerosol juga dipengaruhi oleh *interface* yang digunakan seperti masker wajah, *mouthpiece*, atau *endotracheal tube*. Alat inhalasi tertentu juga memerlukan prosedur *manouwer* tertentu agar dapat bekerja optimal. Jika prosedur ini tidak dilakukan dengan benar akan mempengaruhi partikel yang terdeposisi. Karakteristik partikel aerosol yang dihasilkan oleh berbagai alat terapi inhalasi disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sistem aerosol³

	MDI	DPI	Nebuliser
Teknik pembentukan aerosol	propelan	aliran udara ekspirasi pasien	prinsip bernoulli/kristal piezoelektrik
Ukuran partikel	1-10 mikron	1-10 mikron	bervariasi
Deposisi obat	5-10%	9-30%	2-10%
Deposisi orofaring	bermakna	bervariasi	tidak bermakna
Dosis obat	kecil	kecil	dosis besar dapat diberikan
Kontaminasi	tidak	tidak	mungkin

Indikasi Terapi Inhalasi

Terapi inhalasi dapat diindikasikan untuk kelainan respiratori maupun kelainan non respiratori. Pada kesempatan ini hanya akan dibahas indikasi terapi inhalasi pada kelainan respiratori. Terdapat beberapa indikasi terapi inhalasi yaitu:^{3,5,12}

1. Penyakit inflamasi saluran napas

Asma merupakan indikasi utama terapi inhalasi. Pada asma, terapi inhalasi dapat diberikan sebagai salah satu cara pemberian obat, baik untuk mengatasi serangan maupun untuk penanganan jangka panjang. Penyakit inflamasi saluran napas lain yang juga menjadi indikasi terapi inhalasi, antara lain rinitis alergi derajat sedang-berat dan rinosinusitis, obstruksi akut akibat inflamasi di saluran napas seperti bronkiolitis dan sindrom *croup*.

2. Penyakit infeksi pernapasan

Beberapa sediaan obat antibiotik dan antiviral dapat diberikan secara inhalasi. Namun pemberian antibiotik dalam bentuk aerosol tidak tersedia dalam banyak jenis, dan terutama terindikasi untuk infeksi pada penyakit kronik paru, seperti *cystic fibrosis* atau bronkiektasis, yaitu suatu kondisi yang memudahkan kolonisasi bakteri persisten. Gentamisin dan tobramisin tersedia untuk kuman *Pseudomonas aeruginosa* dan pentamidin tersedia untuk kuman *Pneumocystis carinii*. Antiviral yang tersedia dalam bentuk aerosol adalah ribavirin untuk *Respiratory syncytial virus* dan zanamivir untuk virus influenzae. *Amphotericin B* tersedia untuk infeksi *Candida albicans*.

3. Membantu bersihkan saluran napas (*airway clearance*)¹³⁻¹⁵

Bersihkan saluran napas merupakan mekanisme penting dalam pertahanan sistem pernapasan. Bersihkan saluran napas diperlukan untuk menjaga agar saluran napas tetap terhindar dari benda asing atau mikro-organisme yang dapat menyebabkan penyakit pada sistem pernapasan. Terdapat 2 hal yang berperan penting dalam bersihkan saluran napas, yaitu bersihkan mukosiliar dan refleksi batuk. Bersihkan mukosiliar terutama berperan pada saluran napas kecil/perifer untuk membawa kuman, benda asing, atau debris-debris yang terhirup selama proses bernapas ke arah proksimal saluran napas untuk dikeluarkan. Apabila jumlah kuman, benda asing, atau debris tersebut cukup banyak maka diperlukan refleksi batuk untuk membantu mengeluarkannya. Pada keadaan tertentu terdapat gangguan pada sistem bersihkan saluran napas, misalnya pada *cystic fibrosis*, bronkiektasis, penyakit neuromuskular, ataupun kondisi hiper-reaktivitas bronkus. Pada kondisi tersebut terapi inhalasi dapat membantu bersihkan saluran napas.

Kekeliruan yang sering terjadi adalah memberikan nebulisasi dengan indikasi selesma atau rinfaringitis akut.

Pemilihan Alat Terapi Inhalasi

Pemilihan alat terapi inhalasi yang tepat sangat menentukan efektifitas pemberian obat. Seringkali terapi inhalasi telah diberikan sesuai indikasi, namun karena pemilihan alat dan cara penggunaan alat yang kurang tepat membuat efektifitas klinisnya tidak optimal. Terdapat beberapa jenis alat terapi inhalasi yang pemilihannya dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:^{3,7,12}

- Target organ yang akan dicapai: bila target organ yang akan dicapai adalah hidung tentunya alat yang digunakan adalah *nasal drop* atau *nasal spray*. Namun jika yang ingin dicapai adalah bronkus atau saluran napas bawah maka alat yang digunakan adalah nebuliser, *metered dose inhaler* (MDI) ataupun *dry powder inhaler* (DPI).
- Kompetensi dan keterampilan penggunaan alat: setiap alat inhalasi mempunyai cara penggunaan yang spesifik sehingga untuk penggunaannya diperlukan keterampilan tertentu. Hal ini umumnya dipengaruhi oleh faktor usia, intelegensi, dan kondisi saluran napas. Misalnya pada anak usia di bawah 8 tahun alat inhalasi yang dapat dipakai adalah nebuliser ataupun MDI dengan *spacer*, sedangkan DPI tidak dapat digunakan. Pada asma serangan sedang berat sebaiknya alat inhalasi yang dipakai adalah MDI dengan *spacer* atau nebuliser.
- Jenis obat yang digunakan: bila kita ingin mencampur beberapa jenis obat atau memberikan obat dengan dosis besar sebaiknya menggunakan nebuliser. Namun ada beberapa jenis obat yang tidak dapat diberikan dengan nebuliser ultrasonik, seperti steroid ataupun obat yang berbahan protein.

Berbagai alat terapi inhalasi yang dapat digunakan adalah:^{3,7,12}

1. *Intranasal drop/spray*

Terdapat beberapa jenis obat yang tersedia dalam bentuk ini. Umumnya diindikasikan untuk mengatasi berbagai masalah pada hidung, seperti rinitis akut, rinitis alergi, ataupun rinosinusitis. Dekongestan, steroid, dan *normal saline* tersedia dalam bentuk *intranasal drop/spray*. Hal penting yang perlu diperhatikan saat menggunakan alat ini adalah arah semprotan, sebaiknya ke arah lateral atau cuping hidung.

2. Nebuliser

Nebuliser merupakan alat inhalasi yang berfungsi mengubah cairan (*solution*) menjadi aerosol. Alat yang dipakai dapat berupa aliran udara bertekanan tinggi yang dihasilkan oleh kompresor (*jet nebulizer*), atau getaran (vibrasi) kristal piezoelektrik (*ultrasonic nebulizer*). Pada alat ini, obat dalam bentuk cairan akan dimasukkan ke dalam labu nebulisasi. Jumlah cairan yang harus diisi ke dalam labu tersebut disebut *fill volume*. Tiap alat mempunyai *fill volume* yang bervariasi tergantung kecepatan alat tersebut menghasilkan aerosol, namun umumnya *jet nebulizer* mempunyai *fill volume* antara 4-6 ml. *Fill volume* ini berkorelasi dengan waktu nebulisasi, waktu optimal nebulisasi umumnya dicapai antara 6-10 menit. Dikenal juga istilah *dead volume* yaitu volume yang tersisa dalam labu nebulisasi dan sudah tidak dapat diubah lagi menjadi aerosol. Pada *jet nebulizer* umumnya *dead volume* adalah 1 ml. Pengisian cairan obat yang kurang dari *fill volume* ataupun mendekati *dead volume* akan menyebabkan respon klinis terhadap terapi inhalasi tidak optimal. Pemilihan *interface* (bagian alat inhalasi yang langsung berhubungan ke pasien) juga memegang peranan penting. Pada anak usia >5 tahun atau anak yang kooperatif, penggunaan *mouthpiece* lebih diutamakan untuk mengurangi proses impaksi di hidung. Jika menggunakan masker wajah harus diupayakan masker wajah cukup ketat dan tidak kebesaran agar tidak banyak obat yang terbang. Upayakan juga anak dalam kondisi nyaman dan jika memungkinkan tidak menangis. Pada masker wajah yang kebesaran deposisi di saluran napas hanya 0,1%, sedangkan pada anak yang menangis deposisi di saluran napas hanya kurang lebih 1%.¹⁶

3. *Metered dose inhaler (MDI)*

MDI merupakan alat yang mengubah obat dalam bentuk suspensi menjadi aerosol. Prosedur yang tepat untuk menggunakan alat ini adalah sebagai berikut:

1. Mengocok kanister obat sebelum pemakaian
2. Membuka tutup kanister
3. Memegang kanister dalam posisi tegak (*upright position*)
4. Mulai melakukan ekshalasi atau ekspirasi maksimal

5. Masukkan *mouthpiece* ke dalam mulut dan katupkan bibir dengan rapat
6. Mulai lakukan inspirasi perlahan, sesaat setelah dimulainya inspirasi tekan kanister obat, teruskan inspirasi hingga maksimal
7. Tahan napas kurang lebih 10 detik atau sepuluh hitungan
8. Ekshalasi kembali dan dilanjutkan kumur-kumur dengan air putih untuk membilas obat yang tersisa di orofaring.

Penggunaan alat ini memiliki keterbatasan jika digunakan pada bayi dan anak, karena anak dan bayi umumnya belum mampu melakukan koordinasi dengan baik saat menggunakan alat ini. Selain itu semprotan obat dengan alat ini memiliki kecepatan tinggi karena adanya propelan, sehingga obat akan banyak mengalami impaksi di orofaring. Oleh karena itu penggunaan MDI pada anak, seharusnya dilengkapi dengan *spacer*. Terdapat 2 jenis *spacer*, yaitu *spacer* dengan katup dan *spacer* tanpa katup. *Spacer* yang direkomendasikan untuk digunakan pada anak adalah *spacer* dengan katup, sehingga dapat mengatasi masalah koordinasi dan impaksi di orofaring. Selain itu dengan menggunakan *spacer* kita dapat memilih *interface* yang sesuai dengan usia anak, yaitu masker wajah ataupun *mouthpiece*. Dengan menggunakan *spacer*, pasien cukup bernapas perlahan dan dalam, dan tidak perlu melakukan koordinasi saat menarik napas dengan waktu penekanan kanister. Berbagai penelitian mendapatkan efektifitas yang sama antara penggunaan nebuliser dan MDI dengan *spacer*.¹⁷ Hal ini menyebabkan penggunaan nebuliser di negara maju sudah banyak ditinggalkan dan digantikan perannya oleh MDI dengan *spacer*.

Kekeliruan yang sering terjadi pada penggunaan MDI adalah tidak mengocok kanister, sehingga antara zat aktif dan propelan tidak tercampur baik, tidak melakukan ekshalasi maksimal, tidak melakukan inspirasi yang perlahan dan dalam, dan tidak menahan napas. Alamoudi dkk. mendapatkan kekeliruan saat menggunakan MDI, yaitu tidak melakukan inspirasi perlahan dan dalam sebanyak 46,4%, sedangkan kekeliruan tidak menahan napas selama 10 detik sebanyak 52,2%.¹⁸ Kekeliruan lain yang terjadi adalah memberikan MDI pada anak tanpa menggunakan *spacer*.

4. Dry Powder Inhaler (DPI)

DPI adalah alat terapi inhalasi yang mengubah bentuk obat bubuk kering menjadi aerosol. Terdapat berbagai bentuk DPI yang tersedia, namun secara prinsip dibagi menjadi DPI yang antara alat dan obat menjadi satu dan DPI yang antara alat dan obatnya terpisah. Sediaan DPI untuk anak umumnya adalah yang alat dan obatnya menjadi satu. Bentuk sediaan yang banyak tersedia adalah *turbuhaler* dan *diskhaler*. Cara penggunaan DPI adalah sebagai berikut:

1. Buka tutup DPI dan pastikan *mouthpiece* dalam kondisi bersih dan tidak terdapat sumbatan.

2. Persiapkan satu dosis obat, jika dengan *turbuhaler*, putar bagian bawah *turbuhaler* searah jarum jam hingga maksimal, kemudian putar berlawanan arah jarum jam hingga terdengar bunyi klik. Jika menggunakan *diskhaler*, persiapan dosis cukup dilakukan dengan menekan katup ke bawah.
3. Lakukan ekspirasi maksimal kemudian letakkan *mouthpiece* pada mulut dan katupkan bibir dengan rapat.
4. Lakukan inspirasi dengan kuat dan dalam
5. Tahan napas selama 10 detik/hitungan
6. Ekspirasi kembali dan dilanjutkan dengan kumur-kumur untuk membilas sisa obat di orofaring.

Penggunaan DPI mensyaratkan pasien yang sudah mampu menggunakan *mouthpiece* dan dapat melakukan inspirasi yang kuat dan dalam (>30 L/mnt). Hal ini umumnya dapat dilakukan oleh anak yang sudah cukup besar, yaitu berusia >8 tahun. Kekeliruan yang sering terjadi adalah memberikan DPI untuk anak yang kurang dari 8 tahun. Alamoudi, dkk. mendapatkan kekeliruan yang sering terjadi pada penggunaan *turbuhaler* adalah tidak mempersiapkan dosis dengan cara memutar bagian bawah obat sebanyak 23,1%, dan tidak menahan napas 10 hitungan sebanyak 21,1%.¹⁸

Pemilihan Dosis Obat dan Jenis Obat Terapi Inhalasi

Terapi inhalasi merupakan cara pemberian obat yang langsung menuju target organ, sehingga dapat dikategorikan sebagai pemberian obat secara topikal.²⁻⁶ Berbeda dengan pemberian obat secara sistemik, yaitu obat yang diberikan akan melalui berbagai proses sebelum mencapai target organ, di antaranya proses absorpsi, metabolisme lintas pertama, dan hemodilusi, hal ini tidak dialami oleh obat topikal.¹⁹ Jika dibandingkan dengan pemberian obat secara sistemik yang perlu mempertimbangkan penghitungan dosis sesuai berat badan agar obat dalam indeks terapeutik dapat mencapai target organ, pemberian obat secara topikal tidak perlu demikian.^{4,19}

Dosis obat topikal termasuk obat inhalasi telah dirancang berada dalam kisaran dosis terapeutik yang tidak perlu disesuaikan dengan perhitungan berat badan. Hal yang perlu diperhatikan pada terapi inhalasi bukan pada perbedaan dosis yang diberikan berdasarkan berat badan (dosis yang diberikan sama), namun pada efektifitas terapi inhalasi yang diberikan yang dipengaruhi oleh berbagai faktor yang telah dijelaskan sebelumnya.^{4,19} Oleh karena itu terapi inhalasi seringkali disebut sebagai terapi yang tidak bersifat *dose dependent* namun *response dependent*. Pada pemberian terapi inhalasi yang perlu diperhatikan adalah respon klinisnya, yaitu jika respon klinis belum optimal maka pemberiannya dapat diulang dan jika sudah tidak ada keluhan dapat dihentikan.

Jenis obat yang dapat diberikan dalam bentuk inhalasi lebih terbatas dibandingkan dengan obat yang diberikan secara sistemik. Jenis obat yang diberikan secara inhalasi harus disesuaikan dengan indikasinya agar respon klinis yang diharapkan akan optimal. Beberapa jenis obat yang dapat diberikan secara inhalasi adalah sebagai berikut:

1. Bronkodilator^{5,12}

Obat inhalasi yang memiliki efek bronkodilator adalah golongan beta 2 agonis dan golongan antikolinergik. Obat ini umumnya diberikan sebagai tata laksana utama asma sebagai obat pereda (*reliever*) gejala atau pereda serangan. Namun beberapa penelitian invitro mendapatkan efek lain untuk beta 2 agonis yaitu perannya dalam meningkatkan gerakan silia sehingga dapat membantu bersihan saluran napas. Selain itu efek bronkodilatasinya akan meningkatkan aliran udara ekspirasi (*expiratory flow*) yang diperlukan untuk refleks batuk yang optimal.

2. Anti-inflamasi^{5,12}

Steroid hirupan sudah lama dikenal sebagai terapi utama tata laksana jangka panjang asma. Obat ini diberikan sebagai obat pengendali (*controller*) pada asma. Walaupun pada berbagai pedoman, termasuk pedoman yang dikeluarkan oleh *Global Initiative for Asthma* (GINA), steroid sistemik merupakan pilihan utama dalam menangani serangan asma sedang berat, namun terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan manfaat penggunaan steroid hirupan pada serangan asma sedang berat. Berbagai penelitian tersebut menunjukkan manfaat steroid hirupan pada serangan asma sedang berat dengan dosis yang tinggi yaitu 800-2000 mikrogram *budesonide* (setara dengan 2-4 *respule*).²⁰⁻²¹ Selain terindikasi untuk asma, saat ini juga tersedia sediaan steroid intranasal yang terindikasi untuk rinitis alergi persisten maupun rinosinusitis.

3. Vasokonstriktor²²

Pada kondisi edema berat laring seperti pada laringitis atau sindrom *croup*, inhalasi epinefrin atau adrenalin dapat diberikan untuk menurunkan permeabilitas vaskular sehingga akan mengurangi edema. Epinefrin yang dapat digunakan antara lain adalah:

1. *Racemic epinefrin 2,25%* (campuran 1:1 isomer D dan L epinefrin) diberikan sebanyak 0,5 ml dan dilarutkan dalam 3 ml larutan *normal saline*.
2. L-epinefrin 1:1000 dengan dosis 0,5 ml/kg dengan dosis maksimal sebanyak 5 ml.

4. Zat mukoaktif (*mucoactive agent*)²³⁻²⁵

Tujuan utama pemberian zat mukoaktif adalah untuk mempermudah pengeluaran mukus dan mengurangi sekresi mukus yang berlebihan sehingga

akan memperbaiki bersihan saluran napas. Beberapa obat jenis ini tersedia dalam bentuk inhalasi, yang paling sederhana adalah *normal saline* (*isotonic saline*). Inhalasi dengan *normal saline* akan melembabkan jalan napas dan mengencerkan mukus karena meningkatkan konsentrasi air pada lapisan sol mukus. Kombinasi *normal saline* dan beta-2 agonis dapat meningkatkan bersihan jalan napas. Pada *cystic fibrosis* didapatkan sekresi mukus yang kental dan berlangsung kronik, dapat diberikan mukolitik berupa *human recombinant DNAse* (*rhDNAse*) atau inhalasi dengan salin hipertonik. Namun demikian pemberian zat mukoaktif melalui terapi inhalasi merupakan terapi suportif yang diberikan sebagai terapi tambahan setelah masalah primer (infeksi, inflamasi, paparan terhadap iritan) diatasi. Pemberian zat mukoaktif ini juga perlu berhati-hati jika diberikan pada pasien dengan refleks batuk yang kurang/tidak optimal seperti pada anak usia < 6 bulan ataupun pada anak dengan kelainan neuromuskular. Umumnya pada kondisi demikian pemberian terapi inhalasi dapat dilakukan bersamaan dengan fisioterapi dada.

5. Antimikro-organisme^{3,5,12}

Beberapa jenis antimikro-organisme (antibakteri, antivirus, dan antijamur) tersedia dalam bentuk inhalasi. Namun penggunaannya masih terbatas dan harganya cukup mahal, sehingga terutama hanya diberikan pada kondisi khusus.

Kekeliruan yang sering terjadi terkait dosis obat dan jenis obat adalah memberikan dosis obat ½ dosis pada bayi dan anak kecil dibandingkan dengan yang diberikan pada anak besar. Kekeliruan lain adalah pemberian steroid hirupan dosis rendah pada serangan asma. Pemberian steroid sebagai tambahan kombinasi obat *normal saline* dan bronkodilator untuk memperbaiki bersihan jalan napas juga tidak mempunyai manfaat klinis yang jelas.

Beberapa sediaan obat terapi inhalasi yang tersedia disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Sediaan obat terapi inhalasi

Nama generik	Nama dagang	Sediaan	Dosis
Golongan β -agonis			
Fenoterol	Berotec	Larutan 0.1% (1 botol =50 ml)	4-20 tetes
		Inhaler 100mcg/semprot	100-200mcg/kali
Salbutamol	Ventolin	Nebule 2.5 mg	1 nebule
		MDI	100 mcg/puff

Nama generik	Nama dagang	Sediaan	Dosis
Terbutalin	Bricasma	Respule 2.5 mg/ml (2ml)	1 respule
		DPI turbuhaler 1 kanister = 200 puff	0.25 mg/puff 0.5 mg/puff
Procaterol	Meptin	Inhalation solution 30 ug/0.3 ml	1 inhalation solution
	DPI Swing Haler	10mcg /dosis x 200dosis	Anak: 1 semprotan (10mcg)
Golongan antikolinergik			
Ipratropium bromide	Atrovent	Larutan 0.025 % (1 botol = 20ml)	Anak : 8-20 tetes
Tiotropium bromide	Spiriva	DPI handy haler	18 mcg/kapsul inhalasi (@ 10 kapsul)
Golongan β -agonis + antikolinergik			
Salbutamol + ipratropium bromide	Combivent UDV	Unit dose vial (2.5 mg salbutamol +ipratropium bromide 0.5 mg)	½-1 vial
Ipratropium bromide + fenoterol HBr	Berodual	MDI 10 ml Ipratropium br 0.02 mg & fenoterol HBr 0.05 mg/puff 1 kanister =200 puff	1 semprot/kali
Golongan steroid			
Budesonide	Pulmicort	Respule 0.2 mg/ml (@ 2ml) 0.5 mg/ml (@ 2 ml)	Usia < 12 tahun: Dosis rendah 100-200 mcg/hari Dosis sedang 200-400 mcg/hari Dosis tinggi > 400mcg/hari
		DPI turbuhaler 100 mcg/dosis, 200 mcg/dosis,	Usia >12 tahun: Dosis rendah 200-400 mcg/hari Dosis sedang 400-600 mcg/hari Dosis tinggi > 600 mcg/ hari
	Obucort	DPI swing haler 200 mcg/dosis	
Fluticason	Flixotide	Nebules 0.5mg/2 ml	Usia <12 tahun: Dosis rendah 50-100 mcg/hari Dosis sedang 100-200 mcg/hari Dosis tinggi > 400mcg/hari Usia >12 tahun: Dosis rendah 100-200 mcg/hari Dosis sedang 200-300 mcg/hari Dosis tinggi > 300 mcg/ hari

Nama generik	Nama dagang	Sediaan	Dosis
Golongan β -agonis + steroid			
Salmeterol + fluticason	Seretide	MDI	Dosis bergantung tahapan pengobatan
		Salmeterol 25 mcg & fluticason 50 mcg/puff,	
		salmeterol 25 mcg & fluticason 125 mcg	
		1 kanister = 125 puff	
DPI diskus	Dosis bergantung tahapan pengobatan		
Seretide diskus 100 Salmeterol xinafoate 50 mcg, fluticasone propionate 100 mcg			
Seretide diskus 250 Salmeterol xinafoate 50 mcg, fluticasone propionate 250 mcg			
Seretide diskus 500 Salmeterol xinafoate 50 mcg, fluticasone propionate 500 mcg			
Formoterol + budesonide	Symbicort	DPI turbuhaler 80/4.5 mcg 60 dosis 160 mcg/4.5 mcg 60, 120 dosis	Dosis bergantung tahapan pengobatan

Tabel 3. Sediaan obat intranasal

Nama generik	Nama dagang	Sediaan	Dosis
NaCl 0.1 %	Breathy nasal drop	Breathy 6.5 mg/ml (30 ml)	1-2 tetes tiap lubang hidung
	Sterimar	Sterimar nasal spray 50 ml Sterimar nasal spray 100 ml	2-6 semprotan hidung/hari
Intranasal steroid			
Mometasone furoate	Nasonex	Nasonex 50 mcg/ml, 120 mcg	Anak > 12 tahun dan dewasa: 2 semprot (50 mcg/semprot di setiap lubang hidung sekali sehari). Dosis total 200 mcg. Anak 2-11 tahun: 1 semprot (50mcg/semprot di setiap lubang hidung sekali sehari). Dosis total 100mcg.
Fluticasone furoate	Avamys	Avamys 27.5 mcg /semprot	1 semprot (50 mcg) tiap lubang hidung sekali sehari
Oksimetazolin HCL	Afrin	0.05 %	
	Illiadin	0.025%	

Take home messages

- Terapi inhalasi merupakan cara pemberian obat dalam bentuk aerosol dengan cara hirupan langsung ke saluran napas.
- Target organ terapi inhalasi dapat lokal (saluran napas mulai hidung sampai alveolus) maupun sistemik.
- Alat terapi inhalasi disesuaikan dengan target organ yang dituju dapat berupa intranasal *spray*, nebuliser, *metered dose inhaler* (MDI), atau *dry powder inhaler* (DPI).
- Indikasi terapi inhalasi di saluran napas terutama untuk penyakit inflamasi saluran napas seperti asma, beberapa kasus khusus infeksi pada sistem pernapasan, dan membantu bersihan saluran napas. Terapi inhalasi tidak terindikasi untuk selesma atau rinfaringitis akut.
- Pemilihan alat terapi inhalasi harus disesuaikan dengan usia anak, kompetensi, dan kondisi jalan napas. Pada anak usia <8 tahun atau pada kondisi obstruksi berat jalan napas sebaiknya alat yang dipilih adalah nebuliser atau MDI dengan *spacer*.
- Sebagai terapi topikal, dosis obat terapi inhalasi tidak tergantung berat badan atau usia anak, yang perlu diperhatikan adalah respon klinis pasien.
- Jenis obat yang dipilih disesuaikan dengan indikasi, pemberian steroid hirupan dosis rendah yang digunakan dalam serangan asma sedang berat atau sebagai kombinasi obat untuk memperbaiki bersihan saluran napas, tidak memiliki manfaat secara klinis.

Daftar Pustaka

1. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Resp J.* 2007;16:71-81.
2. Cole CH. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric consideration. *Respir Care.* 2000;45:646-51.
3. Khilnani GC, Banga A. Aerosol therapy. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2008;50:209-19.
4. Devadason SG, Everard ML, Le Souef PN. Aerosol therapy and delivery system. Dalam: Taussig LM, Landau LI, penyunting. *Pediatric respiratory medicine.* St Louis: Mosby, 2008. h.235-40.
5. Mahlmeister M. Pharmacology associated with respiratory care. Dalam: Fink JB, Hunt GE, penyunting. *Clinical practice in respiratory care.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h.189-218.
6. Rau JL. Administration of aerosolized agents. Dalam: Rau JL, penyunting. *Respiratory care pharmacology.* Edisi keenam. St Louis: Mosby, 2002. h.36-62.
7. Muchao FP, Ribeiro LV, Filho S. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr.* 2010;86:367-76.
8. Martonen TB, Katz IM. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effect of ventilatory parameters. *Pharm Research.* 1993;10:871-7.

