

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK FKUI-RSCM - JAKARTA**

XL	Radiologi	26-27 Nop 1997	Pencitraan: Penggunaannya untuk Menunjang Diagnosis Penyakit Saluran Napas dan Saraf pada Anak
XLI	Hematologi	24-25 Jun 1998	Darah dan Tumbuh Kembang: Aspek Transfusi
XLII	Gastroenterologi, Hepatologi dan Gizi	22-23 Feb 1999	Dari Kehidupan Intrauterin sampai Transplantasi Organ: Aktualisasi Gastroenterologi-Hepatologi dan Gizi
XLIII	Hepatologi	31 Mei 2000	Tinjauan Komprehensif Hepatitis Virus Pada Anak
XLIV	Alergi-Imunologi, Infeksi dan Penyakit Tropis	30-31 Juli 2001	Pendekatan Imunologi Berbagai Penyakit Alergi
XLV	Dep. IKA FKUI-RSCM	18-19 Feb 2002	Hot Topics and Pediatrics II
XLVI	Dep. IKA FKUI-RSCM	5-6 Sep 2004	Current Management of Pediatrics Problems
XLVII	Dep. IKA FKUI-RSCM	19-20 Sep 2005	Penanganan Demam pada Anak Secara Profesional
XLVIII	Dep. IKA FKUI-RSCM	13-14 Des 2005	Update in Neonatal Infections
XLIX	Dep. IKA FKUI-RSCM	5-7 Maret 2006	Neurology in Children for General Practitioner in Daily Practice
L	Dep. IKA FKUI-RSCM	24-25 Juli 2006	Strategi Pendekatan Klinis Secara Profesional Batuk pada Anak
LI	Dep. IKA FKUI-RSCM	20-21 Nov 2006	Pain Management in Children
LII	Dep. IKA FKUI-RSCM	16-17 Juli 2007	Pendekatan Praktis Pucat: Masalah kesehatan yang terabaikan pada bayi dan anak
LIII	Dep. IKA FKUI-RSCM	12-13 Nov 2007	Diagnosis dan Tata Laksana Penyakit Anak dengan Gejala Kuning
LIV	Dep. IKA FKUI-RSCM	27-28 Okt 2008	The 1st National Symposium on Immunization
LV	Dep. IKA FKUI-RSCM	22-23 Maret 2009	HIV Infection in Infants and Children in Indonesia: Current Challenges in Management
LVI	Dep. IKA FKUI-RSCM	9-10 Agt 2009	The 2nd Adolescent Health National Symposia: Current Challenges in Management
LVII	Dep. IKA FKUI-RSCM	8-9 Nov 2009	Management of Pediatric Heart Disease for Practitioners: From Early Detection to Intervention
LVIII	Dep. IKA FKUI-RSCM	20-21 Juni 2010	Pediatric Skin Allergy and Its Problems
LIX	Dep. IKA FKUI-RSCM & IDAI Jaya	19-20 Des 2010	The Current Management of Pediatric Ambulatory Patients
LX	Dep. IKA FKUI-RSCM & IDAI Jaya	9-10 Okt 2011	Peran Dokter Anak dalam Diagnosis Dini dan Pemantauan Keganasan pada Anak
LXI	Dep. IKA FKUI-RSCM	5-6 Feb 2012	Kegawatan Pada Bayi dan Anak
LXII	Dep. IKA FKUI-RSCM	1-2 Apr 2012	Current Management in Pediatric Allergy and Respiratory Problems
LXIII	Dep. IKA FKUI-RSCM	17-18 Juni 2012	Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders
LXIV	Dep. IKA FKUI-RSCM	24-25 Maret 2013	Tata Laksana Berbagai Keadaan Gawat Darurat pada Anak
LXV	Dep. IKA FKUI-RSCM	17-18 Nop 2013	Pelayanan Kesehatan Anak Terpadu
LXVI	Dep. IKA FKUI-RSCM	22-23 Maret 2014	Pendekatan Holistik Penyakit Kronik pada Anak untuk Meningkatkan Kualitas Hidup
LXVII	Dep. IKA FKUI-RSCM	16-17 Nop 2014	Current Evidence in Pediatric Practices
LXVIII	Dep. IKA FKUI-RSCM	12-13 April 2015	Current Evidences in Pediatric Emergencies Management
LXIX	Dep. IKA FKUI-RSCM	6-7 Des 2015	Menuju diagnosis: pemeriksaan apa yang perlu dilakukan?
LXX	Dep. IKA FKUI-RSCM	3-4 April 2016	Common and Re-Emerging Infectious Disease: Current Evidence