9. Newhouse MT, Dolovich M. Aerosol therapy in children. Dalam: Chernick V, Mellins RB, penyunting. Basic mechanism of pediatric respiratory disease: cellular and integrative. Philadelphia: Decker; 1991. h.409-17.
10. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, dkk. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21: 301-9.
11. Lewis RM. Pediatric consideration. Dalam: Fink JB, Hunt GE, penyunting. Clinical practice in respiratory care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. h.437-58.
12. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, dkk. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011;37:1308-31.
13. Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care.* 2002;47:761-8.
14. Fuloria M, Rubin BK. Evaluating the efficacy of mucoactive aerosol therapy. *Respir Care.* 2000;45:868-73.
15. Hess DR. Airway clearance: physiology, pharmacology, techniques and practice. *Respir Care.* 2007;52:1392-6.
16. Wildhaber JH. Nebuliser therapy in children. *Business briefing: global healthcare 2003.*h. 91-3.
17. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, Bista S, Moghekar A, Verma R, dkk. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhaler with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med.* 2011;40:247-55.
18. Alamoudi OS. Pitfalls of inhalation technique in chronic asthmatic. Effect of education program and correlation with peak expiratory flow. *Saudi Med J.* 2003;24:1205-9.
19. Rau JL, Pearce BD. Principles of drug action. Dalam: Rau JL, penyunting. *Respiratory care pharmacology.* Edisi keenam. St Louis: Mosby, 2002.h.12-33.
20. Volovitch B, Bentur L, Finkelstein Y, Mansour Y, Shalitin S, Nussinovitch M, dkk. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroid in controlling acute asthma attacks in children who were treated in emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:605-9.
21. Nuhoglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, Basaran MM. The effectiveness of high dose inhaled budesonide therapy in the treatment, of acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:318-22.
22. Johnson D. Croup. *Clinical evidence.* 2009;3:321.
23. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev.* 2010;19:127-33.
24. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care.* 2007;52:1179-94.
25. Van der Schans CP. Bronchial mucus transport. *Respir Care.* 2007;52:1150-8.

Perawatan Gigi Anak

Sarworini Bagio Budiardjo

Tujuan:

1. Mampu menyebutkan periode pertumbuhan gigi-geligi pada anak
2. Mampu menyebutkan penyakit dan/ atau kelainan gigi anak
3. Mampu menjelaskan penyebab, gejala dan pencegahan *early childhood caries* (ECC)
4. Mampu menjelaskan konsep intervensi minimal dalam perawatan gigi anak

Menurut Ikatan Dokter Gigi Anak Indonesia (IDGAI), kelompok anak adalah individu dengan rentang umur kronologis 0-16 tahun, sedangkan hasil konvensi anak sedunia menyatakan anak adalah kelompok usia 0-18 tahun.^{1,2} *Life cycle of the tooth* dimulai sejak janin berumur 7 minggu, sedangkan awal indikasi makroskopik perkembangan morfologi sekitar minggu ke-11.³ Periode geligi sulung (susu) berlangsung antara umur 6 bulan sampai 6 tahun. Gigi sulung pertama kali erupsi saat bayi berumur 6 bulan, dan terakhir tanggal pada umur 12 tahun. Pada umur 6 tahun gigi permanen pertama erupsi, sehingga di dalam rongga mulut dijumpai gigi sulung dan permanen, dan disebut periode geligi campur. Pada umur 12 tahun, seluruh geligi sulung tanggal, digantikan gigi permanen dan merupakan periode geligi permanen.

Data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2004, menunjukkan prevalens penyakit dan/atau kelainan gigi mulut pada anak dan dewasa adalah sebagai berikut: penyakit periodontal 96,5%; penyakit karies gigi 90,05% dan maloklusi 80%. Etiologi penyakit periodontal dan karies merupakan penyebab yang multifaktorial. Penyakit periodontal merupakan penyakit infeksi non spesifik pada jaringan penyangga gigi. Pemeriksaan penyakit periodontal dilakukan secara klinis dengan gejala akut berupa peradangan gingiva (gingivitis), dan interpretasi radiografis pada keadaan kronis tampak kerusakan jaringan periodontium. Tindakan pencegahan dilakukan dengan meningkatkan *oral hygienes*, dan tindakan invasif bila sudah terjadi kerusakan jaringan periodontium.

Penyakit karies atau lubang gigi, dapat terjadi pada geligi sulung dan permanen. Gejala awal berupa demineralisasi email dengan gambaran *white spot* di email gigi. Pada anak umur 1-2 tahun, sering dijumpai pada insisif sulung atas, disebut *early childhood caries* (ECC). Etiologi ECC antara lain adalah proses

menyusi baik langsung dari ibu atau melalui botol (ASI, formula). *Early childhood caries* dalam waktu singkat akan menghancurkan email dan dentin, sehingga terjadi infeksi pulpa. Deteksi penyakit karies secara tradisional, dengan kaca mulut, sinar lampu dan radiografis *bitewing*, tetapi hasil yang didapat kurang akurat. Perkembangan ilmu dan teknologi kedokteran gigi, memperkenalkan alat deteksi penyakit karies atau defek selain karies di struktur gigi dengan sinar, untuk melihat 'bayangan' pada permukaan gigi. Alat deteksi penyakit karies tersebut antara lain *dental magnification and imaging*, *laser fluorescence* atau *quantitative light-induced fluorescence*.⁴⁻⁶ Etiologi penyakit karies multifaktorial. Penyembuhan penyakit karies dilakukan dengan tata laksana terhadap faktor risiko karies serta pendekatan mikro atau molekuler saliva dan plak, menggunakan metode *traffic light*. Hal ini akan memberikan efek psikologi positif pada pasien dan meminimalkan intervensi doktergigi.⁷



Maloklusi merupakan penyimpangan oklusi gigi karena posisi gigi yang tidak teratur, dapat dijumpai pada periode geligi sulung, campur, dan permanen. Pencabutan gigi sulung sebelum saatnya tanggal, akan berdampak pada gangguan pertumbuhan dan perkembangan oklusi gigi atau disebut maloklusi. Perawatan maloklusi adalah perawatan ortodonsi pencegahan, interseptif, dan korektif.⁸

Dalam makalah ini akan disampaikan perawatan gigi anak holistik-komprehensif yang bertujuan untuk 'menyembuhkan' penyakit periodontal, karies dan maloklusi sehingga tercapai fungsi stomatognatik yang optimal.

Dinamika pertumbuhan dan perkembangan geligi anak

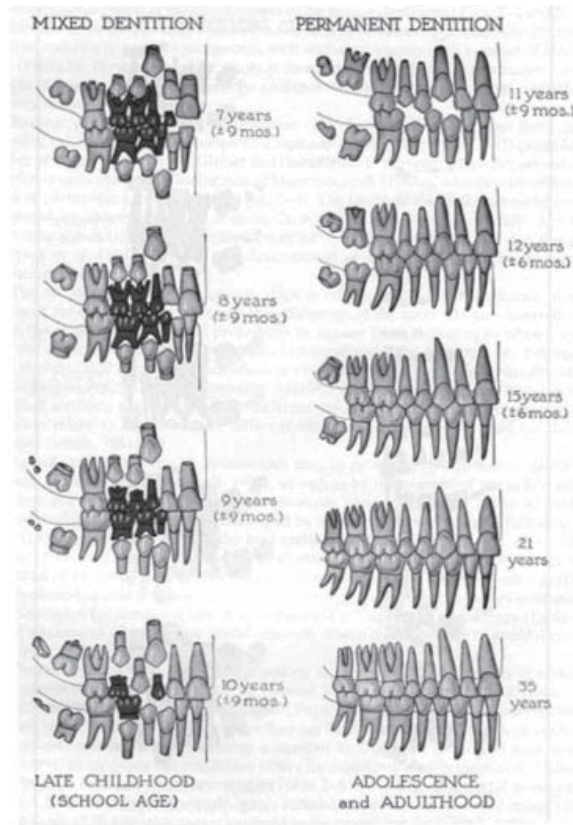
Geligi merupakan salah satu komponen dari sistem stomatognatik yang menunjang fungsi pengunyahan, penelanan, berbicara dan estetika. Perkembangan benih gigi dimulai sejak janin berumur 7 minggu kehamilan. Tahap perkembangan gigi disebut *life cycle of the tooth*, terdiri dari tahap inisiasi, kalsifikasi, erupsi, dan eksfoliasi/atrisi.³ Kerentanan dan asupan makanan saat ibu hamil mempengaruhi pembentukan gigi, antara lain: 1) jumlah gigi berlebih atau kurang, 2) *premature* atau *delayed eruption*, 3) *amelo/dentinogenesis imperfecta*, 4) *fusion* dan *geminasi teeth*. Etiologi *premature* atau *delayed eruption*, karena faktor lokal dan sistemik. Gigi *premature eruption* atau *natal teeth* sering dijumpai pada bayi yang baru dilahirkan. Diagnosis *natal teeth* dapat dilakukan secara klinis dan radiografis. Secara Klinis, *natal teeth* pada umumnya di regio anterior bawah, bentuknya serupa dengan insisif bawah, dapat 1 atau lebih, dan tidak goyang. *Natal teeth* dibedakan dengan keratinisasi jaringan yang secara klinis tidak mempunyai bentuk morfologi gigi dan goyang. Interpretasi secara radiografis, *natal teeth* menunjukkan struktur gigi, sedangkan jaringan keratinisasi tidak tampak secara radiografis. Perawatan yang dilakukan adalah, *natal teeth* dipertahankan, sedangkan keratinisasi jaringan dilepas dari *gum pad*. Secara fisiologis, erupsi gigi sulung terjadi setelah mahkota lengkap dan akar terbentuk $\frac{1}{2}$ panjang akar.

Periode erupsi geligi sulung berlangsung dari anak umur 6 bulan sampai dengan 30 bulan. Dimulai dengan erupsi insisif pertama bawah, dan terakhir erupsi geraham kedua. Waktu erupsi setiap gigi sulung, dan anak sangat bervariasi. Bila erupsi gigi sulung lebih lambat dari waktu yang telah tertentu, disebut *delayed eruption*. Pemeriksaan klinis memastikan lokasi erupsi gigi, sedangkan interpretasi radiografis adalah untuk melihat bentuk mahkota dan panjang aka, serta arah erupsi. Tindakan yang dilakukan dengan *non-surgery* (pemakaian gigi tiruan lepasan) dan *surgery (tooth exposure methode)*. Gigi sulung berjumlah 20, masing-masing 10 buah di rahang atas dan bawah, terdiri dari 4 gigi seri, 2 gigi taring dan 4 gigi geraham.³ (Gambar 1.).

	First Teeth	When Teeth	When Teeth
	Upper	Come In	Fall Out
	central incisors	7 - 12 mos.	6 - 8 yrs.
	lateral incisors	9 - 13 mos.	7 - 8 yrs.
	canines (cusplids)	16 - 22 mos.	10 - 12 yrs.
	first molars	13 - 19 mos.	9 - 11 yrs.
	second molars	25 - 33 mos.	10 - 12 yrs.
Lower			
	second molars	20 - 31 mos.	10 - 12 yrs.
	first molars	12 - 18 mos.	9 - 11 yrs.
	canines (cusplids)	16 - 23 mos.	9 - 12 yrs.
	lateral incisors	7 - 16 mos.	7 - 8 yrs.
	central incisors	6 - 10 mos.	6 - 8 yrs.

Gambar 1. Sekuen erupsi gigi sulung³

Erupsi gigi sulung bawah pada umumnya lebih dahulu daripada atas. Erupsi gigi sulung kadang kala memberikan rasa ketidaknyamanan, sehingga bayi menolak makan. Bayi akan merasa nyaman dengan alat-alat seperti *chilled teething ring*, *teething toy*, *clean wet face cloth*, atau pemberian *teething ointments*, atau *gels*. Menggigit biskuit tidak dianjurkan karena akan melekat pada gigi dan menyebabkan kerusakan gigi. Munculnya gigi bukan penyebab demam, tetapi bila bayi menderita demam atau diare, dilakukan tindakan perawatan regular. Proses peralihan periode geligi sulung menjadi permanen, berlangsung dari umur 6-12 tahun. Diawali dengan erupsi geraham permanen pertama yang terletak pada deretan paling belakang dari gigi geraham sulung kedua, dan gigi tersebut tidak menggantikan gigi sulung. Pada umur 12 tahun seluruh geligi sulung tanggal, dan digantikan permanen. Pertumbuhan dan perkembangan geligi permanen terus berlanjut sampai umur 18 tahun, dengan erupsinya geraham permanen kedua dan ketiga yang tidak menggantikan gigi sulung. Jumlah geligi permanen 32 buah, terdiri dari 4 insisif, 2 kaninus, 4 pemolar dan 6 molar; di masing-masing rahang. (Gambar 2).



Gambar 2.: Dinamika pertumbuhan dan perkembangan geligi pada anak.³

Gangguan pertumbuhan dan perkembangan geligi permanen, dapat disebabkan karena faktor lokal dan sistemik. Dento alveolar kronis karena gigi sulung non-vital, akan menghancurkan tulang alveolar disekitarnya, sehingga memungkinkan *premature eruption* gigi permanen pengganti, atau terjadinya *amelo/dentinogenesis imperfecta*. Demam tinggi yang cukup lama, dapat mengganggu proses *life cycle of the tooth*. Kelainan pembentukan gigi permanen sesuai dengan gangguan pada fase pembentukan gigi.

Penyakit periodontal

Berbagai penyakit periodontal dapat terjadi pada anak, remaja dan dewasa. Termasuk jaringan periodontal adalah gingiva, serabut periodontal, sementum akar gigi, dan tulang alveolar. Patogenesis penyakit periodontal diawali dengan infeksi gingiva. *Dental plaque* merupakan salah satu penyebab infeksi gingiva, dan sangat berperan terhadap kejadian penyakit periodontal tipe infeksi non-spesifik.

Sedangkan lesi gingiva akibat *non-dental-plaque* disebabkan karena bakteri, virus dan trauma. Infeksi gingival dapat dijumpai pada bayi akibat akumulasi *plaque* pada *gum pad*. Hal ini menunjukkan telah ada bakteri di dalam rongga mulut meskipun gigi belum erupsi. Pada saat gigi mulai erupsi, maka infeksi gingival akan terjadi di sekitar *marginal gingival* atau didiagnosis sebagai *marginal gingivitis*. *Marginal gingivitis* tidak menimbulkan rasa sakit, dan secara klinis tampak kemerahan *marginal gingival*. Pada keadaan kronis terjadi pembengkakan dan perdarahan spontan. Hal ini merupakan perjalanan proses infeksi gingival, mulai dari superfisial, dan bila tidak dirawat akan berlanjut mengenai jaringan ikat periodontium. Keadaan ini jarang dijumpai pada anak-anak.

Faktor genetik dan beberapa penyakit sistemik dapat merupakan faktor predisposing penyakit periodontal. Riwayat penyakit lengkap dan penelusuran faktor herediter sangat penting untuk menegakkan diagnosis dalam keluarga. Deteksi klinis terhadap risiko penyakit berfokus adanya kalkulus subgingival. Anak dengan peradangan gingival, kalkulus subgingival, atau gejala awal kehilangan tulang alveolar merupakan anak dengan resiko periodontitis dan seharusnya mengikuti program pencegahan.⁹ Perawatan invasif minimal, dimulai dengan menilai faktor risiko seperti umur, gender, pendidikan, pekerjaan, dan keadaan di dalam keluarga. Penilaian faktor risiko bertujuan untuk memahami gaya hidup pasien yang erat hubungannya dengan proses terjadinya penyakit dan sebagai dasar perawatan penyakit periodontal. Modifikasi terhadap gaya hidup pasien, dilakukan dengan pengisian borang, test saliva dan plak dengan metode *traffic light*.³ Perawatan invasif minimal untuk meminimalkan faktor risiko dan intervensi dokter gigi, merupakan perawatan gigi mulut sehari-hari di rumah. Sedangkan perawatan invasif adalah tindakan perawatan penyakit periodontal seperti pembersihan karang gigi sub/supra gingival, *curettage* jaringan periodontal, *gingivoplasty*, dan lainnya. Perawatan penyakit periodontal pada anak merupakan perawatan holistik-komprehensif, dan perawatan yang tidak akurat, akan memperburuk keadaan penyakit.

Penyakit karies gigi

Sampai saat ini, penyakit karies masih merupakan masalah kesehatan umum, khususnya yang mengenai gigi mulut, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Indonesia sebagai salah satu negara SEARO (*South East Asia Regional Offices*) menunjukkan indeks *decay, missing, filling teeth (DMFT)* untuk kelompok usia 12 tahun sebesar 2,2. Kelompok 12 tahun merupakan indikator kritis karena sekitar 76,97% terserang penyakit karies. Di negara berkembang lainnya indeks karies sebesar 1,2 sedangkan indeks target menurut WHO tahun 2010 adalah 1,0.

Penyakit karies gigi anak merupakan penyakit gigi dan mulut yang sangat serius sebagai akibat *dissolution* dan *destruction* jaringan keras gigi.¹⁰ Gigi terdiri

jaringan keras email, dentin dan sementum. Email merupakan jaringan keras gigi dengan susunan kimia kompleks yang mengandung 97% mineral an-organik (kalsium, fosfat, karbonat, fluor) 1% air dan 2% organik. Kepadatan kristal email sangat menentukan kelarutan email, bagian terluar email mengalami mineralisasi lebih sempurna dan mengandung banyak fluor, fosfat, dengan sedikit karbonat dan air. Semakin padat email, semakin tinggi kandungan mineral email, sehingga email semakin kuat terhadap reaksi asam. Pada gigi sulung, komposisi organik, dan air lebih tinggi dibanding gigi permanen, tetapi jumlah mineralnya lebih sedikit, sehingga kepadatan kristal email gigi sulung kurang padat dibandingkan permanen. Hal ini mendukung alasan mengapa gigi sulung lebih mudah terserang penyakit karies daripada permanen. Etiologi penyakit karies, menurut teori Keyes dan Jordan (1960), melibatkan 3 (tiga) faktor utama yaitu: (1) *host* (gigi), (2) *agent* (mikroorganisme), dan (3) *substrat* (karbohidrat kariogenik). Jenis kokus gram positif, seperti Streptokokus mutans, Streptokokus sanguis, Streptokokus mitis dan Streptokokus salivarius serta beberapa strain lainnya, merupakan mikroorganisme yang paling banyak dijumpai di dalam rongga mulut. Selain itu dijumpai juga laktobasilus di dalam plak gigi. Pada penderita penyakit karies aktif, jumlah laktobasilus plak gigi berkisar 10⁴–10⁵ sel/mg plak. Plak merupakan biofilm glikoprotein saliva tempat berkembangbiaknya mikroorganisme. Di dalam plak terjadi fermentasi substrat karbohidrat kariogenik oleh mikroorganisme yang menghasilkan asam. Asam menyebabkan demineralisasi email gigi yang, secara klinis tampak sebagai *white spot*. Keseimbangan de- dan re- mineralisasi email gigi merupakan faktor utama kerusakan gigi. Demineralisasi jaringan keras gigi, terjadi akibat asam, sedangkan remineralisasi didapatkan dari kandungan mineral dalam saliva. Perawatan penyakit gigi secara tradisional tidak dapat menghentikan proses karies, karena tidak memperhatikan faktor keseimbangan de-remineralisasi. Kesembuhan email gigi dapat dicapai dengan perawatan yang ditujukan terhadap penyebab mikromolekular.³

Pada anak batita, sering dijumpai kerusakan gigi sulung akibat pemberian makanan bayi, yang disebut sebagai *early childhood caries (ECC)*, atau *baby bottle caries*, atau *baby bottle tooth decay* atau *bottle rot*. Karakteristik ECC antara lain adanya kerusakan permukaan gigi sulung dengan gejala karies akut pada gigi yang baru erupsi dan mengenai gigi anterior atas (>1 gigi). Menurut badan *scientific evidence*, ECC merupakan penyakit infeksi dan menular, dengan penyebab *Streptococcus mutans*, dikatakan sebagai kasus epidemik. Proses penyakit diawali dengan penularan bakteri ke anak dari ibu atau pengasuh yang terdekat. Seorang ibu dengan penyakit gigi mulut yang tidak terawat merupakan faktor risiko tertinggi terhadap ECC. Menurut *The American Society of Pediatric Dentistry*, penyebab ECC adalah sering mengkonsumsi cairan yang mengandung karbohidrat fermentasi, misalnya: jus, susu, susu formula, soda. Cairan tersebut meningkatkan risiko karena kontak berkepanjangan antara gula

dalam cairan dan bakteri kariogenik pada gigi. Cara pemberian konsumsi cairan yang kurang baik dan tanpa usaha pencegahan akan menyebabkan timbulnya pola karies yang khas. Anak yang mengalami ECC memiliki probabilitas lebih besar mendapatkan karies berikutnya. Menurut *American Dental Association*, segera setelah gigi sulung tampak di dalam rongga mulut, sekitar umur 6 bulan, anak sudah rentan terhadap kejadian kerusakan gigi. Pencegahan ECC dengan bimbingan orangtua mengenai perilaku terhadap cara pemberian makanan bayi, dinilai kurang berhasil. Cara pencegahan penyakit karies yang lain dilakukan dengan terapi *antimicrobial topical*.¹¹

Secara tradisional deteksi penyakit karies, dilakukan dengan visual-taktil-radiografis. Deteksi karies berbeda dengan diagnosis karies, deteksi karies merupakan suatu teknik untuk mengetahui adanya lesi karies, sedangkan diagnosis penyakit karies adalah sebutan penyakit karies sesuai dengan data pemeriksaan yang didapatkan. Alat deteksi karies digunakan untuk membantu menegaskan diagnosis karies dengan tepat, disamping ketelitian dan kelengkapan data lainnya sehingga tidak terjadi *overdiagnosis* dan *overtreatment*. Beberapa produk yang dijumpai dipasaran antara lain *DIAGNOdent*, *DIFOTI* atau *DIGITAL IMAGING FIBER OPTIC* dan *Light-induced fluorescence (CLF)*.⁶ *DIAGNOdent* sangat berguna untuk mendeteksi demineralisasi di permukaan gigi, terutama permukaan oklusal. Diagnosis ditegakkan berdasarkan kombinasi antara kepekaan alat deteksi karies dari berbagai sudut pandang. *DIAGNOdent* mendukung temuan lesi karies bila digunakan dengan alat deteksi lainnya. *DIFOTI* atau *DIGITAL IMAGING FIBER OPTIC* merupakan suatu alat deteksi karies dengan menggunakan sinar untuk melihat 'bayangan' gigi yang mungkin indikasi karies atau defek selain karies di struktur gigi. *Light-induced fluorescence (CLF)*, merupakan alat pencitraan permukaan gigi untuk deteksi lesi karies dini. Alat ini dapat digunakan pada permukaan gigi yang telah mendapatkan *varnish fluor* atau gel *chlorhexidine*. Melalui teknik 2 tahap *superimposed* pada lesi, dapat diketahui status remineralisasi untuk memberikan asupan kepada pasien dan klinisi.⁶

Perawatan penyakit karies pada anak merupakan perawatan holistik-komprehensif yang bertujuan untuk 'menyembuhkan' penyakit dan/ atau kelainan gigi mulut guna memulihkan fungsi stomatognatik yang optimal. Teknik perawatan non/minimal invasif diharapkan dapat meminimalkan/ menghilangkan progresifitas penyakit karies, sedangkan perawatan invasif untuk merehabilitasi bentuk morfologi gigi baik pada geligi sulung maupun permanen. Oral prophylaxis dan tindakan konservasi gigi saja, tidak akan menyembuhkan penyakit karies, sehingga diperlukan intervensi dokter gigi pasien yang berkepanjangan. Pendekatan modern dengan deteksi dini dan pemeriksaan mikromolekuler dari saliva dan/ atau plak gigi. Melalui saliva dan plak dapat dinilai keasaman lingkungan rongga mulut dengan metode *traffic light*, dengan demikian untuk penyembuhan penyakit dan/ atau kelainan gigi

mulut anak dilakukan melalui penilaian faktor risiko, deteksi dini dan perawatan minimal invasif.⁷

Penilaian faktor risiko karies antara lain dengan *Cariogram* (Bratthall, 1996)⁶, *caries assesment tool* untuk anak-anak dari *The American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD)*⁵, dan *Caries management by risk assesment (CAMBRA)* untuk dewasa dan anak diatas 6 tahun dari *University of California, San Francisco*.^{12,13} Alat untuk menilai faktor resiko tersebut telah divalidasi, dan digunakan untuk membantu klinisi menyusun informasi faktor risiko karies dan memprediksi risiko spesifik. Melalui tatalaksana faktor risiko dan anjuran khusus termasuk perilaku, pemberian material kimia dan prosedur invasif minimal, tindakan perawatan gigi anak dilakukan sedini mungkinakan meminimalkan intervensi dokter gigi-pasien. Perawatan gigi yang baik sangat penting untuk kesehatan anak untuk kehidupan yang akan datang, antara lain untuk proses mengunyah, penelanan, dan sebagai petunjuk erupsi gigi permanen.

Proses penyakit karies sudah berlangsung sebagai akibat perubahan konsumsi gula dan frekuensi makan, atau tidak berfungsinya proteksi saliva. Perubahan ini dapat diukur di klinik dengan melakukan uji kapasitas buffering saliva, pH, kekentalan serta aliran saliva dan juga ujs bakteri rongga mulut, dan informasi mengenai kebiasaan diet atau ketiadaan fluor di dalam deteksi risiko karies¹⁴. Pengumpulan informasi faktor risiko seperti kondisi kesehatan, gaya hidup, latar belakang sosio-ekonomi, kebiasaan *oral hygiene*, dan kemungkinan intervensi terhadap kesehatan pasien di kemudian hari dilakukan melalui wawancara dengan pasien dalam situasi yang kondusif. Kuantitatif profil risiko dapat mengarahkan motivasi pasien untuk bekerjasama dalam merancang rencana perawatan, antara lain melalui modifikasi dan faktor yang berkontribusi intervensi antibakteri.

Perawatan invasif minimal di kedokteran gigi sejak tahun 1970-an dengan aplikasi *diammine silver fluoride*. Kemudian dilanjutkan dengan *preventive resin restoration (PRR)* pada tahun 1980-an, pendekatan *atraumatic restorative treatment (ART)* dan konsep *chemo-mechanical caries removal (CMCR)* seperti *caridex* dan *carisolv* pada tahun 1990-an. Hal ini merupakan konsep perawatan *ultraconservative* yang diaplikasikan untuk mempertahankan jaringan gigi sebanyak mungkin dan meningkatkan kepercayaan pada pasien yang cemas. Perawatan invasif minimal, merupakan upaya penyembuhan lesi gigi melalui preparasi kavitas minimal atau ekskavasi jaringan gigi terinfeksi karies dengan memakai *air-abrasion*, *laser treatment*, *sono-abrasion*. Bila dibandingkan dengan perawatan tradisional seperti restorasi amalgam, maka restorasi invasi minimal, relatif tidak sakit, dan tidak memerlukan anestesi lokal. Kegagalan restorasi mudah diperbaiki tanpa mengganti dengan yang restorasi baru⁷.

Prinsip perawatan invasif minimal untuk menghilangkan karies mengikuti urutan sebagai berikut: 1. Menegakkan diagnosis penyakit karies melalui deteksi dini, yaitu menemukan lesi karies, menentukan progresivitas karies, dan menilai

apakah lesi akan terjadi. 2. Melakukan evaluasi faktor risiko karies: bakteri kariogenik, aliran saliva dan kapasitas *buffer*, 3) Menentukan strategi pencegahan sesuai dengan evaluasi risiko karies, 4) Melakukan tindakan perawatan, 5. Menentukan seleksi material restorasi, dan 6. Melakukan pemeriksaan ulang sesuai dengan katagori risiko karies individual. Intervensi minimal perawatan gigi anak diterapkan pada level mikro atau molekular dengan melawan aktifitas bakteri sehingga terjadi penyembuhan lesi karies yang permanen, antara lain memakai *chlorhexidine*, *diammine silver fluoride*, *triclosan* atau pelapisan kavitas dengan material berikatan kimia. Setelah penyakit terkendali, kebutuhan ditujukan untuk mengembalikan kehilangan mineral jaringan keras gigi dan meningkatkan keseimbangan antara proses de-remineralisasi di permukaan gigi. Remineralisasi tergantung dari air atau pH > 6.5, serta tersedianya mineral kalsium dan fosfat. Kecukupan mineral kalsium dan fosfat didukung oleh pemakaian pasta gigi yang mengandung *casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP)* dan fluor,¹⁵ peningkatan aliran saliva, dengan menambah intake cairan dan pemakaian *sugar-free chewing gum*, pemeliharaan *oral hygienes* dan diet. Remineralisasi di dalam dinding kavitas dapat terjadi dari material tumpatan golongan *therapeutic biomimetic* seperti *glass ionomer cement (GIC)*. Material tersebut mempunyai keunggulan *hydrophilic* dan *good seal* melalui ikatan kimia dan secara terus menerus melepaskan fluor.^{16,17}

Maloklusi

Maloklusi adalah deviasi oklusi yang dihubungkan dengan disharmoni antara ukuran gigi dan lengkung gigi, sehingga susunan geligi tidak teratur dan hubungan rahang tidak seimbang. Maloklusi akan menghambat dan mempengaruhi estetika, fungsi mengunyah, bicara dan rasa rendah diri.^{8,18} Di DKI Jakarta, tingkat keparahan maloklusi anak umur 12-15 tahun berkisar 75,8%.¹⁹ Oklusi geligi permanen akan menjadi normal bila selama periode geligi sulung dijumpai faktor-faktor sebagai berikut; (1) diastema regio anterior atas, (2) ruang primata, (3) minimal atau tanpa *overbite*, (4) sudut interinsisal 150° dan setiap gigi tegak lurus terhadap tulang basal, (5) *flush terminal plane* molar dua sulung, (6) oklusi kaninus sulung atas diantara kaninus dan molar satu sulung bawah, (7) *flat occlusal plane*, (8) bentuk lengkung gigi *ovoid* dan *transverse harmony*, dan (9) frenulum maksila dan mandibula normal.²⁰ Maloklusi sering dijumpai pada awal periode geligi campur, hal ini disebabkan karena ukuran gigi permanen tidak sesuai dengan ruang lengkung gigi yang tersedia, *oral habit*, *premature/delay exfoliasi* gigi sulung, *persistensi/prolong retention/embeded* gigi sulung, kerusakan gigi karena karies atau fraktur, serta gangguan pertumbuhan dan perkembangan gigi. Diagnosis maloklusi ditegakkan dengan pemeriksaan subyektif, pemeriksaan obyektif (klinis, model studi), dan interpretasi radiografis (panoramik dan sefalometri). Terdapat 2 (dua) manifestasi maloklusi, yakni dentalis dan skeletal.²¹ Untuk menentukan perawatan maloklusi anak, umur

dentalis lebih berperan dibandingkan dengan umur kronologis, karena waktu erupsi gigi dan pembentukan akar gigi sangat bervariasi. Perawatan maloklusi dental, dapat dilakukan oleh dokter gigi umum, sedangkan maloklusi skeletal dirujuk kepada dokter gigi spesialis kedokteran gigi anak dan ortodontis. Perawatan maloklusi terdiri dari: (1) *preventive orthodontics*, merupakan tindakan pencegahan maloklusi yang dilakukan sejak periode geligi sulung; (2) *interceptive orthodontics*, mencegah kejadian maloklusi menjadi lebih kompleks, yakni pada periode geligi campur, dan (3) *corrective orthodontics*, atau koreksi maloklusi periode geligi permanen. Alat yang digunakan untuk perawatan maloklusi pada anak antara lain dengan alat lepasan, semi cekat dan cekat. Lama pemakaian alat ortodonsi, berkisar antara 6 bulan-2 tahun, mengingat proses resorpsi dan aposisi tulang alveolar disekitar akar gigi yang dimanipulasi. Pemeriksaan periodik setiap 3-4 minggu, diperlukan untuk memonitor pergeseran gigi dan oklusi, aktifasi alat, serta kontrol oral *hygiene*. Selama memakai alat ortodonsi, anak rentan terhadap luka jaringan lunak mulut, gingivitis, halitosis dan penyakit karies karena sulitnya membersihkan gigi. Peran orangtua untuk memonitor kebersihan rongga mulut sangat diperlukan.²¹

Langkah menuju gigi anak sehat

1. Perawatan gigi anak harus dimulai sejak anak dalam kandungan, karena pembentukan gigi anak berlangsung pada kehamilan antara 3-6 bulan kehamilan.
2. Bila gigi anak belum muncul, bukan berarti anak tidak punya gigi. Umur 6 bulan, 4 gigi insisif pertama erupsi.
3. Bawalah anak berkunjung ke doktergigi pada saat ulang tahun pertama, untuk pemeriksaan kerusakan gigi, identifikasi perlu tidaknya fluor, dan *oral habit* seperti mengisap ibu-jari.
4. Untuk anak di bawah umur 2 tahun, tidak dianjurkan menggunakan pasta gigi.
5. Latih anak dengan cara sikat gigi yang tepat.
6. Jangan melupakan *floss* untuk membersihkan sela-sela gigi anak.
7. Ciptakan suasana berkunjung ke dokter gigi yang menyenangkan.
8. Orangtua harus berperan aktif dalam kesehatan gigi mulut anak.

Daftar pustaka

1. The compact edition of the Oxford englishdictionary: Complete text reproduced micrographically. Oxford: Oxford University Press; 1971. h. 396
2. The Policy Press, Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights

3. McDonald RE, Avery DR. Development and Morphology of the primary teeth. In: McDonald RE, Avery DR, Dean JE, penyunting. Dentistry for the child and adolescent. Edisi ke-9. Canada: Mosby Elsevier; 2011. h. 41-3.
4. Malmacher L: Minimal intervention dentistry and preventionaries, apeer reviewed publication.
5. Developing international networks for oral health (Dinoh). Diunduh dar: www. Dinoh.org
6. Joel H Berg: Minimal intervention: Motivating patients through caries risk assessment, compendium of continuing education in dentistry, MI Compendium of systematic reviews Minimum Intervention (MI) in Dentistry AEGIS Communications; 2007.
7. Mount GJ, Ngo H: Minimal intervention: A new concept for operative dentistry. Quintessence Int. 2000;31:527-33.
8. Cobourne, MT, DiBiase, AT. Occlusion and malocclusion. In: Handbook of orthodontics. Toronto: Mosby Elsevier; 2009. h. 1-29.
9. Mod  r T, Wondimu B: Periodontal diseases in children and adolescents, Dent Clin North Am.2000;44:633-58.
10. Elkholany NR, Abdelaziz KM, Zaghloul NM, Aboulenine N: Chemo-mechanical method: A valuable alternative for caries removal.J Minim Interv Dent.2009; 2.
11. Berkowitz RJ.Cause, treatment and preventive of early childhood caries: A microbiology perspective. JCDA.2003;69.
12. Young DA, Featherstone JDB,Roth JR: Managing caries: Curing the silent epidemic: Caries management in the 21st century and beyond.CDAJ.2007;35:681
13. Ramos-Gomez FJ, Crall J, Gansky SA, Slayton R, Featherstone JDB:Caries risk assessment appropriate for the age 1 visit (infants and toddlers).CDAJ.2007;135:687.
14. Walsh LJ. Dry mouth: a clinical problem for children and young adults.J Minim Interv Dent.2009;2.
15. Oshiro M, Yamaguchi K, Takamizawa T, Inage H, Watanabe T, Irokawa A, et al. Effect of CPP-ACP on tooth remineralization: on FE-SEM study.J Oral Science.2007;49:115-20.
16. Welbury RR, Walls AWG, Murray JJ.The management of occlusal caries in permanent molars.A 5-year clinical trial comparing a minimal composite restoration with an amalgam restoration.British Dental Journal. 1990;169:361-6.
17. Mount, CJ, HumeWR: Classification and cavity preparation for caries lesions.
18. Prevalence of malocclusion among 12 years-old school children in Lagos State. J Prim Care Community Health. 2004;16:43-6.
19. Gandadinata, Djajasaputra W, Koesoemahardja HD. Studi epidemiologis tingkat keparahan maloklusi pada anak-anak sekolah usia 12-15 tahun dan orangtuanya. [thesis]. [Jakart]: Universitas Trisakti; 2008.
20. Patti A, D'Arc GP. Establishment of occlusion. In: Clinic success in early orthodontic treatment. France: Quintessence International; 2005. h. 16-22.
21. 21. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Malocclusion and dentofacial deformity in contemporary society. In: Contemporary orthodontics. Edisi ke-4. Canada: Mosby Elsevier; 2007. h.3-20

Amankah Pemberian Vaksin Simultan?

Toto Wisnu Hendrarto

Tujuan:

1. Mengetahui cara kerja vaksin menimbulkan respon imun
2. Memahami beban antigen vaksin terhadap sistim imun
3. Mahir dalam melaksanakan prosedur imunisasi secara umum dan imunisasi simultan khususnya
4. Mengerti keamanan pemberian vaksin secara simultan

Kemajuan pengetahuan dan teknologi menghasilkan temuan vaksin-vaksin baru sehingga menambah deretan jenis vaksin yang harus dilengkapi oleh seorang anak sesuai jadualnya. Vaksin tersebut terbanyak diberikan sebelum usia 6 bulan berkaitan dengan awitan Penyakit yang Dapat Dicegah Dengan Imunisasi (PD3I) kebanyakan terjadinya pada periode usia tersebut. Pada saat terakhir ini jumlah vaksin yang harus diberikan pada anak sampai usia 18 bulan adalah 17 jenis vaksin, dengan jumlah suntikan sebanyak 31 kali.¹ Konsekuensinya, dokter dan orang tua harus memilih, apakah vaksin diberikan simultan bersamaan pada saat kunjungan sesuai jadual yang ditentukan atau membagi dalam beberapa kali kunjungan,^{2,3} yang berakibat terjadi penundaan jadwal dari yang seharusnya, serta berisiko berkurangnya cakupan imunisasi. Pilihan yang terbaik adalah memberikan imunisasi sedini mungkin agar tercapai perlindungan dan cakupan yang maksimal.⁴ Selain itu juga hal ini terkait dengan kepentingan perusahaan asuransi yang menanggung biaya kunjungan pasien untuk mendapatkan imunisasi.⁵ Akibatnya timbul kekhawatiran dan pertanyaan dari orang tua atas pemberian vaksin demikian banyak dan bertubi-tubi tersebut, yaitu:

- “Berapakah jumlah vaksin yang aman disuntikan kepada bayi dan anak sesuai rekomendasi dokter spesialis anak?”⁶
- “Apakah pemberian vaksin yang demikian banyaknya tersebut justru akan melemahkan sistim imun bayi dan anak?”⁷
- ”Apakah vaksin yang diberikan secara simultan akan membebani dan melemahkan sistim imun? Sehingga berakibat pada timbulnya penyakit infeksi lain,^{8,9} alergi,¹⁰ atau suatu penyakit autoimun seperti diabetes tipe-1?”¹¹

Selain menimbulkan kekhawatiran di kalangan masyarakat (71%), timbul pula ketidak nyamanan bagi para dokter yang harus melakukan vaksinasi simultan tersebut (59-76%).¹² Beberapa penelitian memang menunjukkan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) lokal dan sistemik vaksinasi secara

simultan meningkat sedikit,¹³ tetapi tidak berbeda bermakna dengan vaksinasi yang diberikan secara tunggal,¹⁴ sehingga pasien masih bisa menerima sepenuhnya terutama dalam upaya mengejar cakupan imunisasi.^{15,16} Tulisan ini bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan bagi tenaga medis yang melaksanakan imunisasi, kepercayaan diri baik bagi tenaga medis yang melaksanakan imunisasi itu sendiri maupun bagi masyarakat luas yang menerimanya, terutama bila beberapa vaksin diberikan secara simultan.

Amankah Pemberian Vaksin Simultan?

Untuk menjawab pertanyaan tersebut, mulanya harus diketahui lebih dulu bagaimana mekanisme sistem imun bekerja, mekanisme vaksin menimbulkan respon imun, pengaruh jumlah antigen terhadap respon imun, prosedur imunisasi yang benar baik imunisasi tunggal maupun imunisasi beberapa vaksin yang diberikan secara simultan, dan terakhir harus diketahui risiko timbulnya KIPi pada vaksinasi secara simultan.

Respon imun pada neonatal dan bayi

Sistem kekebalan tubuh neonatus mulai berkembang sejak usia kehamilan 14 minggu, diawali dengan terbentuknya reseptor antigen spesifik, sel limfosit T dan B.¹⁷ Pada saat itu, sistem kekebalan tubuh janin sudah memiliki kapasitas respon imun yang kuat, tetapi karena lingkungan rahim steril maka jumlah antigen yang dihadapi minimal sekali.

Imunitas pasif yang didapat

Imunitas pasif neonatus didapat ibu melalui tali pusat (IgG) serta dari ASI/kolostrum (sekretori IgA), namun karena sifat imunitas pasif daya perindungannya singkat maka daya imunitasnya akan berangsur berkurang setelah 6 bulan pasca lahir.¹⁸ Bagi neonatus yang tidak mendapat ASI hanya memiliki imunitas pasif beberapa bulan pasca lahir saja.¹⁹

Imunitas Aktif

Kapasitas imunitas seluler dan humoral neonatus sudah dimiliki sejak lahir.²⁰ Respon terhadap patogen akan mengaktifkan sel limfosit T menjadi sel T helper dan sel T sitotoksik. Sel T helper terdiri dari sel T helper 1 yang bertanggung jawab untuk respon imun seluler tubuh sendiri dan sel T helper 2 yang mengaktifkan sel limfosit B untuk menghasilkan antibodi (IgG dan IgM) dan sel limfosit B memori.²¹ Aktifitas imun seluler maupun humoral sangat dibutuhkan sekali oleh neonatus segera setelah lahir untuk menghadapi situasi yang ada.

Cara kerja vaksin secara umum

Pada umumnya vaksin diberikan melalui suntikan baik intramuskuler, subkutan maupun intrakutan. Antigen vaksin akan terpisah dari ajuvannya (misalnya aluminium hidroksida) akan dikenali oleh sistem imun non spesifik (sel makrofag atau sel dendrit) sebagai suatu benda asing. Antigen tersebut akan difagositosis, dihancurkan dan dipresentasikan di permukaan selnya pada sel limfosit T. Sel limfosit T akan teraktifasi membentuk sistem imun spesifik dengan mengaktifkan sel limfosit B untuk menghasilkan antibodi dan sel limfosit B memori.

Beban antigen vaksin terhadap sistem imun

Bayi atau anak memiliki kapasitas merespon sebanyak-banyaknya antigen yang masuk ke dalam tubuhnya. Secara alami, setiap hari sebenarnya seorang bayi atau anak terpapar antigen tidak terbatas. Mulai di rongga mulut dan hidung, terdapat sejumlah bakteri dan virus yang memaparkan sejumlah antigen pada sistem imun. Pada proses pemberian makan, juga akan memaparkan bakteri dan virus ke sistem imun. Suatu infeksi saluran napas pada bayi atau anak yang disebabkan oleh virus akan memaparkan 4-5 antigen, kasus infeksi saluran napas atas oleh kuman streptokokus akan memaparkan 25-50 antigen. Jumlah antigen dari infeksi virus atau bakteri jauh lebih banyak dari jumlah antigen yang dikandung oleh vaksin.

Jumlah antigen dalam vaksin pada periode 20-30 tahun terakhir lebih sedikit dibandingkan dengan tahun-tahun sebelumnya, meskipun jumlah vaksin yang diberikan makin bertambah seiring dengan makin banyaknya ditemukan vaksin-vaksin baru. Vaksin yang mengandung antigen dalam jumlah besar adalah vaksin pertusis *whole-cell* (3000 antigen) dan vaksin cacar (200

Tabel 1. Perkembangan jumlah antigen vaksin dari tahun 1960 sampai 2000

1900		1960		1980		2000	
Vaksin	Protein	Vaksin	Protein	Vaksin	Protein	Vaksin	Protein
Cacar	200	Cacar	200	Difteri	1	Difteri	1
Total	200	Difteri	1	Tetanus	1	Tetanus	1
		Tetanus	1	Pertusis-WC	3000	Pertusis-AC	2-5
		Pertusis-WC	3000	Polio	15	Polio	15
		Polio	15	Campak	10	Campak	10
		Total	3217	Mumps	9	Mumps	9
				Rubella	5	Rubella	5
				Total	3041	Hib	2
						Varicella	69
						Pneumokok	8
						Hepatitis B	1
						Total	123-126

antigen). Setelah eradikasi cacar pada tahun 1971, vaksin cacar tidak perlu lagi diberikan, sehingga terjadi pengurangan jumlah antigen yang diberikan pada bayi dan anak. Jumlah antigen vaksin semakin banyak berkurang sejak tahun 1991 dengan ditemukannya vaksin pertusis aseluler. Vaksin pertusis aseluler hanya mengandung 2-5 antigen. Pada tabel 1 di bawah ini dipresentasikan perkembangan jumlah antigen mulai dari tahun 1900 sampai tahun 2000 sejak ditemukannya vaksin pertusis aseluler.²²

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bayi mempunyai reseptor multipel yang dapat berinteraksi dengan antigen secara spesifik, sehingga sanggup membentuk antibodi sampai antara 10^9 sampai 10^{11} secara spesifik pula.²³ Perhitungan jumlah antibodi yang terbentuk adalah sebagai berikut:²⁴

- 1) Konsentrasi efektif antibodi per epitop adalah sekitar 10 ng/mL
- 2) Untuk melepaskan 10ng/mL antibodi dibutuhkan sel B sekitar 10^3 per mL
- 3) Proses pembelahan sel B tunggal untuk menjadi 10^3 /mL sel B kloning yang melepaskan 10ng/mL antibodi membutuhkan waktu selama seminggu
- 4) Setiap vaksin mengandung sekitar 100 antigen dan setiap antigen mengandung 10 epitop (total didapat 10^3 epitop), maka
- 5) Dibutuhkan 10^7 /mL sel B yang ada di dalam sirkulasi, sehingga seorang bayi sebenarnya mempunyai kapasitas merespon 10^4 vaksin setiap waktu (10^7 dibagi 10^3)

Pada saat ini umumnya jumlah antigen tiap vaksin tidak sampai melebihi 100 antigen, misalnya vaksin Hepatitis B, difteri dan Tetanus hanya mengandung 1 antigen. Jadi bila dalam satu hari seorang bayi diimunisasi dengan 11 vaksin, maka pada saat itu bayi tersebut hanya membutuhkan 0,1% kapasitas kerja dari sistim imunnya. Selain itu, sistim imun akan bekerja terus menerus setiap hari mengisi kebutuhan sel T dan sel B dalam darah.^{24, 25}

Vaksin mungkin menimbulkan supresi atau penekanan reaksi hipersensitifitas kulit tipe lambat atau mengubah tes fungsi limfosit secara *in vitro*.²⁶ Tetapi supresi sementara imunitas oleh vaksin tertentu tidak akan meningkatkan risiko infeksi oleh kuman lain segera setelah vaksinasi. Dengan kata lain anak yang baru saja menerima vaksinasi tidak memiliki risiko infeksi lain lebih tinggi dibandingkan dengan anak lain yang sedang tidak menerima vaksinasi.^{27, 28}

Prosedur vaksinasi secara umum dan keadaan khusus yang harus diperhatikan saat melakukan vaksinasi secara simultan

Prosedur penyiapan vaksin

Setiap vaksin harus disiapkan langsung pada saat akan digunakan, dengan melarutkan-mengaspirasi, untuk menjaga stabilitas dan potensi vaksin. Pastikan jenis vaksin, dosis, tanggal kadaluarsa, keutuhan kemasan, *vaccine vial monitor*,

homogenitas larutannya/ tidak ada endapan, warna vaksinnnya. Vaksin kombinasi dicampurkan sesuai petunjuk produsennya. Vaksin kering (*lyophilised*) harus dilarutkan dengan pelarut aslinya, sesuai volumenya. Saat melarutkan, gunakan jarum berukuran besar, misalnya 21-18 G, tambahkan pelarut pada vaksin kering perlahan-lahan, alirkan pada dinding kemasan vaksin, usahakan jangan sampai timbul busa. Untuk memberikan suntikan dipilih ukuran jarum yang sesuai dengan umur pasien sebagaimana ditampilkan pada tabel 2

Prosedur penyuntikan vaksin

Sebelum disuntik orang tua pasien harus sudah mengerti tentang jadwal, prosedur vaksinasi dan Kejadian ikutan Pasca Imunisasi. Komunikasi, informasi dan edukasi tentang hal tersebut sudah harus diberikan, dan sebagai tanda mengerti, orang tua diminta persetujuannya sebagai pengganti *informed consent*.

Pasien bayi sebaiknya disuntik dalam posisi berbaring dengan tempat suntikan di paha (otot vastus lateralis). Persiapkan orang tua bayi agar dapat menerima vaksinasi secara utuh. Meskipun vaksin sudah dikenal manfaatnya sejak abad ke 18, tetapi pemberian vaksin memiliki risiko timbulnya Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI). Jujur harus dikatakan bahwa pemberian vaksin itu menimbulkan rasa nyeri dari suntikan (reaksi suntikan). Reaksi suntikan yang paling berat adalah timbulnya pingsan, dengan tanda-tanda pucat, lemah dengan tanda vital masih normal. Observasi timbulnya pingsan karena reaksi suntikan diperlukan waktu sekitar 15 menit, pada periode waktu tersebut, diminta pasien dalam keadaan duduk. Selain itu, dapat timbul reaksi vaksin yang berkaitan dengan kandungan antigen atau konstituen dalam vaksin, mulai dari yang paling ringan adalah reaksi lokal, sampai yang paling berat adalah reaksi syok anafilaksis. Alat dan obat untuk menanggulangi reaksi syok anafilaksis harus tersedia lengkap dan siap pakai. Suntikan vaksin pada bayi dan anak tidak boleh di bokong, karena selain imunogenitasnya kurang karena masuk ke dalam jaringan lemak, juga dapat terjadi kerusakan otot iskhidika.²⁹ Pada tabel 2 dibawah ini dipresentasikan jenis vaksin, kandungan antigen dan cara pemberiannya.

Tindakan a dan antisepsis harus dilakukan mulai mengambil vaksin dari kemasannya, sampai pada prosedur penyuntikan. Desinfeksi kulit dengan alkohol saja sebelum melakukan suntikan vaksin tidak menunjukkan perbedaan bermakna untuk terjadinya infeksi.³⁰ Reaksi vaksin lokal pada penyuntikan intramuskuler sebaiknya menggunakan jarum berukuran 25 mm, dengan diameter 23 *gauge* atau 25 *gauge*.³¹ KIPI berat seperti reaksi syok anafilaksis harus selalu diwaspadai, untuk itu kelengkapan alat/ obat-obatan dan kompetensi menghadapi kasus syok anafilaksis harus selalu siap pakai. setiap vaksinator harus kompeten menghadapi kasus syok anafilaksis. Sebenarnya kasus KIPI terbanyak adalah kasus koinsiden atau kebetulan. Untuk mengurangi kejadian KIPI berkaitan dengan koinsidensi, harus dilakukan pemeriksaan penyaringan terhadap toleransi vaksinasi, mulai dari anamnesis terhadap penyakit terdahulu,

riwayat alergi, dan pemeriksaan fisik adanya kondisi yang terkait dengan toleransi vaksinasi.

Tabel 2. Jenis, kandungan antigen dan cara pemberian vaksin

Vaksin	Antigen	Cara Pemberian
BCG	<i>Mycobacteria bovis</i>	Intradermal
Hepatitis B	Rekombinan virus	IM
DTPaseluler	Toksoid dan bakteri non aktif	IM
DTPa + Hib	Toksoid, bakteri non aktif dan bakteri polisakarida	IM
DTPw + Hepatitis B	Toksoid, bakteri non aktif <i>whole-cell</i> dan bakteri polisakarida	IM
OPV	Virus hidup	Oral
Hib konjugat	Bakteri polisakarida konjugasi protein	IM
Campak	Virus hidup	SK
MMR	Virus hidup	SK
Cacar air	Virus hidup	SK
Hepatitis A	Virus non aktif	IM
Meningokok konjugat	Bakteri polisakarida konjugasi dengan protein toksoid difteri	IM
Pneumokok konjugat	Bakteri polisakarida konjugasi dengan protein toksoid difteri	IM
Rotavirus	Virus hidup	Oral
Typhoid polisakarida	Kapsul polisakarida	IM
Yellow fever	Virus hidup	SK

IM: Intramuskular, SK: Subkutan

Pasien anak sebaiknya disuntik dalam posisi duduk dengan tempat suntik di lengan atas (otot deltoideus). Rasa nyeri pada pasien anak dilakukan mengalihkan perhatian/konsentrasi dengan cara: mengajak berhitung, melihat gambar, menahan napas atau memberikan larutan manis satu-dua sendok teh. Rasa nyeri juga dapat dikurangi dengan mengusap/membelai kulit di tempat suntikan, menyuntik dengan cepat tanpa harus melakukan aspirasi, mengoles analgesik topikal (larutan lidokain 5%, atau semprotan pendingin).