**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN LXXI**

**Doctors Without Border:  
RECENT ADVANCES in  
PEDIATRICS**

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA -  
RS. CIPTO MANGUNKUSUMO**

Jakarta, 30-31 Oktober 2016

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, senantiasa mengetengahkan perkembangan mutakhir dalam bidang ilmu kesehatan anak di samping masalah pediatri praktis. Keterangan tentang program ini setiap saat dapat dimintakan kepada: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jalan Diponegoro 71, Jakarta 10430, Telp. (021) 3161420, Fax. (021) 3161420

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK FKUI-RSCM JAKARTA**

I	Kardiologi	7-8 Juli 1980	Penataran Berkala Kardiologi Pediatrik
II	Gawat Darurat	23 Jan 1982	Demam Berdarah Dengue
III	Hematologi	5 Juni 1982	Beberapa Aspek Hematologi
IV	Neurologi	11-16 April 1983	Kejang pada Anak
V	Kardiologi	19-20 April 1983	Penataran EKG Bayi dan Anak
VI	Nefrologi	1 Juni 1983	Penanggulangan Penyakit Ginjal Kronik
VII	Gizi	13 Nov 1983	Gizi dan Tumbuh Kembang
VIII	Pulmonologi	9-10 Nov 1983	Bronkitis dan Asma pada Anak
IX	Perinatologi	3-4 Des 1984	Ikterus pada Neonatus
X	Penyakit Tropis	4 Mei 1985	Permasalahan dan Penatalaksanaan Mutakhir Beberapa Penyakit Tropis
XI	Kardiologi	31 Juli-1 Agt 1985	Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Jantung Bawaan yang Dapat Dikoreksi
XII	Radiologi	1-2 Nov 1985	Radiologi Klinis dan Ultrasonografi pada Bayi dan Anak
XIII	Endokrinologi	23 Febr 1986	Masalah penyimpangan Pertumbuhan Somatik dan Seksual pada Anak dan Remaja
XIV	Gawat Darurat	9 Agt 1986	Penanggulangan Terpadu Enterokolitis Nekrotikans Neonatal
XV	Radiologi	20-21 Juni 1988	Radiologi dan Ortopedi Praktis pada Anak
XVI	Gastroenterologi	30 Sept-1 Okt 1988	Penanggulangan Mutakhir Beberapa Penyakit Gastrointestinal pada Anak
XVII	Pulmonologi	21-22 Okt 1988	Beberapa Masalah Klinis Praktis Pulmonologi Anak
XVIII	Neurologi	27-28 Jan 1989	Kedaruratan Saraf Anak
XIX	Gizi	8-9 Sept 1989	Beberapa Aspek Tentang Vitamin dan Mineral pada Tumbuh Kembang Anak
XX	Kardiologi	15-16 Des 1989	Penatalaksanaan Kedaruratan Kardio vaskular pada Anak
XXI	Alergi-imunologi	9-10 Mar 1990	Meningkatkan Profesionalisme dalam Penatalaksanaan Penyakit Alergi-Imunologi
XXII	Nefrologi	7-8 Des 1990	Penatalaksanaan Penyakit Ginjal pada Anak
XXIII	Perinatologi	8-9 Juli 1991	Sindrom Gawat Napas pada Neonatus
XXIV	Hematologi	6-7 Sept 1991	Perkembangan Mutakhir Penyakit Hematologi Onkologi Anak
XXV	Penyakit Tropis	26-27 Juni 1992	Tata laksana Penyakit Infeksi pada Anak Masa Kini dan Masa Mendatang
XXVI	Radiologi	11-12 Sept 1992	Pencitraan Traktus Urinarius pada Anak
XXVII	Hepatologi	6-7 Nop 1992	Hepatologi Anak Masa Kini
XXVIII	Endokrinologi	16-15 Feb 1993	Masalah Penyimpangan Pertumbuhan Somatik pada Anak dan Remaja
XXIX	Nefrologi	24-25 Sept 1993	Penanggulangan Masalah Uronefrologi pada Anak
XXX	Gawat Darurat	3-4 Des 1993	Pendekatan Farmakologi pada Pediatrik Gawat Darurat
XXXI	Gastroenterologi	3-4 Feb 1994	Optimalisasi Tatalaksana Gagal Tumbuh Gastrointestinal Guna Meningkatkan Kualitas Sumber Daya Manusia
XXXII	Kardiologi	1-2 Juli 1994	Pengenalan Dini dan Tatalaksana Penyakit Jantung Bawaan pada Neonatus
XXXIII	Pulmonologi	2-3 Des 1994	Perkembangan dan Masalah Pulmonologi Anak Saat ini
XXXIV	Neurologi	24-25 Mar 1995	Neurologi Anak dalam Praktek Sehari-hari
XXXV	Gizi	11-12 Agt 1995	Masalah Gizi Ganda dan Tumbuh Kembang Anak
XXXVI	Alergi-Imunologi	10-11 Nop 1995	Strategi Pendekatan Klinis Berbagai Penyakit Alergi dan Reumatik pada Anak
XXXVII	Tumbuh Kembang	21-23 Nop 1996	Deteksi dan Intervensi Dini Penyimpangan Tumbuh Pediatri Sosial Kembang Anak dalam Upaya Optimalisasi Kualitas Sumber Daya Manusia
XXXVIII	Perinatologi	7-8 Apr 1997	Penanganan Mutakhir Bayi Prematur: Memenuhi Kebutuhan Bayi Prematur untuk Menunjang Peningkatan Kualitas Sumber Daya Manusia
XXXIX	Infeksi dan Pediatrik Tropik	25-26 Agt 1997	Strategi Pemilihan dan Penggunaan Vaksin serta Antibiotik dalam Upaya Antisipasi Era Perubahan Pola Penyakit



**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN LXXI**

---

Doctors Without Border:  
**ADVANCES in PEDIATRICS**

---

Penyunting:  
Mulyadi M. Djer  
Partini P. Trihono  
Hartono Gunardi  
Irene Yuniar  
Madeleine Ramdhani Jasin

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK**

## 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:

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM

Cetakan Pertama 2016

ISBN 978-979-8271-54-0

---

## Kata Sambutan

### Ketua Departemen IKA FKUI - RSCM

---

Teman sejawat yang terhormat.

*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.* Salam sejahtera untuk kita semua.

Di akhir bulan Oktober ini Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM kembali akan menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan.

Kalau melihat topik yang kami sajikan, memang tidak semuanya merupakan topik baru, namun demikian sebagai institusi pendidikan, Departemen Ilmu Kesehatan Anak mempunyai tugas dan berkewajiban untuk selalu memberikan informasi dan bimbingan keilmuan terkini. Oleh karena itu walaupun sebagian topik merupakan topik yang pernah diangkat pada PKB sebelumnya, yang akan ditampilkan adalah keterbaruan bukti ilmiah dari topik-topik tersebut. Demikian pula topik yang dipilih kami usahakan agar mampu mempertahankan kompetensi para petugas kesehatan yang melakukan pelayanan kesehatan di bidang kesehatan anak.

Dengan mengikuti PKB ini diharapkan semua tenaga kesehatan yang melakukan pelayanan di bidang ilmu kesehatan anak akan terpapar dengan ilmu pediatrik terkini dan berbasis bukti sehingga akan memberikan pelayanan sesuai dengan aspek *patient safety*.

Terimakasih saya ucapkan kepada ketua dan seluruh panitia serta semua pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu, semoga Allah SWT membalas jerih payah bapak ibu sekalian.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Jakarta, 30 Oktober 2016

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI RSCM

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



---

## Kata Sambutan

### Ketua Panitia PKB Departemen IKA FKUI-RSCM LXXI

---

Salam sejahtera untuk kita semua,

Selamat datang di Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) ke LXXI Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, Jakarta. Dinamika pelayanan kesehatan anak di Indonesia dan perkembangan ilmu yang sedemikian pesat menjadi dasar pemilihan tema: *'Doctors without border: recent advances in pediatric'*.

PKB LXXI kali ini sengaja dirancang untuk dokter anak dan dokter umum untuk dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dasar dalam melayani anak secara utuh, dalam lingkup keluarga. Topik-topik ilmiah dipilih berdasar hal praktis, yang perlu diperbaharui karena perkembangan ilmu. Selain itu, PKB ini juga diarahkan untuk melengkapi setiap titik lemah pada mata rantai pelayanan, dari hulu hingga hilir, baik yang dilakukan oleh orang tua, dokter, dokter spesialis anak serta semua yang terlibat dalam pelayanan kesehatan anak. Dari sisi lain, kami berharap agar PKB ini dapat memecah tembok yang membatasi pelayanan kesehatan anak yang selama ini terbelenggu oleh bidang keilmuan. Dari sisi penyajian, selain kuliah, terdapat pula diskusi bersama pakar serta debat, yang diharapkan meningkatkan penyerapan materi.