Prosedur pasca imunisasi

Peralatan pasca imunisasi baik jarum, alat suntik, botol atau ampul bahan habis pakai harus dimasukkan dalam kotak atau kemasan untuk dimusnahkan. Vaksin yang telah diberikan dicatat pada catatan medis pasien untuk pemantauan cakupan vaksinasi yang telah diterima. Informasi yang harus dicatat adalah:

- nama vaksin, nomer *batch*, tanggal kadaluarsa
- dosis yang diberikan
- lokasi tempat penyuntikan, terutama bila suntikan vaksin dilakukan secara simultan.
- tanggal pemberian
- nama dan tanda tangan vaksinator.

Prosedur khusus pada imunisasi simultan

Pemberian dua vaksin secara simultan harus dilakukan pada dua ekstremitas yang berbeda. Bila suntikan dua vaksin harus dilakukan pada satu ekstremitas, lokasi penyuntikan harus terpisah berjarak minimal 2,5 cm, agar dapat melokalisir masing-masing reaksi vaksin yang terjadi.³² Lokasi suntikan pada bayi adalah di otot vastus lateralis, sedangkan pada anak di otot deltoideus. Vaksin kolera tidak boleh diberikan simultan dengan vaksin *yellow fever*, karena akan menurunkan respon imun. Kedua vaksin tersebut harus diberikan terpisah dengan interval waktu minimal 3 minggu. Prinsip tersebut mengikuti aturan umum bahwa dua vaksin yang mengandung antigen virus maupun bakteri hidup harus dipisah minimal 28 hari, sedangkan untuk antigen virus dan bakteri prosedur pemisahan waktu tidak berlaku. Prinsip tersebut tidak berdasarkan atas hasil suatu penelitian, tetapi hanya berdasarkan teori yang menjelaskan pengaruh tersebut.

Distribusi lokasi penyuntikan vaksin harus memperhatikan kandungan protein konjugasinya. Vaksin yang mengandung antigen sama dengan protein konjugasi pada vaksin lain tidak boleh disuntikan pada satu ekstremitas. Untuk itu perlu diketahui jenis vaksin, kandungan antigen dan protein konjugasinya saat hendak melakukan penyuntikan vaksin. Contoh lokasi beberapa vaksin dengan memperhatikan keadaan tersebut dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

Rasa nyeri akibat suntikan pada vaksinasi simultan dikurangi dengan melakukan suntikan vaksin oleh dua orang dalam waktu yang bersamaan. Vaksin MMR, PCV atau HPV akan memberikan rasa nyeri lebih kuat. Untuk mengurangi rasa nyeri pada pemberian vaksin tersebut secara simultan, maka sebaiknya vaksin tersebut disuntikan terakhir.

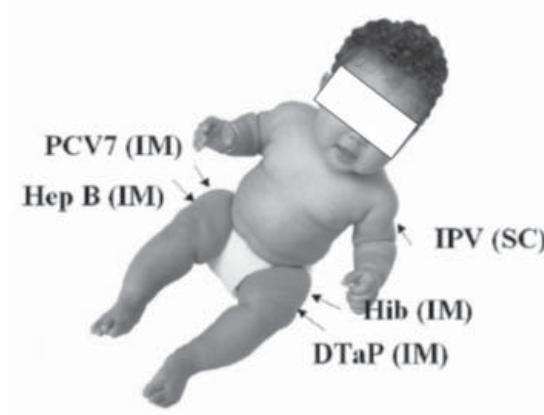
Imunogenitas dan reaktogenitas pemberian vaksin secara simultan tidak berbeda dengan pemberian vaksin secara tunggal.

Hasil penelitian membuktikan bahwa pemberian vaksinasi secara simultan itu aman, tidak ada perbedaan yang bermakna untuk imunogenitas dan reaktogenitasnya bila dibandingkan dengan pemberian vaksin secara tunggal.³³ Tetapi bila teknologi memungkinkan, pilihan terbaik adalah bila vaksin dapat dibuat dalam bentuk vaksin kombinasi, sehingga pemberiannya lebih sederhana dengan hanya sekali suntikan.³⁴

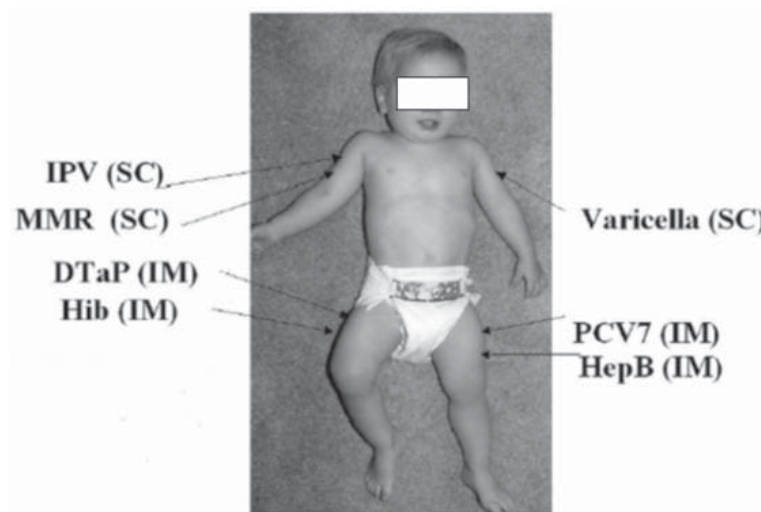
Beberapa vaksin yang sudah diteliti aman diberikan secara simultan adalah:

- 1) MMR dengan Varicella.³⁵
- 2) MMR dengan DPT dan OPV.³⁶
- 3) Hepatitis B dengan DPT dan OPV.³⁷
- 4) Influenza dengan Pneumokok.³⁸

- 5) MMR dengan DPT-Hib booster dan Varicella.³⁹
- 6) MMR dengan Hib dan
- 7) DPT dengan Hib.⁴⁰



Gambar 1. Distribusi suntikan vaksin simultan pada bayi.



Gambar 2. Distribusi suntikan vaksin simultan pada anak.

Ringkasan

Pemberian vaksinasi simultan bertujuan mematuhi jadwal dan mengejar cakupan imunisasi. Pemberian secara simultan tetap aman dan tidak membebani sistem imun, tetapi harus diterima seutuhnya oleh orang tua pasien. Untuk itu komunikasi, informasi dan edukasi harus selengkap-lengkapnyanya, sehingga dapat dimengerti oleh orang tua pasien dan dapat dilaksanakan oleh tenaga medis dengan rasa aman dan nyaman.

Daftar Bacaan

1. Hadinegoro SRS. Jadwal Imunisasi. Dalam: Gde-Ranuh IGN, Suyitno H, Hadinegoro SRS, Kartasmita CB, Ismoedijanto, Soedjatmiko, penyunting. Pedomannya Imunisasi di Indonesia. Edisi ke-4. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011. p. 47-66.
2. Melman ST, Chawla T, Kaplan JM, et al. Multiple immunizations. *Arch Fam Med*. 1994;3:615-8.
3. Madlon-Kay DJ, Harper PG. Too many shots? Parent, nurse, and physician attitudes toward multiple simultaneous childhood immunizations. *Arch Fam Med*. 1994;3:610-3.
4. Askew GL, Finelli L, Lutz J, et al. Beliefs and practices regarding childhood vaccination among urban pediatric providers in New Jersey. *Pediatrics*. 1995;96:889-92.
5. Woodin KA, Rodewald LE, Humiston SG, et al. Physician and parent opinions: are children becoming pincushions from immunizations? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:845-9.
6. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000;106:1097-110.
7. Davis TC, Fredrickson DD, Arnold CL, et al. Childhood vaccine risk/benefit communication in private practice office settings: a national survey. *Pediatrics*. 2001;2:107.
8. Black SB, Cherry JD, Shinefield HR, Fireman B, Christenson P, Lampert D. Apparent decreased risk of invasive bacterial disease after heterologous childhood immunization. *Am J Dis Child*. 1991;145:746-69.
9. Burstein JL, Fleisher GR. Does recent vaccination increase the risk of occult bacteremia? *Pediatr Emerg Care*. 1994;10:138-40.
10. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Bjorksten B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health*. 2001;91:1126-9.
11. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2001;108:E112.
12. Meyerhoff A, Jacobs RJ, Greener DP, Yagoda B, Castles CG. Clinician Satisfaction with Vaccination Visits and the Role of Multiple Injections, Results from the Covise Study (Combination Vaccines Impact on Satisfaction and Epidemiology). *Clin Pediatr*. 2004;43(1):87-93.
13. Hua L, Hongtao H, Shunqin W, et al. Simultaneous vaccination of Chinese applicants for a United States immigrant visa. *Travel Med Infect Dis*. 2008;6:130-6.
14. Ar'istegui J, Dal-Reb R, Diez-Delgado JC, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21:3593-600.
15. Olin P, Rasmussen F, Gottfarb P. Schedules and Protection, Simultaneous Vaccination and Safety: Experiences from Recent Controlled Trials. *Int J Infect Dis*. 1997;1:143-7.

16. Luman ET, Chu SY. When and Why Children Fall Behind with Vaccinations Missed Visits and Missed Opportunities at Milestone Ages. *Am J Prev Med.* 2009;36:105–11.
17. Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev Biol Stand.* 1998;95:125–32.
18. Siegrist CA, Cordova M, et al. Determinants of infants responses to vaccines in the presence of maternal antibodies. *Vaccine.* 1998;16:1409–14.
19. Ryan AS. The resurgence of breastfeeding in the United States. *Pediatrics.* 1997;99:e12.
20. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine.* 2001;19:3331–46.
21. Fadel S, Sarazotti M. Cellular immune responses in neonates. *Int Rev Immunol.* 2000;19:173–93.
22. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics.* 2002;109:124.
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology.* Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders; 1994.
24. Cohn M, Langman RE. The protecton: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol Rev.* 1990;115:139–47.
25. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373:123–6.
26. Hirsch RL, Mokhtarian F, Griffin DE, et al. Measles virus vaccination of measles seropositive individuals suppresses lymphocyte proliferation and chemotactic factor production. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981;21:341–50.
27. Black SB, Cherry JD, Shinefield HR, et al. Apparent decreased risk of invasive bacterial disease after heterologous childhood immunization. *Am J Dis Child.* 1991;145:746–9.
28. Davidson M, Letson W, Ward JJ, et al. DTP immunization and susceptibility to infectious diseases. Is there a relationship? *Am J Dis Child.* 1991;145:750–4.
29. Villarejo FJ, and, Pascaul AM. Injection injury of the sciatic nerve (370 cases). *Child's Nervous System.* 1993;9:229–32.
30. Del-Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB, and Sanders SL. Is isopropyl alcohol swabbing before injection really necessary? *Med J Aust.* 2001;74:306.
31. Diggle L, Deeks JJ, and Pollard AJ. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;333:571-4.
32. Active Immunization. Dalam: Pickering LK, ed. *American Academy of Pediatrics Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* Edisi ke-26. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 33.
33. King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:394–407.
34. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, and the American Academy of Family Physicians. *Pediatrics.* 1999;103:1064–77.

35. Englund JA, Suarez C et al. Placebo-controlled trial of varicella vaccine given with or after measles-mumps-rubella vaccine. *J Pediatr*. 1989;114:37–44.
36. Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheriatetanus- pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics*. 1988;81:237–46.
37. Giammanco G, Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine*. 1991;9:747–50.
38. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, et al. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA*. 1982;247:2551–4.
39. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of concomitant infections in separate locations of MMRII, Varivax and Tetramune in healthy children vs concomitant infection of MMRII and Tetramune followed six weeks later by Varivax. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:980–5.
40. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month-old infants. *Pediatrics*. 1990;85:682–9.

Kesehatan dan Keselamatan Bayi dalam Penerbangan

Hartono Gunardi

Tujuan:

1. Mengetahui pengaruh ketinggian terhadap kesehatan tubuh
2. Mengetahui usia bayi yang direkomendasikan untuk penerbangan
3. Mengetahui pengaruh penerbangan terhadap risiko tertular agen infeksius
4. Mengetahui persiapan yang diperlukan bayi yang akan menjalani penerbangan

Seiring dengan perkembangan teknologi, industri jasa penerbangan pun turut berkembang. Hal ini terlihat dari penambahan rute dan frekuensi penerbangan, baik penerbangan domestik maupun penerbangan internasional. Kemajuan teknologi telah mempersingkat waktu yang diperlukan untuk menempuh jarak jauh, sehingga bepergian dengan menggunakan pesawat udara komersial merupakan cara menempuh perjalanan yang cepat, efisien, dan menyenangkan. Data Badan Pusat Statistik (BPS) Republik Indonesia menunjukkan sejumlah 53,4 juta orang menggunakan jasa perusahaan penerbangan sepanjang tahun 2010.¹ Perjalanan udara adalah aman dan tidak mengakibatkan gangguan yang bermakna pada orang dengan kondisi tubuh yang sehat. Namun, pada sebagian orang yang rentan dan berisiko mengalami masalah kesehatan, misalnya bayi, bepergian dengan pesawat udara dapat mengakibatkan gangguan yang serius.²

Orangtua seringkali khawatir dan mencari informasi mengenai penanganan masalah yang terkait dengan perjalanan udara. Orangtua berusaha melakukan berbagai hal agar perjalanan udara menjadi lebih menyenangkan dan aman, baik untuk anak, orangtua, maupun penumpang lain dalam pesawat.³ Tenaga medis, khususnya dokter, sebaiknya mengetahui masalah kesehatan terkait dengan penerbangan, mampu mengenali anak yang rentan dan berisiko mengalami masalah kesehatan selama penerbangan, serta mampu menjelaskan pengaruh penerbangan terhadap anak, dan penanganan kendala yang biasanya ditemui selama penerbangan.^{4,5}

Pengaruh Ketinggian terhadap Kesehatan Tubuh

Pesawat udara modern pada umumnya beroperasi pada ketinggian sekitar 25.000-40.000 kaki (di atas permukaan laut) dengan tekanan dalam kabin pesawat yang dipertahankan agar setara dengan tekanan pada ketinggian antara 5.000-8.000 kaki. Sistem kabin bertekanan ini pada umumnya dapat mengatasi masalah fisiologis yang timbul pada ketinggian tersebut. Makin tinggi dari permukaan laut maka tekanan udara akan makin rendah, karena jumlah udara yang berada di atasnya makin berkurang pula. Gas yang menyusun udara mempunyai berat dan tekanan masing-masing. Tekanan setiap gas disebut tekanan parsial gas tersebut.

Persentase oksigen dalam udara hingga ketinggian 110 km adalah tetap, yaitu sekitar 21%. Namun, tekanan parsial oksigen makin menurun seiring dengan penurunan tekanan barometer. Tekanan parsial oksigen adalah perkalian persentase oksigen dengan tekanan barometer. Menurut penelitian, persentase oksigen dalam udara pada ketinggian 5.000-8.000 kaki setara dengan 15-17%. Tekanan atmosfer/tekanan permukaan laut (barometer) dan tekanan parsial oksigen berkurang sejalan dengan peningkatan ketinggian dari permukaan laut.⁶ Selain itu, peningkatan ketinggian juga berhubungan dengan penurunan suhu atmosfer. Makin meningkat ketinggian dari permukaan laut, maka makin rendah pula suhu absolut di udara. Pada lapisan atmosfer bagian bawah, berlaku ketentuan suhu akan menurun 2°C setiap kenaikan 300 m ke atas atmosfer,⁷ dengan demikian perubahan sifat atmosfer pada ketinggian yang dapat memengaruhi fisiologis tubuh adalah penurunan tekanan parsial oksigen, penurunan tekanan atmosfer, dan penurunan suhu atmosfer.

1. Hipoksia

Penurunan tekanan parsial oksigen di udara dapat memengaruhi fisiologis tubuh. Menipisnya udara pada ketinggian menyebabkan penurunan tekanan parsial oksigen dalam udara sehingga dapat mengakibatkan hipoksia. Penurunan tekanan parsial oksigen ini tidak akan mengganggu penumpang yang relatif sehat, tetapi dapat mengganggu penumpang penderita penyakit yang rentan dengan keadaan hipoksia seperti penyakit jantung (gagal jantung), anemia berat, gangguan sirkulasi darah otak, gangguan fungsi paru terutama pada bayi.² Hipoksia memicu aktivitas sistem saraf simpatis dan mempunyai berbagai efek fisiologis. Gejala yang ditimbulkan pada keadaan hipoksia bergantung pada lama paparan terhadap kondisi hipoksia, kecepatan mencapai ketinggian tersebut, dan kondisi kesehatan individu. Gejala hipoksia meliputi peningkatan frekuensi pernapasan dan nadi, peningkatan *cardiac output*, gangguan kognitif dan penurunan konsentrasi, gangguan gerakan koordinatif, mengantuk, malas, sianosis, lemas, kejang, bahkan sampai pingsan.⁷

Sebuah penelitian pada 34 bayi berusia 3 bulan yang dikondisikan menghirup udara dengan kandungan oksigen 15% selama 7 jam mendapatkan bayi memiliki saturasi oksigen yang rendah (93%) dibandingkan lingkungan normal (98%).⁸ Pada penelitian lain yang melibatkan 80 anak yang melakukan penerbangan dengan durasi 8-10 jam, didapatkan rerata saturasi oksigen setelah 7 jam berkurang menjadi 94%.⁹ Penelitian pada 24 anak berusia 3 bulan sampai 3 tahun yang berada pada ketinggian 3109 m di atas permukaan laut di Denver, Colorado, melaporkan penurunan oksigenasi jaringan serebral, terutama pada bayi berusia 3-6 bulan.¹⁰

Fisiologi paru-paru anak berbeda dengan dewasa. Bayi berusia kurang dari 4-6 minggu masih memiliki sistem sirkulasi yang belum matang.¹¹ Anak memiliki ambang apnea dan pernapasan periodik selama tidur yang rendah.¹² Respons ventilasi terhadap hipoksia terlihat jelas pada bayi muda terutama bayi prematur. Bayi prematur memiliki pengaturan ventilasi yang belum matang dan tidak stabil, ketahanan paru yang rendah, volume residual paru yang kecil, dan resistensi jalan napas yang tinggi. Bayi kadang menunjukkan respons ventilasi bifasik berupa peningkatan ventilasi pada awal kondisi hipoksia, kemudian diikuti penurunan ventilasi yang berlanjut dengan apnea.¹³ Respons bifasik dapat menetap hingga usia 6 bulan pada bayi prematur.¹⁴

Selain itu, pengaruh hemoglobin janin masih dominan dalam 3 bulan pertama. Hemoglobin janin berperan dalam meningkatkan pengikatan oksigen dalam lingkungan hipoksia, dan diduga berperan dalam menurunkan pelepasan oksigen di jaringan perifer.¹⁵ Selama periode transisi sirkulasi, kondisi hipoksia juga dapat disebabkan peningkatan ketidaksesuaian rasio ventilasi per perfusi, penurunan aliran darah pulmonal dengan pirau kanan-kiri melalui foramen ovale; ukuran jalan napas yang masih kecil dengan jumlah alveoli yang masih sedikit; ketidakmampuan penyesuaian dinding dada, kecenderungan terjadinya bronkokonstriksi paradoksikal, serta vasokonstriksi pulmonal.^{12,16}

Bayi yang memerlukan bantuan oksigen selama periode neonatal berisiko mengalami hipoksia, dan sebaiknya dievaluasi untuk pemenuhan oksigenasi tambahan selama penerbangan.^{11,17} Di luar negeri, bayi prematur dapat menjalani pemeriksaan *hypoxic challenge test* dan uji spirometri terlebih dulu, dan meminta rekomendasi dokter untuk menempuh perjalanan udara. *Hypoxic challenge test* lebih lazim dilakukan karena lebih praktis dan tidak invasif.¹⁸ Bila diketahui bayi memiliki masalah pernapasan yang dapat mengakibatkan hipoksia, maka perlu dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui keperluan oksigen tambahan selama penerbangan. Pendapat tenaga medis bahwa oksigen diperlukan selama penerbangan sebaiknya disertakan ke perusahaan penerbangan untuk menyediakan oksigen.¹⁶

Pengobatan hipoksia yang paling baik adalah pemberian oksigen sesegera mungkin, karena bila terlambat dapat mengakibatkan kelainan atau cacat hingga kematian. Pemberian oksigen 2 L per menit pada individu dengan

saturasi oksigen <85% dapat mengembalikan saturasi oksigen kembali normal (>95%). Bila terjadi hipoksia sewaktu penerbangan dianjurkan untuk segera menggunakan masker oksigen atau segera turun pada ketinggian yang aman yaitu di bawah 10.000 kaki.

2. Sindrom Disbarisme

Penurunan tekanan atmosfer dapat memengaruhi fisiologis tubuh. Semua kelainan yang terjadi akibat perubahan tekanan di sekitar tubuh disebut **sindrom disbarisme**. Perubahan tekanan udara di luar tubuh akan mengganggu keseimbangan tekanan antara rongga tubuh yang mengandung gas dengan udara di luar. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya rasa nyeri hingga kerusakan organ tertentu, terutama organ pencernaan dan organ pendengaran.⁷

Sebagian besar gas berkumpul dalam lambung dan usus besar. Apabila ketinggian dicapai dengan perlahan, maka perbedaan antara tekanan udara di luar dan di dalam tubuh tidak terlalu besar, sehingga mekanisme penyesuaian tekanan berjalan dengan lancar melalui flatus atau mulut. Gejala yang dirasakan adalah ringan yaitu rasa tidak nyaman (*discomfort*) pada perut. Sebaliknya apabila ketinggian dicapai dengan cepat atau terdapat halangan dalam saluran pencernaan, maka mekanisme penyesuaian tekanan tidak berjalan dengan lancar, sehingga gas-gas sulit keluar dan timbul rasa *discomfort* yang lebih berat. Pencegahan agar gas tidak banyak terkumpul dalam saluran pencernaan adalah dengan tidak minum air soda atau minuman lain yang mengandung gas CO₂, serta tidak mengonsumsi bawang merah, bawang putih, kubis, kacang-kacangan, ketimun, dan semangka sebelum menempuh perjalanan udara.⁷

3. Aerotitis atau barotitis

Penambahan ketinggian menyebabkan tekanan dalam telinga tengah menjadi lebih besar dari tekanan di luar tubuh, sehingga terjadi aliran udara dari telinga tengah ke luar tubuh melalui tuba *eustachius*. Bila penambahan ketinggian terjadi dengan cepat, maka tidak cukup waktu untuk mengadakan keseimbangan. Hal ini dapat menimbulkan rasa nyeri pada telinga tengah karena selaput gendang teregang, dan berisiko mengalami robekan. Kelainan ini disebut **aerotitis** atau **barotitis**. Kejadian serupa juga terjadi pada penurunan ketinggian. Pada saat ketinggian berkurang, tekanan di telinga tengah menjadi lebih kecil dari tekanan di luar sehingga udara akan mengalir masuk ke telinga tengah. Adanya radang di tenggorokan akan mempersempit lubang tuba *eustachius* sehingga menyulitkan aliran udara melalui tempat itu; hal ini berarti kemungkinan terjadinya barotitis makin besar. Selain itu, udara yang masuk ke telinga tengah akan melalui daerah radang di tenggorokan, sehingga dapat terjadi infeksi di telinga tengah.¹⁹

Bayi dan anak mempunyai tuba *eustachius* yang lebih kecil sehingga mudah tersumbat oleh pembesaran faring yang disebabkan oleh infeksi virus atau alergi. Bayi dan anak biasanya mengalami rasa tidak nyaman lebih lama dibandingkan dewasa. Sebanyak 5% anak usia muda mengalami nyeri telinga saat lepas landas, dan 13% mengalami nyeri telinga saat mendarat. Pencegahan terhadap gangguan ini dilakukan dengan memanipulasi tuba *eustachius* dan memfasilitasi persamaan tekanan. Tindakan pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan minuman atau makanan sewaktu pesawat lepas landas dan mendarat, menelan ludah pada waktu pesawat udara naik agar tuba *eustachius* terbuka dan mengadakan gerakan Valsava pada waktu pesawat turun, serta melarang bayi yang mengalami infeksi saluran pernapasan bagian atas untuk menempuh perjalanan udara.^{5,19}

4. Dehidrasi dan Gangguan Saluran Pernapasan

Penurunan suhu udara dapat memengaruhi fisiologis tubuh. Penurunan suhu absolut diikuti dengan penurunan humiditas (kelembaban) absolut. Humiditas dalam kabin pesawat adalah rendah, biasanya kurang dari 20% (humiditas dalam rumah biasanya melebihi 30%). Penurunan humiditas dapat menyebabkan kulit kering, rasa tidak nyaman pada mata, mulut, hidung, dan kulit yang terpapar. Pada individu sehat, humiditas yang rendah tidak menyebabkan dehidrasi.²⁰ Namun kehilangan cairan tubuh pada bayi perlu diperhatikan karena bayi rentan mengalami dehidrasi selama perjalanan. Oleh karena itu, orangtua diminta menjaga suhu tubuh bayi tetap hangat, serta memberikan minuman atau menyusui bayi selama menempuh perjalanan udara.⁵

Humiditas absolut juga berpengaruh terhadap kehilangan cairan tubuh yang tidak terlihat (*insensible water loss*) dari saluran pernapasan. Kehilangan tersebut dapat menyebabkan terjadinya peningkatan ventilasi per menit. Hal ini memengaruhi viskositas sekresi jalan napas dan mengganggu pengeluaran sputum.¹² Produksi sputum yang berlebihan akan mengganggu ventilasi paru. Penderita penyakit paru-paru dengan kapasitas vital kurang dari 50% seperti pneumonia, bronkiektasis, emfisema, fibrosis, atau keganasan, dapat mengalami hipoksia pada ketinggian rendah, misal 5.000 kaki.⁷

Usia Bayi yang Direkomendasikan untuk Penerbangan

Bayi yang lahir cukup bulan, tanpa kelainan sistem organ jantung dan pernapasan, umumnya mempunyai toleransi yang cukup baik terhadap perjalanan udara. *International Civil Aviation Organization*, *International Air Transport Association*,²⁰ *British Thoracic Society*,¹⁵ dan *Canadian Pediatric Society*⁴ merekomendasikan usia 7 hari sebagai batas perizinan bayi menempuh perjalanan udara. Bila bayi harus menempuh perjalanan udara sebelum usia tersebut, orangtua diharuskan membawa surat keterangan dari tenaga medis yang menyatakan

bayi diperbolehkan bepergian dengan pesawat udara. *Aerospace Medical Association* merekomendasikan usia 2 minggu sebagai batas perizinan bayi menempuh perjalanan udara.²¹ Hal ini didasarkan pada pertimbangan risiko defisiensi surfaktan pada bayi yang dapat mengakibatkan gangguan perfusi-ventilasi, kolaps alveolus, dan pneumotoraks.²² Selain itu, bayi sebaiknya menunggu hingga 1-2 minggu setelah lahir untuk memastikan bayi dalam kondisi sehat tanpa kelainan kongenital. Namun, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan usia 6 minggu sebagai batas perizinan bayi menempuh perjalanan udara. Hal ini didasarkan waktu yang diperlukan untuk perkembangan alveolus bayi yang diperkirakan dapat mengatasi tekanan udara yang rendah dalam kabin pesawat udara.²³

Bayi yang lahir kurang bulan (prematurn) dengan riwayat penyakit sistem organ pernapasan berisiko tinggi mengalami masalah kesehatan selama menempuh perjalanan udara. Bayi prematur rentan terhadap hipoksia oleh karena bayi prematur memiliki pengaturan ventilasi yang belum matang dan tidak stabil, volume paru yang kecil, resistensi jalan napas yang besar, dan reaktivitas vaskular pulmonal yang tinggi.^{12, 24} Penelitian pada 47 anak yang lahir prematur dengan riwayat penyakit paru saat periode neonatal yang sudah tidak memerlukan terapi oksigen, dengan pemberian udara yang mengandung 15% oksigen selama 20 menit, menunjukkan 81% bayi mengalami hipoksia, dan semua bayi yang mengalami hipoksia adalah bayi berusia <12 bulan. Berdasarkan data tersebut, bayi prematur dengan riwayat penyakit paru saat periode neonatal dianjurkan untuk menunda perjalanan udara hingga berusia 1 tahun.¹⁶ *British Thoracic Society* merekomendasikan usia koreksi 6 bulan sebagai batas perizinan bayi prematur dengan infeksi pernapasan untuk menempuh perjalanan udara.¹⁵

Pengaruh Penerbangan terhadap Risiko Tertular Agen Infeksius

Menurut data penumpang penerbangan di Bahrain, didapatkan sebagian besar masalah kesehatan yang terdiagnosis sebelum penerbangan adalah infeksi saluran pernapasan atas (24,4%).²⁵ Udara yang bersirkulasi dalam pesawat komersial adalah bersih. Udara diperbarui 20-30 kali dalam setiap jam, dan udara yang bersirkulasi disaring menggunakan filter yang mampu memindahkan mikroba berukuran 0,3-1 μm , termasuk mikobakteria, fungi, dan beberapa virus.²⁶⁻²⁸ Bakteri mempunyai diameter 0,5-0,15 μm , sedangkan virus mempunyai diameter 0,003-0,05 μm . Dengan demikian, penyakit yang disebabkan virus seperti influenza, rhinovirus, campak, enterovirus, dan lainnya, lebih berisiko ditularkan melalui udara dibandingkan penyakit yang disebabkan bakteri.²⁶

Jarak tempat duduk penumpang dalam pesawat udara dapat memengaruhi risiko penyebaran penyakit. Pada penelitian dengan simulasi penumpang batuk 1 kali dan berbicara selama 15 detik, terjadi penyebaran droplet mengandung kuman kepada penumpang yang duduk di baris yang sama dalam waktu 30 detik

dan kepada penumpang yang duduk dalam 7 baris di sekitarnya dalam waktu 4 menit.²⁹ Tiga kasus campak yang ditemukan di Australia menunjukkan potensi penyebaran droplet yang mengandung virus menular. Dua saudara kandung, yang telah menerima 2 dosis vaksin campak (pada usia 1 dan 4-5 tahun) dan duduk pada baris ke-8 di belakang penumpang yang batuk (mengalami ruam dan didiagnosis campak beberapa hari kemudian) selama penerbangan 4,5 jam, mengalami campak. Penumpang lain, yang tidak diimunisasi campak dan menghabiskan waktu di ruang tunggu bersama pasien, juga mengalami campak. Kasus dua bersaudara ini menunjukkan anak yang divaksinasi, meskipun duduk cukup jauh dari penumpang yang batuk, dapat mengalami campak yang diperoleh dari udara pesawat.³⁰

Virus influenza juga dapat menyebar dalam pesawat. Risiko penularan makin meningkat dalam kabin kelas ekonomi yang lebih padat penumpang dibandingkan kabin kelas utama.³¹ Berbeda halnya dengan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, risiko penyebaran tuberkulosis dalam pesawat udara cukup rendah. Risiko penyebaran meningkat bila penumpang memiliki penyakit paru dengan kavitas paru dan apusan sputum positif untuk bakteri *M. tuberculosis* pada saat bepergian. Risiko paparan tuberkulosis terbatas pada penumpang yang duduk 2-3 baris di depan dan belakang penderita, dan sebagian besar tidak berlanjut menjadi tuberkulosis aktif.^{32, 33}

Penggunaan *Child-restraint Seat* selama Penerbangan

Perjalanan udara lebih aman dibandingkan dengan perjalanan darat. Kecelakaan yang terjadi akibat turbulensi dalam pesawat udara tidak lazim ditemui. *United States Federal Airlines Administration* merekomendasikan penggunaan tempat duduk pengaman bagi anak (*child-restraint seat*), tetapi tidak mewajibkan penggunaan tempat duduk tersebut bagi anak berusia <2 tahun. Orangtua yang ingin menggunakan tempat duduk pengaman ini sebaiknya memastikan tempat duduk tersebut dirancang dan disertifikasi untuk digunakan dalam pesawat udara. Penggunaan tempat duduk ini belum direkomendasikan pada pesawat udara komersial karena kecelakaan terkait turbulensi pesawat tidaklah lazim terjadi, dan pembelian tiket tambahan untuk menempatkan bayi dalam tempat duduk tersendiri dapat memberatkan keuangan orangtua.^{34, 35}

Take home messages

Persiapan Bayi yang akan Menjalani Penerbangan

Tidak jarang dokter sebagai praktisi dimintai pendapat mengenai kesehatan dan persiapan bayi sebelum menjalani penerbangan. Bayi normal yang lahir cukup bulan umumnya menunjukkan toleransi yang lebih baik terhadap penerbangan dibandingkan bayi yang lahir kurang bulan (prematuur). Hal-hal yang perlu diperhatikan sebelum melakukan perjalanan udara adalah:

- a. Bayi berusia minimal 1 bulan atau lebih baik minimal 6 minggu sesuai anjuran CDC.¹⁸
- b. Bayi lahir prematur, dengan riwayat penyakit paru, dipastikan tidak mengalami kelainan paru kronik saat akan melakukan penerbangan. Bila bayi mempunyai riwayat kelainan jantung terutama penyakit jantung bawaan sianotik, sebaiknya dilakukan pemeriksaan kardiologis terlebih dulu untuk memastikan fungsi jantung optimal terhadap keadaan hipoksia.²
- c. Bayi kecil yang mengalami infeksi saluran pernapasan perlu mendapat pengobatan terlebih dahulu dan sebaiknya menunda penerbangan untuk mencegah barotitis atau komplikasi infeksi saluran pernapasan yang lebih berat.⁶
- d. Bayi diusahakan sedang diberikan susu/makanan atau menetek sewaktu pesawat lepas landas maupun mendarat.¹⁸
- e. Bayi yang sudah diberikan makanan sebaiknya menghindari pemberian makanan seperti kubis, ketimun, semangka, kacang-kacangan, bawang putih dan bawang merah serta minuman yang mengandung CO₂ sebelum melakukan penerbangan.⁷
- f. Membawa obat yang biasa diminum oleh bayi dan obat cadangan sebagai persiapan bila bayi mengalami penyakit ringan selama menempuh perjalanan.⁵

Penutup

Selain masalah kesehatan dan keselamatan, kesiapan orangtua terutama ibu, baik secara fisik maupun emosional, untuk menempuh perjalanan bersama bayinya juga perlu diperhatikan. Ibu memerlukan waktu yang adekuat untuk beristirahat dan memulihkan kondisi ibu setelah melahirkan. Ibu juga memerlukan cukup waktu untuk berinteraksi dengan bayinya sehingga terbina ikatan batin antara ibu dan anak.³ Dengan demikian, bepergian bersama bayi dengan usia muda perlu memperhatikan beberapa hal, di antaranya masalah kesehatan ibu dan bayi, sehingga tercipta perjalanan udara yang aman dan menyenangkan bagi bayi, orangtua, serta penumpang pesawat lainnya.

Daftar Pustaka

1. PT (Persero) Angkasa Pura I dan II. Jumlah penumpang yang berangkat pada penerbangan di bandara utama Indonesia. [serial on the internet]. 2010 [diakses tanggal 31 Januari 2011]. Diunduh dari: http://www.bps.go.id/tab_sub/view.php?tabel=1&daftar=1&id_subyek=17¬ab=8.
2. Mira Y, Sampurna B, Hakim L. Kesiapan kesehatan penumpang airline. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1995;101:22-7.
3. Fischer PR, Sohail MR. Children and airplanes: are we having fun yet? *Minn Med*. 2011;94:33-5.

4. Canadian Paediatric Society CPC. Air travel and children. *Paediatr Child Health*. 2007;12:51-63.
5. Stauffer WM, Konop RJ, Kamat D. Traveling with infants and young children. Part I: Anticipatory guidance: travel preparation and preventive health advice. *J Travel Med*. 2001;8:254-9.
6. Tzani P, Pisi G, Aiello M, Olivieri D, Chetta A. Flying with respiratory disease. *Respiration*. 2010;80:161-70.
7. Danusastro S. Aspek aerofisiologi dalam penerbangan. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1995;101:5-17.
8. Parkins KJ, Poets CF, O'Brien LM, Stebbens VA, Southall DP. Effect of exposure to 15% oxygen on breathing patterns and oxygen saturation in infants: interventional study. *BMJ*. 1998;316:887-91.
9. Lee AP, Yamamoto LG, Relles NL. Commercial airline travel decreases oxygen saturation in children. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18:78-80.
10. Yaron M, Niermeyer S, Lindgren KN, Honigman B, Strain JD, Cairns CB. Physiologic response to moderate altitude exposure among infants and young children. *High Alt Med Biol*. 2003;4:53-9.
11. Niermeyer S. Going to high altitude with a newborn infant. *High Alt Med Biol*. 2007;8:117-23.
12. Withers A, Wilson AC, Hall GL. Air travel and the risks of hypoxia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12:271-6.
13. Martin RJ, DiFiore JM, Jana L, Davis RL, Miller MJ, Coles SK, dkk. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants. *J Pediatr*. 1998;132:960-4.
14. Horne RS, Parslow PM, Harding R. Postnatal development of ventilatory and arousal responses to hypoxia in human infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;149:257-71.
15. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2002;57:289-304.
16. Samuels MP. The effects of flight and altitude. *Arch Dis Child*. 2004;89:448-55.
17. Yaron M, Niermeyer S. Travel to high altitude with young children: an approach for clinicians. *High Alt Med Biol*. 2008;9:265-9.
18. Udomittipong K, Stick SM, Verheggen M, Oostryck J, Sly PD, Hall GL. Pre-flight testing of preterm infants with neonatal lung disease: a retrospective review. *Thorax*. 2006;61:343-7.
19. Buchanan BJ, Hoagland J, Fischer PR. Pseudoephedrine and air travel-associated ear pain in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:466-8.
20. World Health Organization. Travel by air: health considerations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80:181-91.
21. Air Transport Medicine Committee, Aerospace Medical Association. Medical guidelines for air travel. *Aviat Space Environ Med*. 1996;67:B1-6.
22. Barry M. Medical considerations for international travel with infants and older children. *Infect Dis Clin North Am*. 1992;6:389-404.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 1999-2000. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, 2000; h. 212.

24. Resnick SM, Hall GL, Simmer KN, Stick SM, Sharp MJ. The hypoxia challenge test does not accurately predict hypoxia in flight in ex-preterm neonates. *Chest*. 2008;133:1161-6.
25. Al-Zurba F, Saab B, Musharrafieh U. Medical problems encountered among travelers in Bahrain International Airport clinic. *J Travel Med*. 2007;14:37-41.
26. Hocking MB. Passenger aircraft cabin air quality: trends, effects, societal costs, proposals. *Chemosphere*. 2000;41:603-15.
27. Sohail MR, Fischer PR. Health risks to air travelers. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:67-84.
28. Wenzel RP. Airline travel and infection. *N Engl J Med*. 1996;334:981-2.
29. Gupta JK, Lin CH, Chen Q. Transport of expiratory droplets in an aircraft cabin. *Indoor air*. 2011;21:3-11.
30. Coleman KP, Markey PG. Measles transmission in immunized and partially immunized air travellers. *Epidemiol Infect*. 2010;138:1012-5.
31. Askling HH, Rombo L. Influenza in travellers. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:421-5.
32. Marienau KJ, Burgess GW, Cramer E, Averhoff FM, Buff AM, Russell M, dkk. Tuberculosis investigations associated with air travel: U. S. Centers for Disease Control and Prevention, January 2007-June 2008. *Travel Med Infect Dis*. 2010;8:104-12.
33. Abubakar I. Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:176-83.
34. Durbin DR. Child passenger safety. *Pediatrics*. 2011;127:e1050-66.
35. Newman TB, Johnston BD, Grossman DC. Effects and costs of requiring child-restraint systems for young children traveling on commercial airplanes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:969-74.

Serba Serbi Toleransi Operasi

Soepardi Soedibyo

Tujuan:

1. Mampu menetapkan apakah seorang anak tersebut layak dilakukan operasi dengan anestesi umum
2. Mampu memberikan pengobatan sederhana untuk temuan diagnosis
3. Mampu menetapkan perlu atau tidaknya konsultasi dengan yang lain.

Latar Belakang

Pemeriksaan rutin pra-bedah baik dengan atau tanpa indikasi telah menjadi bagian dari praktek klinik terutama kedokteran preoperatif. Tujuannya ialah untuk mengidentifikasi kondisi yang tidak terduga yang mungkin membutuhkan terapi, atau mungkin menimbulkan perubahan dalam tata laksana operasi. *Health technology assessment (HTA) Inggris* mendefinisikan “pemeriksaan rutin” sebagai pemeriksaan yang dilakukan pada individu yang sehat, asimtomatik, tanpa adanya indikasi klinis yang spesifik, untuk mengidentifikasi kondisi yang tidak terdeteksi dengan anamnesis dan pemeriksaan klinis.¹ *American Society of Anesthesiologist (ASA)* menyatakan bahwa pemeriksaan pra-bedah sebaiknya tidak dilakukan secara rutin, tetapi pemeriksaan pra-bedah dilakukan secara selektif dengan indikasi klinis untuk optimalisasi pelaksanaan perioperatif.² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanpa adanya indikasi klinis, kemungkinan untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang abnormal adalah kecil. Hasil yang abnormal ini juga pada umumnya tidak mempengaruhi prosedur operasi.^{1,3} Dokter spesialis anak dalam hal pemeriksaan pra-bedah lebih berperan sebagai *assessing physician* dan sedikit *treating physician*, artinya dokter spesialis anak lebih banyak mengukur kemampuan pasien untuk dapat dilakukan tindakan narkosa/operasi, dan kadang-kadang juga memberi pengobatan untuk hal-hal yang ringan, yang tidak super spesialistik atau disiplin lain di luar spesialis anak.

Pemeriksaan pra-bedah

Tindakan anestesi dan operasi pada anak membutuhkan perencanaan dan kerja sama yang baik antara dokter spesialis anak, spesialis bedah, spesialis anestesi, dan tenaga medis lainnya. Komunikasi dan edukasi yang baik terhadap keluarga

pasien sangat diperlukan sehingga keluarga dapat mendukung penuh pasien pada masa prabedah. Sebagai dokter spesialis anak kita perlu melakukan eksplorasi yang cermat terhadap kondisi medis dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.⁴

Health technology assessment (HTA) Indonesia pada tahun 2003 membuat rekomendasi pemeriksaan pra-bedah untuk tindakan bedah elektif.³ Pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan untuk dilakukan rutin pada anak adalah pemeriksaan darah tepi dan fungsi hemostasis. Pemeriksaan kimia darah, urinalisis, foto rontgen toraks, elektrokardiografi, dan fungsi paru hanya dilakukan bila terdapat indikasi.

Pemeriksaan darah tepi rutin

Pemeriksaan kadar hemoglobin (Hb) pra-bedah memiliki nilai yang sangat penting karena prosedur bedah hampir selalu menyebabkan hilangnya sejumlah darah, yang jumlahnya sulit untuk diprediksi bila kita tidak memiliki data awal. Dalam pemeriksaan darah tepi dapat diidentifikasi adanya anemia yang meskipun derajatnya ringan atau sedang dapat meningkatkan risiko efek samping atau komplikasi anestesi umum. Kadar Hb di bawah 10 g/dL tidak perlu menjalani penundaan operasi dan juga tidak perlu mendapatkan transfusi darah pra-bedah. Beberapa studi menunjukkan bahwa risiko komplikasi terhadap operasi tidak meningkat hingga Hb 8 g/dL. Dalam sebuah telaah kritis, pemeriksaan darah tepi rutin pra-bedah menunjukkan bahwa terdapat 5% pasien mengalami anemia dengan Hb di bawah 10 g/dL, tetapi sangat jarang dengan Hb di bawah 9 g/dL. Pemeriksaan darah tepi rutin ini mengubah rencana operasi hanya pada 0,1-2,7% kasus. Telaah kritis ini pula menyebutkan bahwa Hb rata-rata pasien yang menjalani pemeriksaan darah tepi rutin adalah berkisar antara 10-10,5 g/dL. Kelompok pasien dengan anemia dengan Hb > 10 g/dL tidak mengalami perubahan rencana terapi.¹ Trombositopenia terjadi pada 1,1% pasien. Adanya trombositopenia ini jarang sekali menimbulkan perubahan tata laksana pada pasien. Hitung leukosit abnormal pada < 1% pasien dan juga jarang menimbulkan perubahan tata laksana.¹

Pemeriksaan fungsi hemostasis

Masa perdarahan-*bleeding time* (BT), *protrombin time* (PT) dan *partial thromboplastin time* (PTT) yang abnormal ditemukan pada berturut-turut 3,8%, 4,8%, dan 15,6% kasus. Adanya hasil yang abnormal tanpa klinis yang jelas tidak menimbulkan perubahan tata laksana pada pasien.¹ Keterbatasan pemeriksaan PT adalah hanya mampu mendeteksi kelainan bila konsentrasi faktor yang dinilai < 30%.⁵ Kelemahan uji BT adalah luasnya variabilitas teknik sehingga kurang *reproducible*. Walaupun ini merupakan satu-satunya uji hemostasis

yang dilakukan *in-vivo*, namun hasilnya seringkali tidak mencerminkan masa perdarahan di organ lain selain kulit, sehingga uji ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah.⁶ Masa pembekuan (*clotting time*, CT) adalah uji untuk menentukan lamanya waktu yang diperlukan darah untuk membeku, atau dengan kata lain menilai aktivitas faktor-faktor yang membentuk tromboplastin, faktor yang berasal dari trombosit, dan kadar fibrinogen. Nilai normal CT berbeda setiap laboratorium, umumnya berkisar antara 9-15 menit. Berbagai macam kesalahan teknik seperti pencampuran darah dengan tromboplastin jaringan, puncti vena yang tidak segera berhasil baik, busa dalam sempit/tabung, maupun diameter tabung dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan CT ini.⁷

Perdarahan pasca-bedah umumnya disebabkan oleh berbagai faktor, terutama berhubungan dengan teknik operasi, ketrampilan ahli bedah, dan perilaku pasien pasca-bedah. Koagulopati merupakan penyebab perdarahan pasca-operasi yang sangat jarang, namun karena ketakutan akan perdarahan dan aspek medikolegal yang menyertainya, saat ini banyak dokter melakukan pemeriksaan uji koagulasi sebelum operasi atau tindakan invasif lainnya yang sebenarnya tidak berbasis bukti.⁸

Pemeriksaan kimia darah

Pada pemeriksaan pra-bedah rutin, kadar natrium abnormal ditemukan pada 1,4% pasien, sedangkan kadar ureum atau kreatinin abnormal ditemukan pada 2,5% pasien. Akan tetapi, kadar abnormal pada kimia darah tanpa gejala klinis tidak menimbulkan perubahan tata laksana. Pemeriksaan laboratorium rutin sering menimbulkan hasil abnormal meskipun pada pasien yang secara klinis sehat (asintomatik). Adanya hasil pemeriksaan laboratorium yang abnormal tidak memiliki kepentingan klinis yang besar dan sangat jarang menyebabkan perubahan tata laksana. Pemeriksaan laboratorium pra-bedah untuk memprediksi keluaran pasca-bedah pada pasien yang secara klinis baik dinilai tidak bermanfaat. Akan tetapi, pada kelompok pasien yang secara klinis terdapat gangguan (memiliki risiko tinggi), pemeriksaan laboratorium memiliki nilai prediktif yang sangat baik, sehingga saat ini kebijakan pemeriksaan laboratorium rutin disimpulkan tidak memiliki manfaat atau sangat kecil, dan dianjurkan pemeriksaan laboratorium dilakukan berdasarkan indikasi.

Batas nilai normal pemeriksaan darah tepi, dibedakan berdasarkan usia pasien seperti tertera pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Batas nilai normal darah tepi⁹

Usia	Hb (g/dL)	Ht (%)	Leukosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
1-3 hari	18,5 (14,5)	56 (45)	18,9 (9,4-34)	192
2 minggu	16,6 (13,4)	53 (41)	11,4 (5-20)	252
1 bulan	13,9 (10,7)	44 (33)	10,8 (4-19,5)	-
2 bulan	11,2 (9,4)	35 (28)	-	-
6 bulan	12,6 (11,1)	36 (31)	11,9 (6-17,5)	-
6 bulan-2 tahun	12 (10,5)	36 (33)	10,6 (6-17)	(150-350)
2-6 tahun	12,5 (11,5)	37 (34)	8,5 (5-15,5)	(150-350)
6-12 tahun	13,5 (11,5)	40 (35)	8,1 (4,5-13,5)	(150-350)
12-18 tahun				
Laki-laki	14,5 (13)	43 (36)	7,8 (4,5-13,5)	(150-350)
Perempuan	14 (12)	41 (37)	7,8 (4,5-13,5)	(150-350)
Laki-laki dewasa	15,5 (13,5)	47 (41)	7,4 (4,5-11)	(150-350)
Perempuan dewasa	14 (12)	41 (36)	7,4 (4,5-11)	(150-350)

Keuntungan pemeriksaan pra-bedah:²

1. Mendapatkan gambaran pasien cukup baik untuk dilakukan anestesi, dan operasi yang direncanakan, serta risiko yang mungkin terjadi.
2. Membantu pasien untuk mendapatkan pengobatan yang tepat.
3. Mengidentifikasi masalah medis yang bisa diobati atau distabilkan sebelum operasi, atau mungkin diperlukan perawatan khusus untuk mencegah atau mengurangi kemungkinan komplikasi pada operasi.
4. Mengidentifikasi masalah medis yang memerlukan perubahan pengobatan untuk mencegah / mengurangi komplikasi.

Upaya penyederhanaan pemeriksaan pra-bedah

Sesuai dengan perkembangan penelitian/evaluasi dari pemeriksaan pra-bedah, maka mulailah muncul komentar maupun saran-saran mengenai pemeriksaan pra-bedah ini dan semuanya terkait dengan manfaat serta efisiensi/penghematan biaya yang muncul akibat pemeriksaan tersebut.

Menurut penelitian Kaplan, dkk¹⁰ hanya 0,22% pemeriksaan darah yang abnormal, yang mempengaruhi penanganan pra-bedah. Sedangkan berdasarkan penelitian Turnbull, dkk⁵ dan Macpherson, dkk¹¹ dari 2570 pasien hanya didapatkan 104 dari 5003 hasil laboratorium abnormal yang bermakna dan hanya 4 pasien yang hasilnya bermanfaat. Hal ini disebabkan karena hanya 0,4% yang diperiksa ulang dengan hasil laboratorium yang abnormal. Sebenarnya hal ini pun bisa diperkirakan berdasarkan riwayat pasien serta pemeriksaan fisis.^{5,11} Pemeriksaan pra-bedah tidak akan mengurangi komplikasi pasca-bedah karena

lebih berhubungan dengan teknik operasi, keterampilan ahli bedah, dan perilaku pasien pasca-operasi.¹² Berdasarkan penelitian Dindo, dkk¹³ disimpulkan bahwa obesitas bukan merupakan faktor risiko pasca-bedah.

Bagaimana hasil pemeriksaan pra-bedah di RSCM?

Penelitian tentang profil laboratorium rutin pra-bedah pasien anak di poliklinik umum¹⁴ menunjukkan bahwa sebagian besar parameter laboratorium memberikan hasil yang normal dengan persentase di atas 90%, kecuali kadar Hb. Anemia ringan dengan kadar Hb di atas 9 g/dL didapatkan pada 20% subyek, tetapi hal ini tidak mengubah atau menunda penjadwalan dan rencana operasi atau tindakan. Nilai yang abnormal pada salah satu parameter laboratorium terjadi pada 16 subyek, tetapi yang memiliki klinis sesuai dengan abnormalitas laboratorium terjadi hanya pada 1 subyek.¹⁴ Sedangkan dengan mempergunakan kuesioner pra-bedah didapatkan, sebanyak 34 subjek tanpa risiko perdarahan, dan 9 subjek dengan risiko perdarahan. Tidak ada subjek dari kelompok tanpa risiko perdarahan yang mengalami kejadian perdarahan pasca-bedah. Sedangkan didapatkan 1 subjek dari kelompok dengan risiko perdarahan mengalami kejadian perdarahan pasca-bedah.¹⁵ Berdasarkan hal ini, maka kuesioner pra-bedah dapat digunakan sebagai panduan dalam anamnesis pasien anak yang datang untuk toleransi operasi atau tindakan invasif elektif.

Poliklinik anak RSCM juga menetapkan beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam persiapan pra-bedah yaitu dalam penggunaan obat antiplatelet, antikoagulan, obat yang dapat menyebabkan trombositopenia serta penggunaan obat-obat herbal yang memiliki kandungan, sebagai berikut:¹⁶

1. Echinacea
2. Ephedra (secara umum harus dihindari)
3. Garlic/ekstrak bawang putih (pemakaian dihentikan minimal 7 hari sebelum operasi)
4. Gingko (pemakaian dihentikan minimal 36 jam sebelum operasi)
5. Ginseng (pemakaian dihentikan minimal 7 hari sebelum operasi)
6. Kava/*Piper methysticum* (pemakaian dihentikan minimal 24 jam sebelum operasi)
7. St. John's Wort (pemakaian dihentikan minimal 5 hari sebelum operasi)
8. Valerian/*Valeriana officinalis* (pemakaian dihentikan sebelum operasi)

Dalam prakteknya pemeriksaan pra-bedah, seperti lazimnya pemeriksaan pasien pada umumnya adalah tahapan-tahapan: anamnesis, pemeriksaan jasmani dan pemeriksaan penunjang, diagnosis, diagnosis banding, pengobatan, dan masalah-masalah yang didapatkan serta edukasi. Namun karena pasien disiapkan untuk tindakan bedah, maka ada komponen-komponen yang harus mendapat penekanan yang lebih rinci agar tidak mengganggu tindakan anestesi,

maupun tindakan bedahnya serta akibat pasca-bedahnya dan yang terpenting anamnesis, pemeriksaan jasmani dan pemeriksaan penunjangnya bila diperlukan.

Dalam melakukan anamnesis harus secara teliti ditanyakan mengenai riwayat: alergi pasien dan orangtua, perdarahan, kejang, tumbuh-kembang, penggunaan obat (obat yang diminum secara teratur maupun obat-obat lain, terutama yang mempengaruhi faktor pembekuan), *food supplement* (termasuk Herbal) dan lain-lain. Sedangkan pada pemeriksaan jasmani perlu secara khusus diperhatikan: obesitas, leher pendek, lidah tebal, lubang mulut serta kemampuan membuka mulut cukup lebar atau tidak, serta edema di daerah tenggorok. Sebetulnya rincian ini diperlukan untuk saling membantu dokter anestesi dan operatornya, terutama terkait aspek hukumnya.

Kesimpulan

Pemeriksaan pra-bedah harus bisa dipertanggung jawabkan:

1. Pemeriksaan darah tepi lengkap, pemeriksaan yang lain disesuaikan dengan indikasi pasien
2. Mengobati pasien dengan menekan serendah mungkin risiko yang mungkin terjadi
3. Jangan pernah menganggap mudah suatu penyakit
4. Tetap menghargai dan menghormati hak-hak pasien
5. Aspek medikolegal selalu menyertai dalam setiap tindakan medis

Daftar Pustaka

1. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assessment*. 1997;1:12.
2. American Society of Anesthesiologist. Practice advisory for preanesthesia evaluation. *Anesthesiology*. 2002;96:485-96.
3. Unit Pengkajian Teknologi Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan Medik. *Persiapan Rutin Prabedah Elektif. HTA Indonesia 2003*.
4. Means LJ, Ferrari LR, Fisher QA. Evaluation and preparation of pediatric patients undergoing anesthesia. *Pediatrics*. 1996;98:502-8.
5. Turnbull JM, Buck C. The value of preoperative screening investigations in otherwise healthy individuals. *Arch Intern Med*. 1987;147:1101-5.
6. Chee YL, Greaves M. Role of coagulation test in predicting bleeding risk. *Hematology J*. 2003;4:373-8.
7. Gandasoebrata R. *Penuntun laboratorium klinik*. Jakarta: Dian Rakyat; 1995.h.52-8.
8. Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Unidentified coagulation disorders in post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J*. 2004;83:28.

9. Aquino J, Custer JW, Rau RE. The Harriet Lane Handbook. Edisi ke-18. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2009.
10. Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ. The usefulness of preoperative laboratory screening. JAMA. 1985;253:3576-81.
11. Macpherson DS, Snow R, Lofgren RP. Preoperative screening: value of previous tests. Ann Intern Med. 1990;113:969-73.
12. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. Med Clin North Am. 2003;87:7-40.
13. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. Lancet. 2003;361:2032-5.
14. Halim A, Soedibjo S. Profil laboratorium rutin prabedah elektif pada pasien anak di poliklinik umum Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Ciptomangunkusumo. Diajukan pada Pekan Ilmiah Tahunan (PIT) IDAI Medan; 2010.
15. Ananta Y, Soedibyo S. Penggunaan kuesioner pra-operasi untuk memprediksi perdarahan pasca-operasi elektif. Diajukan pada Pekan Ilmiah Tahunan (PIT) Medan; 2010.
16. Ang L. Herbal preparations to avoid in perioperative period. JAMA. 2001;286:208-16.

Penyakit Refluks Gastroesofageal (GERD) Ekstra Esofagus: Spektrum Klinis, Diagnosis dan Tata Laksana

Pramita G Dwipoerwantoro

Tujuan:

1. Mampu mengetahui spectrum klinis penyakit refluks gastroesofageal ekstra esophagus (PRGEE)
2. Mampu mengetahui diagnosis dan tata laksana praktis PRGEE pada anak

Penyakit refluks gastroesofageal dapat menyebabkan beberapa kelainan tidak hanya di daerah esofagus akan tetapi juga di daerah saluran *aerodigestive* atas. Laringitis refluks, yang dikenal sebagai *laryngopharyngeal reflux* (LPR) merupakan manifestasi penyakit refluks gastroesofageal (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) ekstra saluran cerna akibat aliran retrograd isi lambung (asam, pepsin) atau isi duodenum (garam bilier, enzim pankreas) ke arah farings dan larings.¹ Meskipun GERD dan LPR dianggap merupakan satu spektrum penyakit dengan etiologi multifaktor, keduanya berbeda dalam hal gejala, manifestasi klinis maupun terhadap respons terapi.

Epidemiologi

Studi yang melibatkan 1383 penderita GERD menunjukkan bahwa prevalens LPR meningkat sejalan dengan derajat beratnya refluks² yang terjadi, sedangkan studi lain menunjukkan bahwa 24% penderita refluks esofagitis memiliki LPR.³ Penelitian lain menunjukkan bahwa insidens gejala rinologik pada 214 anak dengan GERD sebesar 45%.⁴ Barbero (1996) mendapatkan 68% anak dengan sinusitis kronik yang refrakter terhadap pengobatan standar mengalami perbaikan gejala setelah mendapat terapi anti-refluks selama 3 bulan⁵, sedangkan Megale (2006) mendapatkan 35,55% anak dengan GERD mengalami infeksi telinga tengah akut berulang.⁶ Suatu studi review sistematis terkini menunjukkan adanya korelasi kuat antara GERD dan erosi (korosi) gigi, dengan median prevalens pada anak sebesar 17%.⁷

Patogenesis dan Patofisiologi

Laryngopharyngeal reflux merupakan penyakit yang memiliki etiologi multifaktor, dengan faktor determinan tertentu di antaranya adalah fungsi sfingter esofagus (*lower esophageal sphincter* pada GERD dan *upper esophageal sphincter* pada LPR), sensitivitas jaringan dan waktu paparan terhadap isi lambung.^{1,8} Laring mempunyai risiko kontak dengan kandungan esofagus karena letaknya berdekatan dengan saluran cerna. Refluksat yang berasal dari esofagus dan melampaui sfingter esofagus atas dapat pula mengenai laring. Mekanisme lain adalah melalui refleks vagal akibat terjadinya pengasaman daerah distal esofagus yang berakibat timbulnya batuk, klirens tenggorokan dan spasme laring.⁹ Semua kondisi tersebut akan menyebabkan perubahan barier selular dan mekanisme protektif laring, sehingga menyebabkan hilangnya resistensi epitel dan meningkatnya kerentanan terhadap paparan asam lambung. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa hanya dengan 3 episode LPR per-minggu dengan $\text{pH} < 4$ dapat menyebabkan perubahan jaringan laring, sedangkan perubahan dengan derajat yang sama pada jaringan esofagus diperlukan minimal 50 episode GERD per-minggu.¹⁰

Insidens otitis media pada anak mencapai puncaknya pada usia antara 6-18 bulan.¹¹ Beberapa faktor mempengaruhi hal tersebut di antaranya adalah disfungsi anatomi tuba *Eustachius*, sistem imun yang belum matur, dan perubahan anatomi dan fisiologi saluran *aero-digestive* bagian atas. Disfungsi tuba *Eustachius* dapat terjadi akibat kombinasi beberapa factor, di antaranya inflamasi mukosa akibat lingkungan yang asam, toksisitas asam empedu yang terkonyugasi, kerusakan osmotik akibat refluksat, dan kerusakan akibat enzim lambung (pepsin) yang bersifat proteolitik.¹² Selain itu fungsi klirens mukosilia epitel respiratorik di sepanjang tuba *Eustachius* menjadi statik dan terganggu akibat pH lingkungan kurang dari 4, sehingga terjadi obstruksi tuba.¹³

Erosi gigi, lebih tepatnya korosi gigi, adalah hilangnya permukaan gigi akibat proses kimiawi atau elektrolitik akibat asam, bukan bakteri. Asam tersebut berasal dari cairan refluksat lambung.^{14,15}

Gejala Klinis

Batuk kronik berulang yang non-spesifik, yaitu batuk non-produktif bukan akibat penyakit respiratorik ataupun penyebab yang diketahui yang berlangsung 3-8 minggu, merupakan sebab terbanyak manifestasi penyakit refluks gastroesofageal ekstra-esofagus.¹⁶ Secara perkembangan embrionik terdapat hubungan antara saluran cerna atas dan saluran napas sehingga kedua sistem tersebut terhubung secara luminal maupun neuronal. Sebagai konsekuensinya, GERD akan memprovokasi dan memperburuk penyakit saluran napas (kelainan otolaringologik maupun saluran napas bawah). Hal tersebut

terjadi akibat aspirasi refluksat yang menyebabkan peradangan di lumen, atau respons refleksif saluran napas terhadap material refluksat di esofagus.^{17,18} Sebaliknya kelainan respiratorik akan memperburuk kondisi GERD. Bukti secara epidemiologik menunjukkan bahwa GERD, terutama ketika refluks terjadi pada posisi terlentang dan saat tidur, berhubungan dengan meningkatnya kejadian sinusitis, laryngitis, asma, pneumonia, dan bronkiektasis.^{19,20}

Otitis media akut rekuren dan otitis media supuratif merupakan keluhan kedua yang memerlukan kunjungan ke dokter spesialis anak. Tampaknya insidens penyakit ini makin meningkat di populasi.^{21,22}

Diagnosis dan Tata Laksana

Diagnosis anak dengan GERD yang berhubungan dengan penyakit ekstra-esofageal tidaklah mudah. Pengukuran pH 24-jam menggunakan *double-probe* (pengukuran pH simultan di esofagus dan farings) menunjukkan bahwa sebanyak 46% penderita refluks faringeal memiliki parameter refluks yang normal. Hal tersebut membuktikan bahwa anak dengan kelainan daerah laring, paru dan emesis secara signifikan memiliki refluks asam di daerah faring dibandingkan anak tanpa gejala respiratorik.²³ Pemeriksaan fluoroskopi dapat membantu mempelajari fungsi menelan esofagus²⁴, sedangkan pemeriksaan skintigrafi (salivagram) dapat dipakai untuk mendiagnosis aspirasi.²⁵ Pemeriksaan khusus terkait bidang THT dapat dikonsultasikan untuk mengeksplorasi kelainan di daerah larings dan farings.

Pada anak dengan gejala klinis refluks disertai manifestasi ekstra-esofageal, langkah awal tata laksana adalah modifikasi diet dan posisi anti-refluks. Modifikasi diet termasuk memperbaiki pola makan yang salah, bila diperlukan diet untuk mengurangi berat badan, dan mengurangi atau menghindari makanan yang pedas atau merangsang, coklat, mentol, jus ataupun buah sitrus, dan rempah-rempah. Posisi anti-refluks meliputi meninggikan posisi kepala, posisi *left-lateral decubitus* pada saat tidur, hindarkan tidur setelah selesai makan ataupun 3 jam setelah makan, hindarkan pelatihan perut setelah makan, dan hindarkan penggunaan baju atau ikat pinggang yang ketat. Perubahan gaya hidup tersebut dan pemberian *proton-pump inhibitor* (PPI) dua kali per-hari selama 2-3 bulan memberikan perbaikan gejala GERD ekstra-esofageal.²⁶

Kesimpulan

Mengenali gejala GERD ekstra-esofageal tidaklah mudah. Diperlukan tata laksana paripurna yang melibatkan multidisiplin. Memperbaiki gaya hidup dan pemberian PPI dua kali per-hari selama 2-3 bulan dapat memperbaiki gejala ekstra-esofageal yang ada.

Daftar Rujukan

1. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:32-5.
2. Groome M, Cotton JP, Borland M, McLeod S, Johnston DA, Dillon JF. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2007; 117:1424-8.
3. Lai YC, Wang PC, Lin JC. Laryngopharyngeal reflux in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4523-8.
4. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje M, Pizzuto L, Brodsky. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;54:27-32.
5. Barbero GJ., Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996; 29:27-38.
6. Megale S, Scanavini ABA, Andrade EC, Fernandes MIM, Anselo-Lima WT. Gastro-esophageal reflux disease: Its importance in ear, nose, and throat practice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:81-8.
7. Pace F, Pallota S, Tonini M, Vakil N, Bianchi Porro G. Systematic review: gastroesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1179-86.
8. Cohen SM, Garrett CG. Hoarseness: is it really laryngopharyngeal reflux? *Laryngoscope.* 2008;118:363-6.
9. Shaker R, Dodds WJ, Ren J, Hogan WJ, Arndorfer RC. Esophagoglottal closure reflex: a mechanism of airway protection. *Gastroenterology.* 1992;102:857-61.
10. Ylitalo R, Lindestad P, Ramel S. Symptoms, laryngeal findings, and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2001;111:1735-41.
11. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media and Eustachian tube dysfunction. Dalam: Bluestone CD, Stool SE, Alper SM, Arjmand EM, Casselbrant ML, Dohar JE, et al, penyunting. *Pediatric Otolaryngology.* Philadelphia: Saunders; 2003. h. 488-92.
12. Roberts NB. Review article: Human pepsins – their multiplicity, function and role in reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(Suppl):2-9.
13. Holma B, Lindegren M, Andersen JM. pH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health.* 1977;32:216-26.
14. Imfeld T. Dental erosion. Definition, classification, and links. *Eur J Oral Sci.* 1996;104:151-5.
15. Ranjitkar S, Kaidonis JA, Smales RJ. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. *Int J Dentistry.* 2012;479:850. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma.* 2001;38:299-309.
16. Thach BT. Maturation and transformation of reflexes that protect the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life. *Am J Med.* 2001;111:69-77.
17. Orenstein SR. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med.* 2001;11(Suppl):60-3.
18. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Biomsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest.* 2002;121:158-63.

19. Orenstein SR. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology Nutr.* 2002;34:427-8.
20. Hing E, Middleton K. National hospital ambulatory medical care survey: 2001 outpatient department survey. *Adv Data.* 2003;338:1-26.
21. Berman S, Byrns PJ, Bondy J, Smith PJ, Lezotte D. Otitis media-related antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a pediatric Medicaid population. *Pediatrics.* 1997;100:585-92.
22. Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughin CJ, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1997;169:1-16.
23. Ott D. Barium esophagram. Dalam: Castell D, Wu W, Ott D, penyunting. *Gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, diagnosis, therapy.* Mount Kisho (NY): Futura Publishing Company; 1985. h. 109-28.
24. Cook SP, Lawless S, Mandel GA, Reilly JS. The use of salivagram in the evaluation severe and chronic aspirations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;41:353-61.
25. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, Patil MS, Schwartzbauer HR, Long JD, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:342-50.

'Pitfalls' Penggunaan Imunomodulator

Arwin A.P. Akib

TUJUAN

1. Mengetahui pengertian dasar respons imun
2. Mengetahui mekanisme kerja homeostatis dan imunomodulasi
3. Mengetahui tentang pemberian imunomodulator

Sejak masa sebelum kedokteran modern berbagai bahan telah dipergunakan sebagai obat untuk mengatasi penyakit. Sebagian dari berbagai bahan tersebut dapat meningkatkan daya lindung dan daya sembuh individu yang sekarang dikenal sebagai imunomodulator. Imunomodulator dapat berasal dari produk biologis maupun zat nonbiologis yang dikemas dalam bentuk obat atau suplemen dan tidak bersifat spesifik. Pada saat ini cukup banyak kemasan imunomodulator yang dipercaya dapat meningkatkan atau mengarahkan respons imun seseorang untuk perbaikan kondisi klinis tertentu tanpa mempertimbangkan kesesuaian antara kondisi klinis dengan karakter imunomodulator yang dipergunakan. Sering terdapat salah pengertian yang menganggap bahwa imunomodulator dapat bekerja spontan meningkatkan atau menekan respons imun sesuai dengan kepentingan pemakai, tanpa memperhitungkan bahwa respons imun merupakan sistem kerja kompleks yang sangat peka terhadap intervensi.

Sistem imun merupakan perangkat homeostatis yang secara ketat diatur oleh mekanisme regulator agar secara efektif dapat menghancurkan mikroorganisme patologis dan secara bersamaan mencegah inflamasi patologis. Gangguan mekanisme regulator dapat merusak keseimbangan aktif respons imun yang menimbulkan kondisi patologis dalam dua arah ekstrim, kelumpuhan atau aktivasi berlebihan respons imun. Baik kelumpuhan respons imun (defisiensi imun) atau aktivasi respons imun (hiperaktivasi atau hiperreaktivitas imun) akan menimbulkan reaksi inflamasi yang tidak terkontrol. Defisiensi imun secara klinis terlihat sebagai infeksi berat berulang oleh mikroba yang tidak lazim atau komensal, sedangkan manifestasi hiperaktivasi imun terlihat sebagai penyakit alergi atau penyakit autoimun.

Gangguan regulasi imun dapat terjadi secara bawaan atau didapat. Karena itu harus dipahami dengan baik bahwa usaha untuk meningkatkan atau menurunkan respons imun merupakan umpan balik yang dapat

mengarahkan keseimbangan aktif homeostasis menyimpang ke sisi sebaliknya. Untuk menghindari salah persepsi tentang pemakaian imunomodulator perlu pemahaman dasar tentang respons imun, terutama respons imun nonspesifik.

Respons imun

Respons imun merupakan mekanisme kerja kompleks dan rangkaian interaksi dari berbagai sel imun tubuh yang pada dasarnya bertujuan untuk mengenal dan membedakan antigen, serta mengeliminasi antigen tersebut. Rangkaian reaksi imun akibat pengenalan antigen akan menginduksi pembentukan sitokin dan aktivasi sel radang yang berhubungan dengan proses inflamasi. Secara garis besarnya respons imun dibedakan menjadi respons imun nonspesifik dan respons imun spesifik. Respons imun nonspesifik tidak ditujukan terhadap antigen tertentu sedangkan respons imun spesifik ditujukan khusus untuk struktur antigen tertentu dan tidak dapat bereaksi terhadap struktur antigen lain.

Respons imun nonspesifik (nonadaptif, *innate immunity*) diperankan oleh sel makrofag, neutrofil, sel *natural killer*, sel dendrit, serta berbagai produk sel seperti sitokin, interferon, kemokin, CRP, komplemen, dan berbagai mediator lain. Peran makrofag, terutama sel dendrit, sangat penting sebagai pembawa antigen (*antigen presenting cells*=APC) untuk dikenal oleh komponen sistem imun lainnya. Respons imun nonspesifik dapat teraktivasi dalam beberapa menit atau jam setelah infeksi dan pajanan antrigen.

Aktivasi sistem imun nonspesifik menghasilkan berbagai mediator dan sitokin tahap awal yang akan mengaktifkan berbagai komponen sistem homeostasis, respons imun spesifik, serta umpan balik untuk respons imun nonspesifik yang merangsang pembentukan mediator dan sitokin tahap lanjut. Aktivitas berbagai mediator dan sitokin inilah yang menimbulkan reaksi inflamasi lokal maupun sistemik. Bila antigen dapat dieliminasi dengan baik maka sistem imun akan mendapat umpan balik untuk menghentikan aktivitasnya. Sebaliknya bila antigen sulit disingkirkan maka reaksi inflamasi akan berlanjut dengan konsekuensi meningkatnya kerusakan jaringan dan gejala klinis lebih berat. Makin lanjut respons imun berlangsung akan makin kompleks pula reaksi inflamasi yang terjadi.

Gejala dan tanda klinis respons imun nonspesifik tahap awal kita kenal dengan baik sebagai demam, mialgia, artralgia, sefalgia, batuk, selesma, berkeringat banyak, dan sebagainya. Demam merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang bermanfaat untuk memperbaiki respons imun nonspesifik dan spesifik. Demam terutama diinduksi oleh IL-1, TNF- α , dan interferon (IFN) yang merupakan produk respons imun nonspesifik tahap awal.

Respons imun spesifik diperankan oleh sel imun khusus yang akan menyerang antigen dan mikroba secara spesifik, yaitu dengan produk imunoglobulin (respons imun humoral) atau aktivitas selular khusus (respons

imun selular). Respons imun spesifik humoral merupakan aktivitas sel limfosit B sedangkan respons imun spesifik selular diperankan oleh sel limfosit T. Secara umum respons imun spesifik ditujukan khusus terhadap organisme atau antigen yang menimbulkan respons imun tersebut, misalnya antibodi yang terbentuk sebagai respons terhadap kuman difteri tidak akan bereaksi terhadap kuman tetanus atau tifoid.

Pemahaman kita tentang mekanisme kerja respons imun sangat tergantung dari berbagai uji klinis terhadap penyakit infeksi pada masa tertentu. Uji klinis yang ditunjang telaah tingkat sel dan molekul membawa kita pada pengertian yang lebih baik tentang respons imun. Pernah kita beranggapan bahwa imunitas spesifik menempati porsi terpenting untuk mengatasi penyakit infeksi, tetapi kemudian disadari bahwa respons imun harus bekerja secara seimbang secara efisien dalam suatu mekanisme homeostasis dengan sistem tubuh lain. Belakangan ini minat lebih besar justru ditujukan pada imunitas bawaan (*innate immunity*) sebagai penentu respons imun secara keseluruhan, termasuk peran penting sel dendrit dan leukosit serta peran penting molekul *Toll-like receptors* (TLR) dan *Krüppel-like factors* (KLFs) pada sel inflamasi nonspesifik tersebut.

Penelitian terhadap *innate immunity* dan genomik, terutama terhadap biologi sel dendrit dan reseptor patogen menunjukkan peran penting TLR pada diferensiasi sel T-helper 1 (Th1), T-helper 2 (Th2), dan respons sel T regulator (Tr). Aktivasi sel dendrit melalui berbagai reseptor TLR akan merangsang program ekspresi gen dan jaringan kerja sel dendrit yang menyulut respons imun yang sangat bervariasi. Kelompok KLF merupakan bagian dari kunci faktor trans-aksi (*key trans-acting factors*) yang berperan dalam orkestasi berbagai aspek biologi leukosit, termasuk jalur pematangan sel (*cell lineage*) dan fungsi leukosit dalam berbagai aspek pertumbuhan, perkembangan, diferensiasi, dan aktivasi sel, serta hubungannya dengan respons leukosit pada keadaan fisiologis maupun penyakit. Gen penentu KLF mempunyai peran fisiologis dalam maturasi jalur sel mieloid dan limfoid, terutama dalam sumsum tulang dan darah. Selain itu beberapa KLF merupakan target perangsangan dan sinyal untuk aktivitas lintas (*trafficking*) limfosit, diferensiasi sel Tr, fungsi Ts, aktivasi atau pembaruan monosit/makrofag, serta maturasi dan aktivasi sel B memori. Pengertian tentang fungsi KLF pada sel dendrit memberi jalan bagi penerapan klinik untuk menginduksi respons imun terhadap mikroba patogen, mengontrol pertumbuhan, perkembangan, dan aktivasi leukosit untuk mengatasi inflamasi akut dan kronik, autoimunitas, serta keganasan.

Innate immunity sebetulnya tidaklah benar-benar nonspesifik karena selain TLR dan KLF terdapat pula reseptor antigen berbagai mikroba spesifik (Tabel 1). Pada saat ini mekanisme kerja *innate immunity* telah dipahami merupakan awal dari seluruh respons imun yang sangat kompleks sebagai *decision-making mechanisms* yang sangat kritis. Kekeliruan pada tahap awal ini akan sangat menentukan keberhasilan atau kegagalan seluruh respons imun, atau bahkan

menjadi reaksi inflamasi yang menyimpang. Demikian pentingnya peran *innate immunity* sehingga setiap intervensi yang diperkirakan dapat mengganggu tahap penentuan yang kritis ini harus selalu mempertimbangkan hal terburuk yang dapat terjadi.

Tabel 1. Reseptor antigen mikroba pada imunitas nonspesifik

Receptor	Ligands
TLR2 +	Bacterial lipoproteins, peptidoglycan, Zymosan, GPI anchor TLR6 atau TLRX (T.cruz), LPS (<i>Leptospira interrogans</i> , <i>P.gingivalis</i>), Lipoarabinomannan (<i>M.tuberculosis</i>), Phosphatidylinositol dimannoside (<i>M.tuberculosis</i>)
TLR3	dsRNA
TLR4	LPS, Taxol, HSP60 (human and chlamydial) Fibronectin, F protein (Respiratory syncytial virus)
TLR5	Flagellin
TLR9	CpG DNA
FcγRs	Pentraxin-opsonised zymosan, serum amyloid P, C-reactive protein
CR1 (CD35)	Complement opsonised bacteria and fungi
CR3 (CD11b-CD18)	Complement opsonised bacteria and fungi
CR4 (CD11b-CD18)	<i>M.tuberculosis</i>
CD43 leukosialin	<i>M.tuberculosis</i>
CD48	Enterobacteria
Mannose receptor	Mannosyl/fucosyl residues, <i>P.carinii</i> , <i>C.albicans</i>
Scavenger receptors	Apoptotic cells, Gram+ cocci, leipoteichoic acid
MARCO	<i>E.coli</i>
MER	Apoptotic thymocytes
PSR	Apoptotic cells
CD36	Apoptotic PMN
CD14	<i>P.Aeruginosa</i>

Dikutip dari Beverly PCL. Immunology of vaccination. Brit Med Bull 2002;62:18.

Homeostasis dan imunomodulasi

Respons imun merupakan aktivitas seluruh komponen sistem imun yang melibatkan semua sel imun kompeten beserta produk mediator dan sitokin masing-masing. Homeostasis sistem imun ditentukan oleh aktivitas sel radang polimorfonuklear dan mononuklear, serta keseimbangan respons imun nonspesifik dan spesifik, respons imun selular dan humoral, respons imun Ts dan Th, respons imun TTh1 dan Th2, dan aktivitas regulasi sel Tr. Setiap aktivitas komponen imun tersebut bekerja sama dengan saling meningkatkan respons imun (*upregulated*, stimulasi imun) atau menekan respons imun (*downregulated*, supresi imun). Respons imun bekerja dalam keadaan keseimbangan homeostasis, baik dalam aktivitas berbagai komponen sistem imun, maupun dengan sistem tubuh lainnya dalam keseimbangan neuropsikoendokrinoimunologi. Sistem

imun merupakan mekanisme homeostasis yang paling kompleks pada manusia. Gangguan terhadap keseimbangan homeostasis dapat berakibat lanjut menjadi kerusakan berbagai jaringan dan sistem fisiologis kardiovaskular, respirasi, okular, gastrohepatointestinal, genitourinarius, reproduksi, serta seluruh jejaring kelenjar getah bening dan organ lainnya.

Secara imunopatofisiologi antigen sederhana yang umum kita hadapi sehari-hari akan dapat dieliminasi dengan baik oleh efektivitas respons imun. Beberapa antigen lebih sulit dieliminasi sehingga potensial menimbulkan respons imun dengan reaksi inflamasi yang dapat mengganggu fungsi organ. Antigen yang lebih kompleks atau gangguan pada sistem imun dapat menimbulkan inflamasi luas dan sistemik oleh aktivitas berbagai sitokin dan mediator. Aktivitas sitokin dan mediator berlebih ini (sering disebut sebagai *cytokine storm*) secara klinis dapat menimbulkan gangguan fungsi dan kerusakan jaringan multi organ. Bila antigen yang menginduksi respons imun dapat dieliminasi dengan baik maka respons imun akan mendapat umpan balik dari seluruh komponen homeostasis untuk secara bertahap mereda sehingga seluruh aktivitas sistem tubuh mencapai keseimbangan kembali.

Dalam praktek klinis berbagai upaya telah dilakukan untuk mempengaruhi, memperbaiki, dan meningkatkan daya lindung dan daya sembuh individu terhadap penyakit, terutama penyakit infeksi. Modalitas pengobatan tersebut dikenal dengan imunomodulasi. Zat yang dipergunakan dapat berasal dari produk biologis maupun zat nonbiologis yang dikemas dalam bentuk obat atau suplemen disebut sebagai imunomodulator. Imunomodulator tidak ditujukan untuk mengobati penyakit tertentu tetapi para praktisi memakainya untuk perbaikan klinis tertuju walaupun tidak bersifat spesifik.

Berbagai penulis menyebut imunomodulasi sebagai upaya profilaksis atau terapi memakai antigen independen untuk menginduksi aktivasi sistem imun nonspesifik (*innate immunity*). Dari sudut imunologi maka keadaan patologis yang kita hadapi umumnya merupakan manifestasi dari respons imun yang kurang atau melemah (defisiensi imun, defek imun, imunokompromais) atau respons imun berlebih (hiperreaktivitas imun). Secara klinis dikenal berbagai upaya imunomodulasi melalui pemberian imunomodulator untuk meningkatkan respons imun dengan imunostimulasi maupun menekan respons dengan imunosupresi.

Antigen independen tidak merangsang sel limfosit T dan karena itu imunomodulator tidak bersifat spesifik menginduksi pembentukan sel memori. Imunomodulator yang efektif dapat mencegah dan mengatasi kondisi klinis yang sulit diperoleh dengan terapi standar. Aktivasi *innate immunity* oleh imunomodulator diharapkan dapat mencegah dan mengatasi kondisi klinis yang tentunya bukan merupakan aktivasi respons imun sederhana tahap awal. Perlu diingat betul bahwa intervensi pada tahap *decision-making mechanisms* respons imun selain dapat menguntungkan akan dapat pula membahayakan.

Dengan persyaratan seperti ini maka tidak banyak yang dapat disebut sebagai imunomodulator efektif.

Pemakaian Imunomodulator

Setiap paparan agen/antigen dengan sistem imun individu normal akan menimbulkan rangkaian respons dengan gejala subklinis minimal yang tidak memerlukan intervensi. Setiap intervensi terhadap respons imun normal pada keadaan klinis ringan haruslah dipikirkan dengan baik agar tidak mengganggu keseimbangan yang sudah berjalan dengan baik. Respons imun yang diinduksi oleh imunomodulator tertentu dapat lebih ringan dibandingkan dengan respons *innate immunity* terhadap agen yang masuk, atau dapat juga respons imun terhadap imunomodulator justru melemahkan daya eliminasi respons imun tubuh sehingga antigen akan terus mengganggu atau menetap dalam tubuh. Intervensi terhadap aktivitas mediator dan sitokin tahap awal seperti itu dapat membuat konsekuensi serius di kemudian hari, antara lain menjadi penyakit alergi atau penyakit autoimun.

Imunomodulator yang kerap dipakai dalam penelitian dan intervensi klinis misalnya adalah laktoferin, lizozim, interleukin, interferon, imunoglobulin (nonspesifik), faktor transfer, nukleotida, antioksidan, isoprinosin, dan sebagainya, baik berupa preparat herbal maupun produk farmakologis. Walaupun tidak bertujuan spesifik para klinisi menggunakan preparat imunomodulator untuk memperoleh khasiatnya sebagai pemicu respons imun pada kondisi klinis tertentu. Misalnya laktoferin untuk menghambat produksi sitokin dan aktivitas mediator lipopolisakarida (LPS), nukleotida untuk memicu pertumbuhan, perkembangan, dan maturasi epitel mukosa saluran cerna pada keadaan diare, interferon untuk hepatitis, imunoglobulin untuk penyakit Kawasaki, antioksidan untuk infeksi HIV, isoprinosin untuk SSPE pasca morbili, serta faktor transfer untuk sindrom Wiskott-Aldrich dan kandidiasis mukokutaneus. Pemilihan imunomodulator secara klinis bertujuan untuk mencegah atau mengatasi kondisi klinis tertentu saja seperti terlihat pada beberapa laporan berikut.

Norton, dkk. (2010) melaporkan imunomodulasi profilaksis terhadap infeksi virus influenza dengan pemberian imunomodulator toksin kolera intranasal pada tikus. Efek protektif bermakna terlihat dari peningkatan sel CD4, sel B, dan sel dendrit, perubahan ekspresi marker kostimulator pada saluran napas dan penurunan ekspresi kemokin pulmonal, serta pembentukan *bronchus-associated lymphoid tissue-like structures* di paru-paru. Hasil itu menunjukkan bahwa imunomodulator ini bersifat imunostimulan dan mempunyai potensi dalam strategi menghadapi penyakit infeksi melalui peningkatan respons imun nonspesifik.

Evans, dkk. (2010) memperlihatkan bahwa stimulasi dengan aerosol lisat bakterial terhadap *innate immunity* paru menghasilkan fenomena proteksi kuat

terhadap mikroba patogen paru, yang mereka sebut sebagai *stimulated innate resistance* (StIR). StIR terjadi melalui aktivasi berbagai mekanisme pertahanan epitel paru yang menginduksi daya bunuh cepat (*rapid pathogen killing*) dan menimbulkan proteksi luas terhadap bakteri dan jamur patogen. Stimulasi StIR dengan aerosol lisat bakterial menimbulkan efek proteksi tinggi terhadap spektrum luas bakteri gram positif, gram negatif, bakteri pirogen bioteror kelas A, dan jamur patogen *Aspergillus fumigatus*. Secara khusus dilaporkan pemberian aerosol lisat bakteri pada tikus menimbulkan proteksi tinggi terhadap inokulasi dosis letal *Streptococcus pneumoniae*. Perlindungan terhadap patogen melalui StIR tidak tergantung dari rekrutmen neutrofil dan bersifat independen terhadap fungsi imunitas spesifik, bahkan pada keadaan supresi sel T. Perlindungan tersebut berhubungan dengan daya bunuh cepat terhadap patogen dalam paru. Analisis ekspresi gen jalur epitel saluran napas memperlihatkan aktivasi bermakna NF- κ B, IFN tipe I dan II, serta antijamur jalur Card9-Bcl10-Malt1. Induksi gen terkuat dilakukan oleh sitokin namun sitokin inflamasi TNF dan IL-6 tidak dibutuhkan untuk proteksi ini. Stimulasi kuat terlihat pula pada ekspresi peptida antimikrobial di paru. Laporan ini menyimpulkan bahwa fenomena peningkatan *innate immunity* antimikrobial paru dapat mempunyai nilai terapeutik untuk proteksi pneumonia oportunistik pasien neutropenia dan kerusakan imunitas spesifik, serta untuk pertahanan bagi subjek imunokompeten terhadap ancaman bioteror atau epidemi infeksi respiratorik.

Berbagai uji coba klinis telah dilakukan untuk melihat manfaat antioksidan pada infeksi HIV dan AIDS. Studi laboratorium memperlihatkan bahwa stres oksidatif akan meningkatkan replikasi virus dan antioksidan menghambat aktivasi transkripsi HIV. Umumnya studi tersebut menyebutkan antioksidan terpenting untuk penderita infeksi HIV adalah glutathion. Peran glutathion dalam fungsi imun termasuk untuk produksi dan pemulihan reseptor IL-2, reseptor yang penting untuk hormon pertumbuhan sel T. Penurunan glutathion selular sedikit saja akan menurunkan fungsi sel secara bermakna. Glutathion juga dibutuhkan untuk detoksifikasi obat di hati dan penting untuk fungsi imun paru. Glutathion yang cukup dibutuhkan untuk fungsi limfosit, termasuk aktivitas sel T sitotoksik. Kadar glutathion selular akan terus menurun mulai minggu-minggu awal infeksi HIV dan erat hubungannya dengan kematian sel. Perbaikan kadar glutathion dapat mengurangi kerusakan oksidatif, menghambat stimulasi HIV oleh sitokin TNF, menahan produksi virus, serta membantu perbaikan fungsi sel T. Beberapa nutrisi antioksidan dapat menjaga kadar glutathion, diantaranya adalah asam alfa lipoat, N-asetil-sistein (NAC), glutamin, vitamin E, dan vitamin C. Kesimpulannya adalah pemberian antioksidan bersifat menekan/menahan respons imun dapat mencegah dan memperbaiki kerusakan jaringan akibat stres oksidatif. Sejauh ini protokol utama tata laksana infeksi HIV belum memakai antioksidan secara sistematis karena bukti uji klinis untuk menunjang manfaatnya belum memadai.

Agmon-Levin, dkk (2011) membuktikan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan sindrom antifosfolipid (APS) serta mempertimbangkan pemberian vitamin D sebagai imunomodulator antitrombosis pada penderita APS. Seperti halnya bahan antioksidan lain maka vitamin D bersifat meredakan respons imun.

Lee, dkk (2010) memberikan imunomodulator *hyaluronic acid-binding peptide* (HABP) yang memperlihatkan perbaikan klinis pada infeksi *S.aureus* yang resisten terhadap antibiotik (MSSA atau MRSA). Gupta dkk (2011) menunjukkan efek perbaikan status imun penderita leishmaniasis dengan imunomodulator nukleotida CpG-ODN, dan menganjurkan pemberiannya bersama obat standar miltefosine untuk memperbaiki hasil pengobatan terhadap leishmaniasis. HABP dan CpG-ODN bersifat sinergistik menyingkirkan penyebab inflamasi dan meningkatkan respons imun.

Ekstrak ekinasea (*Echinacea purpurea*) merupakan preparat herbal yang paling banyak digunakan untuk pencegahan dan pengobatan selesma, batuk, bronkitis, dan berbagai infeksi saluran napas atas lainnya. Infeksi rinovirus akan menginduksi sitokin dan kemokin yang menimbulkan gejala klinis inflamasi saluran napas. Ekstrak ekinasea merangsang produksi sitokin yang dapat menetralkan sitokin inflamasi tersebut baik pada sel yang terinfeksi rinovirus maupun sel epitel sehat. Altamirano-Dimas (2007) menyebutkan aktivitas ekstrak ekinasea menginduksi pembentukan sitokin antiinflamasi tersebut terjadi melalui interaksi antara komponen ekstrak ekinasea dengan faktor intra selular yang menentukan berbagai sinyal aktivasi sel.

Speman, dkk. (2006) membuat telaah pustaka terhadap laporan penggunaan berbagai herbal yang paling sering digunakan dan menyebutkan pengaruh ekstrak tanaman terhadap aktivitas sitokin, terutama IL-1, IL-6, TNF, dan IFN. Efek klinis pengobatan bahan herbal sangat ditentukan oleh kemampuannya memodulasi aktivitas sitokin ini. Pengalaman klinis pemakaian sitokin mencatat berbagai efek samping, misalnya IFN, IL-2, dan TNF menimbulkan limfopenia transien, IFN-g dan TNF menimbulkan monositopenia, IL-2, IFN-a, dan TNF menginduksi neutrofilia, dan pemberian IL-2 dan IFN-a menimbulkan depresi, kelelahan, mengantuk, iritabel, dan hilangnya nafsu makan. Oleh karena itu pemakaian herbal yang memodulasi aktivitas sitokin dengan menekan aktivitas Th1 harus pula memperhatikan efek buruk yang dapat ditimbulkan oleh efek modulasi tersebut.

Berdasarkan sedikit uraian itu terlihat bahwa masih diperlukan studi imunomodulator lebih terarah dengan desain penelitian lebih baik untuk uji klinis pada manusia yang lebih jelas, terutama untuk studi bahan herbal. Kritik tentang studi bahan herbal timbul karena sebagian besar laporan penelitian menyebutkan studi tersebut dilakukan secara invitro dan model hewan, serta pengakuan peneliti bahwa informasi yang diperoleh tidak akekuat dan tidak representatif untuk menilai fisiologi manusia. Uji klinis pada manusia sangat

terbatas dan tidak dilakukan dengan desain yang tepat sehingga validitasnya sangat diragukan. Bahan herbal merupakan 'obat kasar' (*crude drugs*) yang mengandung campuran ratusan komponen dan bukan konsentrasi satu jenis bahan aktif. Bahan yang mengandung zat farmakologis multi komponen tentu akan memberi dampak multi target pada jejaring selular dibandingkan dengan obat modern yang hanya mempunyai target tunggal. Efek yang terjadi tentu lebih besar dengan efek samping lebih beragam, serta menimbulkan efek bifasik yang saling berlawanan pada dosis berbeda.

Penutup

Berdasarkan uraian sederhana ini dapat kita ambil beberapa pokok pemikiran dalam hubungannya dengan penggunaan klinis imunomodulator.

1. Respons imun merupakan reaksi homeostasis kita yang paling kompleks dan rumit, dan tahap awal reaksi ini merupakan *fase decision-making mechanisms* sangat krusial yang menandakan bahwa gangguan pada tahap ini selain dapat berfaedah tetapi dapat pula membahayakan sehingga setiap intervensi harus mempertimbangkan hal terburuk yang dapat terjadi
2. Imunomodulasi adalah upaya profilaksis atau terapi menggunakan antigen independen sebagai imunomodulator untuk menginduksi respons imun nonspesifik (*innate immunity*). Imunomodulator yang kerap dipakai dalam penelitian dan intervensi klinis misalnya adalah laktoferin, lisozim, interleukin, interferon, imunoglobulin (nonspesifik), faktor transfer, nukleotida, antioksidan, isoprinosin, dll, baik berupa bahan herbal maupun produk farmakologis
3. Antigen sederhana yang kita hadapi sehari-hari tidak memerlukan imunomodulator karena pada individu normal respons imun dapat menghadapinya secara efektif tanpa mengganggu homeostasis. Imunomodulator hanya diperlukan pada keadaan tertentu dengan modalitas lebih spesifik
4. Secara klinis imunosupresi lebih sering diperlukan ketimbang imunostimulan, dan banyak sekali imunomodulator yang disebut sebagai bahan untuk meningkatkan respons imun sebetulnya bersifat bifasik dan menurunkan gejala klinis inflamasi dengan menekan respons imun. Penyakit infeksi yang mendapat intervensi imunosupresi akan menghambat eliminasi antigen dengan risiko kecenderungan ke arah penyakit alergi dan penyakit autoimun
5. Bahan kemasan imunomodulator bukan merupakan bagian dari modalitas pengobatan standar kedokteran sehingga harus diketahui dengan baik karakteristik setiap kemasan tersebut sebelum memanfaatkannya untuk kondisi klinis yang dihadapi.

Daftar Bacaan

1. Beverly PCL. Immunology of vaccination. *Brit Med Bull.* 2002;62:18.
2. Pulendran B. Variegation of the immune response with dendritic cells and pathogen recognition receptors. *J.Immunol.* 2005;173:2457–65.
3. Spelman K, Burns JJ, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Rev.* 2006;11:128-50.
4. Altamirano-Dimas M, Hudson JB, Cochrane D, Nelson C, Arnason JT. Modulation of immune response gene expression by echinacea extracts: results of a gene array analysis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85:1091-8.
5. Cao Z, Sun X, Icli B, Wara AK, Feinberg MW. Role of Krüppel-like factors in leukocyte development, function, and disease. *Blood.* 2010;116:4404-14.
6. Evans SE, Scott BL, Clement CG, Larson DT, Kontoyiannis D, Lewis RE, dkk. Stimulated innate resistance of lung epithelium protects mice broadly against bacteria and fungi. *Am.J.Respir.Cell. Mol Biol.* 2010;42:40–50.
7. Norton EB, Clements JD, Voss TG, Cárdenas-Freytag L. Prophylactic administration of bacterially derived immunomodulators improves the outcome of influenza virus infection in a murine model. *J. Virol.* 2010;84:2983-95.
8. Lee JC, Greenwich JL, Zhanel GG, Han XB, Cumming A, Saward L, dkk. Modulation of the local neutrophil response by a novel hyaluronic acid-binding peptide reduces bacterial burden during staphylococcal wound infection. *Infect Immun.* 2010;78:4176–86.
9. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Godard G, Orbach H, Meroni PL, Tincani A, dkk. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:145–50.
10. Gupta S, Sane SA, Shakya N, Vishwakarma P, Haq W. CpG Oligodeoxynucleotide 2006 and miltefosine, a potential combination for treatment of experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3461–4.
11. Choudhari AB, Nazim S, Patil VR, Darvekar V, Gomase P, Shaikh S, dkk. Effect of different immunomodulator drugs in combination for treatment of HIV-AIDS. *J Nat Prod Plant Resour.* 2011;1:57-64.

Enuresis dan Inkontinensia Urin

Eka Laksmi Hidayati

Tujuan:

1. Memahami etiologi dan patofisiologi gangguan proses berkemih
2. Memahami algoritma untuk evaluasi diagnosis gangguan proses berkemih
3. Memahami tata laksana dan pemantauan terapi gangguan proses berkemih

Enuresis dan inkontinensia merupakan terminologi yang digunakan dalam menggambarkan malfungsi saluran kemih bagian bawah. Berbagai istilah lain yang merupakan bagian dari 2 istilah dasar tersebut, misalnya enuresis nokturnal, enuresis monosimtomatik, enuresis non-monosimtomatik, inkontinensia fungsional, dan inkontinensia struktural, seringkali dipakai secara tumpang tindih sehingga menimbulkan kebingungan. *International Children's Continence Society (ICCS)* telah menetapkan standar istilah untuk mengatasi perbedaan ini.

Penyebab inkontinensia urin sebagian besar adalah kelainan fungsional, jarang yang didasari oleh kelainan anatomis atau neurologis. Sebagai dokter anak penting untuk mengetahui dan membedakan kondisi gangguan proses berkemih yang memerlukan tata laksana lebih lanjut, yaitu inkontinensia struktural yang disebabkan kelainan anatomis atau neurologis. Inkontinensia struktural bila tidak diatasi akan menyebabkan kerusakan ginjal yang permanen dan jangka panjang akan menyebabkan gagal ginjal terminal.

Pada makalah ini akan dibahas definisi dan pengertian dari berbagai terminologi tersebut, klasifikasi malfungsi saluran kemih bagian bawah, serta evaluasi diagnostik dan tata laksana pada anak yang mengalami gangguan proses berkemih.

Proses Berkemih

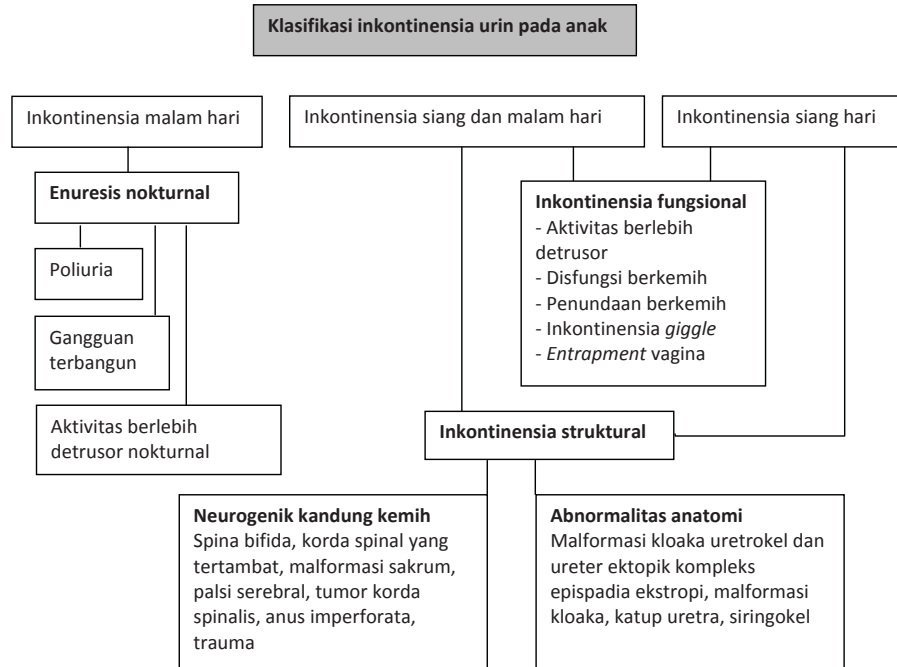
Kandung kemih normal akan menyimpan urin yang secara terus menerus diproduksi oleh ginjal dan masuk ke kandung kemih tersebut. Pada fase pengisian ini otot detrusor akan relaksasi sementara sfingter internum dan eksternum akan berkontraksi untuk menjaga agar tidak terjadi penetesan urin. Pada saat berkemih detrusor akan berkontraksi dan diikuti relaksasi sfingter, sehingga

akan terjadi pengosongan kandung kemih. Proses ini melibatkan mekanisme neurofisiologik yang melibatkan kemampuan kandung kemih yang normal dalam penyimpanan dan pengeluaran urin, termasuk integrasi yang kompleks dari sistem persyarafan simpatis, parasimpatis dan somatic, yang dikendalikan oleh proses interaksi yang rumit antara susunan saraf pusat, batang otak, dan saraf di medula spinalis.¹

Sebagian besar anak telah mencapai kematangan proses berkemih pada usia 3-4 tahun. Ketika itu pola berkemih telah mengalami perkembangan seperti pola dewasa dan anak dapat mengendalikan proses berkemih dengan baik. Anak telah dapat menahan refleks untuk berkemih dan menundanya, untuk kemudian memulai proses kerkemih pada kondisi yang secara sosial dapat diterima, serta sesuai waktu dan tempatnya.¹

Frekuensi normal berkemih untuk anak usia 5 tahun ke atas adalah antara 3 sampai 7 kali perhari.² Kapasitas kandung kemih mengalami peningkatan pada 8 tahun pertama kehidupan. Secara kasar peningkatan volumenya adalah sekitar 30 mL pertahun, sehingga rumus volume kapasitas kandung kemih adalah : $(n+1) \times 30$ mL, dengan n merupakan umur dalam tahun.³

Klasifikasi gangguan proses berkemih



Gambar 1. Klasifikasi inkontinensia urin pada anak.³

Dalam klasifikasi terbaru yang dikeluarkan oleh *International Children's Continence Society (ICCS)*, secara umum gangguan proses berkemih disebut sebagai inkontinensia urin yang didefinisikan sebagai ketidakmampuan mengendalikan keluarnya urin. Istilah enuresis hanya dipakai pada inkontinensia yang hanya terjadi malam hari sehingga disebut sebagai enuresis nokturnal.² Akan dibahas definisi istilah dalam klasifikasi di atas.

1. Enuresis

Enuresis didefinisikan sebagai proses berkemih involunter ketika tidur, sekurang-kurangnya 3 kali dalam seminggu, pada anak berusia lebih dari 5 tahun. Istilah enuresis ini seringkali juga disebut enuresis nokturnal untuk menunjukkan terjadinya yang hanya pada saat tidur malam, atau disebut juga enuresis monosimtomatik untuk menunjukkan tidak adanya gangguan berkemih lain yang menyertainya. Bila dilihat dari awitan (*onset*) kejadiannya, enuresis dibagi menjadi 2, yaitu enuresis primer dan sekunder. Enuresis primer adalah enuresis yang terjadi sejak lahir dan tidak pernah ada periode pengontrolan proses berkemih, sedangkan enuresis sekunder adalah enuresis yang timbul kembali setelah sekurang-kurangnya 6 bulan tidak ada episode enuresis.⁴

Epidemiologi

Penelitian di Asia menunjukkan bahwa angka prevalensi enuresis (dengan atau tanpa gejala lain) pada anak usia 7 tahun berkisar antara 9,3-16,4%.⁵ Enuresis akan hilang spontan seiring bertambahnya usia dengan rerata penurunan angka kejadian 15% pertahun.

Patogenesis

Ada 3 mekanisme yang dianggap mendasari timbulnya enuresis, yaitu *output* urin nokturnal yang dipengaruhi oleh pelepasan atau respon dari vasopresin arginin, aktivitas otot detrusor kandung kemih, dan kemampuan anak untuk bangun pada malam hari ketika kandung kemih sudah penuh. Salah satu atau kombinasi dari ketiga faktor tersebut dapat terjadi pada kasus enuresis.⁶

Pada anak yang normal, irama sirkadian membuat urin malam hari berjumlah setengah dari jumlah urin siang hari. Hal ini terjadi karena pada malam hari dilepaskan hormon vasopresin arginin yang mengatur ekskresi air.⁷ Pada dua per tiga pasien anak dengan enuresis ditemukan rendahnya kadar vasopresin pada malam hari sehingga produksi urin nokturnal yang meningkat melebihi kapasitas kandung kemih. Di usia remaja, pada kelompok yang mengalami enuresis tidak ditemukan produksi vasopresin yang rendah melainkan ditemukannya sensitivitas terhadap vasopresin yang menurun.

Mekanisme lain yang mendasari enuresis adalah aktivitas berlebihan (*overaktivitas*) otot detrusor. Penelitian membuktikan bahwa pada 32% anak

yang mengalami enuresis, terjadi kontraksi involunter otot detrusor saat tidur. Selain 2 hal di atas terjadinya enuresis dapat disebabkan oleh faktor ambang rangsang untuk bangun dari tidur yang terlalu tinggi, sehingga anak tidak terbangun meskipun ada sensasi ingin berkemih karena urin yang telah mencapai kapasitas maksimal kandung kemih dan atau telah menyebabkan detrusor berkontraksi.⁶

2. Inkontinensia Fungsional

Pada sebagian anak tidak ditemukan kelainan anatomi atau neurologi yang mendasari inkontinensia, sehingga keadaan ini disebut dengan inkontinensia fungsional. Keadaan ini dapat disebabkan gangguan pada fase pengisian, fase berkemih, ataupun keduanya. Berdasarkan terminologi ICCS, kondisi ini dinamakan kondisi *lower urinary tract (LUT) dysfunction*. Kondisi ini dibagi menjadi aktivitas berlebihan detrusor (*detrusor overactivity = overactivity bladder/OAB*) yang merupakan bentuk gangguan pengisian dan disfungsi berkemih (*dysfunctional voiding*) yang merupakan bentuk gangguan pengosongan urin. Selain itu terdapat beberapa kelompok lain yaitu *underactive detrusor*, penundaan berkemih, inkontinensia *giggle*, *vesicovaginal entrapment*, dan sindrom eliminasi.³

Pada anak dengan LUT *dysfunction* fungsional, OAB jauh lebih sering terjadi dibandingkan dengan disfungsi berkemih. Dari suatu penelitian dengan urodinamik, dari 1000 pasien anak dengan inkontinensia fungsional ditemukan 2/3 mengalami OAB dan sisanya mengalami disfungsi berkemih.⁸

Terdapat variasi prevalensi inkontinensia urin yang sangat besar antar negara karena faktor sosio-budaya yang mempengaruhi praktik *toilet-training*. Prevalensi inkontinensia fungsional turun seiring bertambahnya usia. Rerata secara umum prevalensinya adalah antara 1-10%, sedangkan spesifik pada usia 6-7 tahun, prevalensi berkisar antara 2-4%, dan menurun 0,2-2% per tahun.³

2.1. Overactivity Bladder (OAB)

Kondisi ini didefinisikan sebagai kumpulan keluhan urgensi, baik yang berhubungan maupun tidak dengan inkontinensia urgensi dan bukan disebabkan secara langsung dari kelainan neurologi. Sindrom urgensi didefinisikan sebagai keluhan sangat ingin berkemih tiba-tiba, disertai kontraksi otot dasar panggul dan manuver menahan dengan cara jongkok.²

Patofisiologi keluhan ini timbul karena aktivitas berlebih dari kandung kemih ketika fase pengisian. Kontraksi ini dilawan dengan kontraksi volunter dari otot dasar panggul untuk mencegah berkemih. Kuatnya dorongan kandung kemih serta kontraksi dari otot dasar panggul dapat membuat kerusakan pada mukosa kandung kemih sehingga dapat mempermudah terjadinya infeksi saluran

kemih. Pada keadaan ini terdapat keluhan nyeri suprapubik atau perineum. Kontraksi volunter dari otot dasar panggul yang sering dapat menyebabkan keadaan konstipasi. Konstipasi dapat diperberat dengan rendahnya asupan cairan. Konstipasi juga dapat berkontribusi pada peningkatan faktor risiko terjadinya infeksi saluran kemih dan mengeksaserbasi OAB.³

2.2 Disfungsi berkemih

Kondisi ini didefinisikan sebagai ketidakmampuan sfingter saluran kemih atau otot dasar panggul untuk berelaksasi secara penuh ketika berkemih. Tidak ditemukan kelainan pada neurologi. Anak dengan disfungsi berkemih biasanya mengalami inkontinensia, infeksi saluran kemih, dan konstipasi.²

Belum ada mekanisme patofisiologi yang dapat dengan jelas menerangkan penyebab disfungsi berkemih. Aktivitas yang berlebihan pada otot detrusor dapat mengakibatkan aktivitas berlebih pula pada otot dasar panggul sehingga proses relaksasi tidak terjadi secara sempurna ketika berkemih. Kemungkinan yang lain adalah relaksasi otot detrusor yang buruk ketika berkemih dapat timbul dari kondisi yang dipelajari ketika toilet training dimana terjadi episode disuria atau konstipasi atau terjadi akibat *sexual abuse*.⁹

Terdapat kapasitas kandung kemih yang kecil, bertambah tebalnya otot detrusor, turunnya kontraktilitas otot detrusor, terganggunya relaksasi dari sfingter eksterna atau otot dasar panggul ketika pengosongan, pancaran urin yang lemah atau terinterupsi dan volume residu urin paska pengosongan yang cukup besar. Dari pemeriksaan ultrasonografi dapat ditemukan kelainan-kelainan seperti refluks vesikoureter sekunder, atau konstipasi.⁹

2.3 Underactive Detrusor

Pada kondisi ini terdapat frekuensi berkemih yang rendah dan ketidakmampuan untuk menuntaskan proses berkemih dengan hanya menggunakan kemampuan otot detrusor. Berkemih menjadi lama, bertekanan rendah, intermiten, dan biasanya diperkuat dengan mengejan. Dahulu kondisi ini disebut 'kandung kemih yang malas', namun istilah itu sudah tidak digunakan lagi.²

2.4 Penundaan Berkemih

Klasifikasi baru pada disfungsi berkemih ketika anak menunda berkemih sampai timbul urgensi dapat mengakibatkan inkontinensia urgensi. Penelitian yang membandingkan anak dengan OAB murni dengan anak yang suka menunda berkemih mengindikasikan kemungkinan gangguan atau perubahan perilaku lebih sering ditemukan pada anak yang suka menunda berkemih. Akan tetapi, apakah OAB dapat menjadi suatu prekursor atau tidak pada kelainan penundaan berkemih ini masih belum dapat dipastikan.³

2.5 Inkontinensia giggle

Tertawa terbahak-bahak (=giggle) dapat memicu pengosongan kandung kemih sepenuhnya atau sebagian. Etiologi dari kondisi ini masih belum dapat dijelaskan. Studi dengan urodinamik, ultrasonografi dan urinalisis tidak menemukan adanya kelainan pada inkontinensia ini.

Diduga bahwa tertawa dapat menginduksi keadaan hipotonik generalisata dan relaksasi uretra, sehingga dapat menyebabkan inkontinensia, akan tetapi apakah otot polos atau otot rangka yang berperan belum dapat ditentukan. Diduga pula bahwa tertawa dapat memicu refleks berkemih dan mekanisme inhibisi pusat.¹⁰

2.6 Entrapment vesicovaginal

Keluarnya urin pada anak perempuan persis setelah proses berkemih berakhir, yang tidak berhubungan dengan keinginan kuat untuk berkemih, dapat merupakan suatu gejala dari refluks vesikovagina.² Hal ini terjadi karena urin terperangkap di dalam vagina ketika berkemih karena adanya adhesi labia, himen yang berbentuk corong, atau karena posisi yang tidak benar ketika berkemih. Gejala klasik dapat dilihat ketika anak perempuan tidak membuka kakinya ketika berkemih dan tidak duduk di tempat klosetnya. Obesitas juga dapat menjadi faktor risiko. Perubahan dari posisi berkemih dan terapi pada adhesi labia dapat memperbaiki kelainan ini.²

2.7 Sindrom Eliminasi

Kondisi ini didefinisikan sebagai disfungsi pada pengosongan kandung kemih dan atau saluran cerna sehingga menimbulkan gejala konstipasi, berkemih yang jarang, dan aktivitas detrusor yang berlebih.³ Walaupun pada keadaan dimana keluhan kandung kemih bisa bersamaan dengan keluhan saluran cerna, hubungan keduanya masih belum jelas. Diduga jalur saraf ke otot dasar panggul dapat menjadi suatu dasar hubungan antara dua sistem ini, walaupun hal ini dipengaruhi oleh beberapa keadaan, seperti infeksi saluran kemih, konstipasi, trauma atau nyeri anus, stress, fasilitas kamar mandi yang buruk, atau keengganan untuk ke kamar mandi.¹¹ Sindrom ini lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dan sindrom ini berhubungan dengan infeksi saluran kemih dan refluks vesikoureter. Usia pertama kali terkena infeksi saluran kemih bukan merupakan suatu faktor risiko. Akan tetapi, rekurensi infeksi saluran kemih pada anak usia lebih dari 5 tahun dapat menjadi suatu faktor risiko terjadinya sindrom ini.¹¹

3. Inkontinensia Struktural

3.1 Disfungsi Detrusor-Sfingter Neurogenik

Disfungsi detrusor-sfingter neurogenik adalah suatu kelainan *lower urinary tract (LUT) dysfunction* yang disebabkan oleh lesi yang dapat terjadi di setiap tingkatan sistem saraf. Kelainan pada sistem saraf, seperti spina bifida, korda spinal yang tertambat, malformasi sakrum, palsy serebral, tumor korda spinalis, anus imperforata, dan trauma dapat menyebabkan disfungsi sfingter-detrusor neurogenik.²

Disfungsi detrusor-sfingter neurogenik dapat dibagi menjadi 4 kelompok, *overactive detrusor*, *underactive detrusor*, *overactive sphincter*, dan *underactive sphincter*. Lesi upper motor neuron biasanya berhubungan dengan *overactive* dari detrusor dan sfingter, sedangkan lesi lower motor neuron biasanya sebaliknya.³

3.2 Abnormalitas Anatomi

Kelainan ini dibagi menjadi beberapa golongan abnormalitas, antara lain abnormalitas pada fungsi penyimpanan, abnormalitas pada fungsi sfingter, dan abnormalitas pada mekanisme *bypass* sfingter. Macam-macam abnormalitas pada fungsi penyimpanan antara lain ekstrofi kandung kemih, ekstrofi kloaka, agenesi dan duplikasi kandung kemih. Abnormalitas fungsi sfingter dapat terjadi pada beberapa kelainan, antara lain epispadia, malformasi sinus urogenital, dan uretrokel ektopik. Kelainan pada mekanisme *bypass* sfingter dapat disebabkan oleh ureter ektopik, duplikasi uretra, dan fistula vesikovagina.³

Komorbiditas

Inkontinensia fungsional maupun struktural dapat disertai dengan masalah defekasi seperti inkontinensia fekal atau konstipasi¹², serta masalah infeksi saluran kemih berulang dan refluks vesiko-ureter.¹³ Selain itu didapatkan peningkatan gangguan perilaku pada anak dengan inkontinensia urin, seperti ADHD, anxietas, depresi.¹⁴

Diagnosis

Evaluasi diagnostik bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dengan kelainan organik. Penilaian dasar dilakukan pada semua anak dengan keluhan berkemih. Enuresis sudah dapat ditegakkan dari evaluasi awal ini dan dapat langsung diterapi.¹⁵

Tabel 1. Evaluasi diagnostik inkontinensia pada anak^{16,17}

-
1. Penilaian dasar
 - Anamnesis yang lengkap dan menyeluruh
 - Catatan harian berkemih → catatan rinci asupan cairan dan berkemih selama 2 hari dan catatan episode mengompol/ inkontinensia selama 2 minggu
 - Pemeriksaan fisis: abdomen, perineum, genitalia eksterna, tulang belakang/punggung, neurologi
 - Urinalisis
 2. Pemeriksaan penunjang
 - USG (bila anamnesis jelas teridentifikasi enuresis maka tidak perlu USG)
 - Residu urin (normal: ≤ 20 mL)
 - Tebal dinding kandung kemih (abnormal :>3-5 mm pada kondisi kandung kemih terisi >50%)
 - Ginjal (adakah pelebaran sistim pelviokalisises, ginjal /sistim pelviokalisises dupleks, parenkim ginjal yang kecil)
 - Uroflowmetri (pengukuran kecepatan aliran urin)
 - Urodinamik
 - VCUG (voiding cystourethrography)
-

Pemeriksaan USG dilakukan pada anak dengan inkontinensia fungsional dan struktural. Bila pada USG didapatkan residu urin yang meningkat atau dinding kandung kemih yang tebal maka selanjutnya dilakukan uroflowmetri, sedangkan bila terdapat pelebaran saluran kemih (ureter dan kandung kemih) maka selanjutnya dilakukan VCUG. Uroflowmetri adalah pemeriksaan non-invasif untuk mengukur aliran urin saat berkemih. Pemeriksaan ini idealnya dilakukan minimal 3 kali. Pada kondisi disfungsi berkemih pola uroflowmetri akan intermiten (stakato) dengan kekuatan aliran maksimal yang berkurang dan pemanjangan waktu aliran.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan catatan pengosongan harian anak kita dapat mengidentifikasi keluhan OAB. Pengukuran residu urin paska pengosongan dan uroflowmetri dapat menyingkirkan adanya disfungsi berkemih.⁹

Selanjutnya urodinamik dan VCUG, sebagai pemeriksaan invasif diindikasikan bila pada pemeriksaan non-invasif terdapat kecurigaan disfungsi detrusor-sfingter neurogenik (spina bifida okulta), obstruksi (terutama katup uretra posterior), kelainan genitor-urinaria (misalnya epispadia), refluks vesiko-ureter, dilatasi saluran kemih atas dan atau infeksi saluran kemih berulang.³

Tata Laksana

Enuresis

Enuresis seringkali lebih dianggap sebagai masalah sosial daripada masalah medis, baik oleh orangtua, maupun dokter. Tidak ada batasan waktu untuk memulai terapi pada enuresis di atas 5 tahun, hal ini akan tergantung dari keluhan dan

keinginan anak dan keluarga. Setelah enuresis ditegakkan maka langkah yang harus dilakukan adalah:

I. Anjuran umum¹⁵

- Meyakinkan anak dan orangtua bahwa tidak ada kelainan fisik dan kemungkinan yang mendasari kondisi ini, serta prognosisnya.
- Menghilangkan rasa bersalah anak
- Edukasi untuk berkemih secara teratur pada siang hari sampai saat anak akan tidur dan tidak minum terlalu banyak menjelang waktu tidur
- Membuat catatan harian dan memberikan pujian atau hadiah untuk keberhasilan tidak mengompol
- Anjurkan untuk melakukan aktivitas fisik yang cukup

Beberapa sumber menyebut ini sebagai uroterapi.

II. Terapi alarm

Alarm enuresis adalah metoda yang direkomendasi sebagai tata laksana awal untuk semua pasien enuresis. Metoda ini paling efektif untuk melatih kemampuan bangun dari tidur dengan angka relaps yang kecil. Kunci keberhasilan terapi ini bukan dari intensitas stimulus yang diberikan pada terapi ini melainkan kesiapan anak untuk bangun dan berespon terhadap sinyal alarm.^{15, 18}

III. Terapi farmakologi

a. Desmopressin

Desmopressin (atau dDAVP) adalah analog vasopressin. Pada sebagian besar anak dengan enuresis tidak terjadi peningkatan vasopressin pada malam hari. Pada kasus ini dDAVP dapat berperan penting, dengan angka keberhasilan 70%. Namun pada enuresis yang berhubungan dengan *overactive detrusor*, penggunaan obat ini tidak berespon dengan baik.¹⁹

b. Obat antimuskarinik

- Antidepresan trisiklik
Walaupun obat antidepresan trisiklik, terutama imipramine, bekerja pada beberapa anak dengan enuresis, obat ini memiliki efek kardi toksik dan ada kemungkinan terjadinya kematian akibat overdosis. Obat ini hanya dapat dipertimbangkan kegunaannya pada kasus tertentu seperti remaja laki-laki dengan enuresis yang persisten disertai kelainan *Attention Deficit Hyperactivity*.²⁰ Obat antidepresan trisiklik lainnya seperti carbamazepine dan indomethacin tidak direkomendasikan.

- Oxybutynin
Secara teori obat ini tidak efektif dalam tata laksana enuresis. Akan tetapi, sering terdapat *overlap* pada diagnosis enuresis nokturnal monosimtomatik dengan *overactive bladder* yang memiliki keluhan pada malam hari. Sehingga dapat dipertimbangkan bahwa Oxybutynin dapat menjadi terapi alternatif pada anak yang tidak respon dengan dDAVP.²¹ Pada enuresis nokturnal yang berhubungan dengan aktivitas detrusor yang berlebih, obat golongan antimuskarinik dapat digunakan. Akan tetapi penelitian yang mempelajari efikasi obat ini untuk kasus tersebut belum pernah dilakukan.

2.3.1. Terapi Kombinasi Desmopressin dengan Terapi Alarm Enuresis

Terapi kombinasi dapat lebih baik dibandingkan terapi alarm saja terutama pada pasien yang tidak berespon dengan terapi apapun. Pada metode ini, kedua terapi dimulai secara bersamaan. Ditemukan bahwa terapi dDAVP dapat membuat anak beradaptasi dengan terapi alarm.²⁴ Terapi Desmopressin dihentikan setelah diberikan selama 6 bulan sementara terapi alarm tetap dilanjutkan sampai anak tidak pernah mengompol lagi. Dibandingkan dengan terapi masing-masing, terapi kombinasi ini lebih efektif terutama pada anak dengan frekuensi mengompol yang sangat tinggi dan terdapat adanya gangguan perilaku.³

Inkontinensia Fungsional

Tata laksana bertujuan untuk memperbaiki pola berkemih, mengoptimalkan pengosongan kandung kemih dan mencegah gangguan fungsional lebih lanjut. Metode yang digunakan adalah melalui pendekatan multimodal.

1. Uroterapi,²² merupakan istilah yang dipakai untuk terapi non-medikamentosa dan non-bedah, namun belum ada standar terhadap terapi ini. Terdiri atas:
 - Edukasi, merupakan komponen utama uroterapi. Anak dan keluarga diberi penjelasan tentang:
 - ♦ kondisi inkontinensianya
 - ♦ asupan cairan harus cukup
 - ♦ jadwal rutin berkemih dengan atau tanpa alarm
 - ♦ kebiasaan berkemih yang baik: tidak menahan atau menunda berkemih
 - Catatan berkemih
 - Dukungan psikologis
2. *Biofeedback*, yaitu teknik untuk memonitor dan memberikan gambaran aktivitas fisiologi pasien secara visual sehingga pasien dapat mengetahui proses fisiologi yang tidak disadarinya. Dengan *biofeedback*, anak dapat

- mengetahui cara untuk merelaksasi otot dasar panggulnya atau mengetahui adanya kontraksi detrusor involunter.³
3. *Clean Intermittent Catheterization (CIC)* atau disebut sebagai kateterisasi mandiri, ditujukan untuk optimalisasi pengosongan kandung kemih, terutama pada kasus *underactive detrusor* dan disfungsi berkemih. Kateterisasi mandiri ini dilakukan bila terdapat volume residu urin paska pengosongan yang besar.³
 4. Neuromodulasi, dilakukan dengan menggunakan elektroda untuk menstimulasi cabang saraf sakrum (S3) secara transkutan.²² Metode ini terutama untuk kondisi OAB.
 5. Terapi medikamentosa
Obat antimuskarinik yang bekerja meningkatkan kapasitas kandung kemih dan menurunkan kontraksi detrusor dipakai pada kasus OAB. Preparat yang paling sering digunakan adalah oksibutin. Selain oksibutin, obat lainnya seperti tolteridone, trospium klorida, dan propiverine juga dapat digunakan akan tetapi penelitian mengenai efektivitasnya masih belum banyak dilakukan.²²

Inkontinensia Struktural

Disfungsi Detrusor-Sfingter Neurogenik

Tata laksana disfungsi detrusor-sfingter neurogenik bertujuan untuk memastikan dan menjaga kapasitas dan komplians kandung kemih tetap baik dan dapat dikosongkan sepenuhnya dengan tekanan yang rendah dan dengan interval yang teratur.³

Pada semua bayi baru lahir dengan *neurogenic bladder* harus dievaluasi adanya masalah berkemih. Bila terdapat tanda-tanda obstruksi outlet perlu dilakukan pemasangan *clean intermitten catheterization (CIC)* dan pemberian obat antimuskarinik baik secara oral maupun intravesika. Tata laksana dini dapat mencegah inkontinensia, kerusakan saluran kemih, serta infeksi saluran kemih berulang, sehingga dapat dicegah gangguan fungsi ginjal yang permanen.²³

Anak yang resisten terhadap terapi pada *overactive detrusor*, atau anak dengan komplians yang buruk dapat direncanakan untuk tindakan pembedahan seperti *bladder augmentation*.³

Anak dengan OAB dan *underactive sphincter* dapat memiliki prognosis yang baik dalam proteksi saluran kemih atas akan tetapi dapat bergejala berat karena inkontinensianya. Pasien dengan *neurogenic bladder* membutuhkan pemantauan fungsi ginjal jangka panjang.

Abnormalitas Anatomi

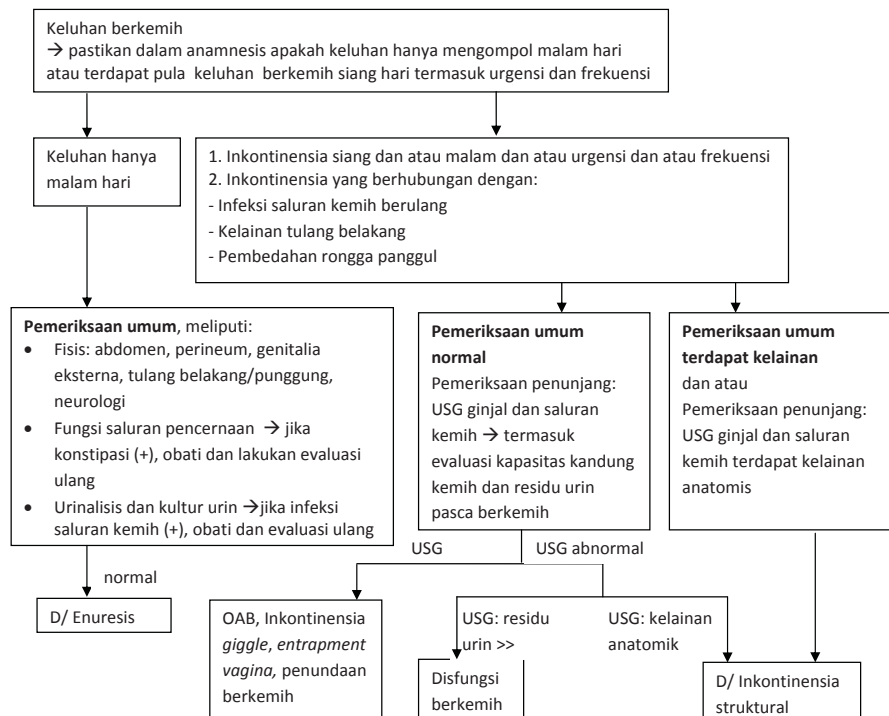
Pada abnormalitas fungsi penyimpanan terjadi kapasitas kandung kemih yang berkurang sehingga merupakan suatu indikasi untuk dilakukannya augmentasi kandung kemih sederhana.³

Pada kelainan abnormalitas fungsi sfingter dapat dilakukan berbagai macam prosedur bedah yang bertujuan untuk meningkatkan resistensi *outlet* atau membuat mekanisme sfingter yang baru. Pada pasien dengan keadaan neurologis normal seperti pasien ekstrofi klasik, rekonstruksi anatomi awal dapat membuat kandung kemih yang 'normal' serta memperbaiki fungsi sfingter. Jika tidak ada fungsi sfingter residu atau resistensi outlet, pembuatan sfingter buatan dapat dilakukan untuk mencegah inkontinensia urin.³

Jika pembedahan *outlet* kandung kemih gagal atau kateterisasi uretra tidak memungkinkan, *continent stoma* diindikasikan. Sebagian pasien lebih memilih kateterasi dilakukan melalui *continent stoma* daripada melalui uretra. *Continent stoma* (prinsip Mitrofanoff) dapat dikombinasikan dengan augmentasi kandung kemih dan atau rekonstruksi leher kandung kemih.³

Evaluasi Inkontinensia Urin pada Anak

Evaluasi Inkontinensia Urin pada Anak



Gambar 2. Pendekatan diagnosis inkontinensia urin

Take home messages

1. Enuresis dan inkontinensia fungsional merupakan kelainan yang berhubungan dengan perkembangan proses perkemih, karena itu penilaiannya perlu mempertimbangkan tahapan perkembangan dan umur anak. Kondisi ini dapat menghilang spontan, namun penting untuk melakukan evaluasi berkala untuk mencegah komplikasi. Uroterapi menjadi pilihan awal untuk tata laksana enuresis dan inkontinensia fungsional.
2. Inkontinensia struktural penting untuk diidentifikasi sedini mungkin untuk dapat segera memulai tata laksana dalam upaya mencegah komplikasi jangka panjang.
3. Evaluasi rutin serta pemeriksaan penunjang terhadap anak dengan kelainan anatomi yang telah diketahui merupakan penyebab inkontinensia struktural perlu dilakukan sejak diketahui adanya kelainan struktural tersebut meskipun belum ada keluhan inkontinensia.

Daftar Pustaka

1. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. Dalam: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, penyunting. Campbell-Walsh urology, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007. h. 1922-72.
2. Neveus, T., et al. The standardization of terminology of lower urinary function in children and adolescents: Report from standardisation Committee of International Children's Continence Society. J Urol. 2006;176:314-24.
3. Tekgul S, Nijman RJ, Hoebeke P, Canning D, Bower W, Gontard AV. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Incontinence 4th Edition 2009. 4th International Consultation on Incontinence; 2008 July 5-8; Paris, France. Health Publication; 2009. p. 701-92.
4. Boris NW, Dalton R. Enuresis. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.h. 74-5.
5. Yeung, C.K., et al. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: A critical appraisal from a large epidemiological study. BJU Int. 2006;97:1069-73.
6. Butler, R. J., Holland, P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. Scandinavian Journal of Urology & Nephrology. 2000;34:270-9.
7. Rittig, S., Schaumburg, H. L., Siggaard, C. et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. J Urol. 2008;179:2389-99.
8. Hoebeke, P., et al. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. BJU Int. 2001;87:575-80.
9. Hellerstein, S. and J.S. Linebarger. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr. 2003;42:43-9.

10. Chandra, M., et al. Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *J Urol.* 2002;168:2184-7.
11. Shaikh, N., et al. Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics.* 2003;112:1134-7.
12. Bael AM, Benninga MA, Lax H. Functional urinary and fecal incontinence in neurologically normal children: symptoms of one 'functional elimination disorder'? *BJU Int.* 2007;99:407-12.
13. Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T. Historical clues to the complex of disfungsi berkemih, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol.* 1992;148:1699-707.
14. Von Gontard A, Pluck J, Berner W, Lehmkuhl G. Clinical behavioral problems in day and night wetting children. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:662-7.
15. Neveus T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgul S, et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2010;183:441-7.
16. Schultz-Lampel D, Steuber C, Hoyer PF, Bachmann CJ, Marschall-Kehrel D, Bachman H. Urinary incontinence in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:613-20.
17. Hoebeke P, Bower W, Combs A, De Jong T, Yang S. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol.* 2010;183:699-703.
18. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002911.
19. Hjalmas, K., Hanson, E., Hellstrom, A. L. et al. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicenter study. *British Journal of Urology.* 1998;82:704-12.
20. Gepertz, S., Neveus, T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *Journal of Urology.* 2004;171:2607-15.
21. Evans, J. H. Evidence based management of nocturnal enuresis. *BMJ.* 2001;323:1167-74.
22. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of disfungsi berkemih in children: A report from the standardization committee of the international children's continence society. *J Urol.* 2010;183:1296-302.
23. Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol.* 1997;157:2295-9.