Bekerja-sama dengan Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jaya, kami juga menyediakan lebih banyak pilihan pelatihan keterampilan praktis untuk dokter anak dan dokter umum. Kami berharap para nara sumber dan peserta pada PKB kali ini akan saling bertukar pengetahuan dan pengalaman, sehingga ilmu yang disampaikan oleh nara sumber dapat dimplemenrasi secara optimal pada pasien.

Atas nama panitia pelaksana, kami mengucapkan selamat dan terima kepada semua peserta PKB LXXI Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI - RSCM, semoga ilmu yang disampaikan dapat memberikan manfaat

Besar harapan kami agar PKB kali ini dapat memenuhi kebutuhan sejawat sekalian. Sampai jumpa di PKB LXXI.

**Antonius H. Pudjiadi**





---

## Kata Pengantar Tim Penyunting

---

Assalamu'alaikum wr. wb.

Syukur alhamdulillah kami panjatkan ke hadirat Allah swt., berkat karunia-Nya kami dapat menyelesaikan pekerjaan penyuntingan buku pendidikan berkala Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM ke LXXI ini. Dalam penyuntingan ini, kami menyesuaikan teknik penulisan sesuai format yang berlaku. Isi tulisan tidak kami rubah sesuai dengan yang ditulis masing-masing penulis. Tim Penyunting mengucapkan terima kasih kepada ketua departemen IKA yang telah mempercayai kami untuk menyunting buku ini.

Pada PKB dengan topik *Doctors without border: Recent advances in pediatric* membahas berbagai permasalahan terkini seputar ilmu kesehatan anak di bidang tumbuh kembang, gastroenterologi, neurologi, perinatologi, ginjal, pediatrik gawat darurat, hematologi, endokrinologi, infeksi tropis, nutrisi, alergi imunologi, respirologi juga bidang di luar IKA yaitu masalah tonsilektomi serta pendidikan etika. Pembicara merupakan staf di bagian Ilmu Kesehatan Anak dan staf departemen THT FKUI-RSCM. Untuk itu tim penyunting mengucapkan terima kasih kepada semua penulis yang sudah meluangkan waktunya dan bekerja keras menulis makalah ini.

Buku ini kami harapkan dapat menambah koleksi buku bidang ilmu kesehatan anak berbahasa Indonesia yang sudah ada di pasaran yang dapat dibaca bukan saja oleh dokter spesialis anak, tapi juga untuk dokter umum, spesialis lainnya juga untuk para mahasiswa. Kritik dan saran kami perlukan untuk perbaikan buku ini. Kami mengucapkan mohon maaf jika masih ada kesalahan yang masih ada pada buku ini. Selamat mengikuti PKB Departemen Ilmu Kesehatan Anak ke LXXI. Semoga Allah swt. memberkati kita semua. Amin

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Hormat kami tim penyunting

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

DR. Dr. Partini P. Trihono, SpA(K), MMed(Paed)

DR. Dr. Hartono Gunardi, SpA(K)

Dr. Irene Yuniar, SpA(K)

Dr. Madeleine Ramdhani Jasin, SpA



---

## Tim PKB FKUI-RSCM

---

Ketua	: Dr. Sudung O. Pardede, Sp.A(K)
Wakil Ketua	: DR. Dr. Partini P. Trihono, Sp.A(K), MMed(Paed)
Sekretaris	: Dr. Bernie Endyarni, Sp.A(K), MPH
Bendahara	: Dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K)
Anggota	: 1. Prof. DR. Dr. Sri Rezeki S. Hadinegoro, Sp.A(K) 2. DR. Dr. Hardiono D. Pusponegoro, Sp.A(K) 3. Prof. Dr. Jose RL Batubara, PhD, Sp.A(K) 4. Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K) 5. Dr. Endang Windiastuti, Sp.A(K), MMed(Paed) 6. DR. Dr. Hanifah Oswari, Sp.A(K)

---

## Susunan Panitia

---

<b>Ketua</b>	Dr. Antonius H. Pudjiadi, Sp.A(K)
<b>Wakil ketua</b>	DR. Dr. Rini Sekartini, SpA(K)
<b>Sekretaris</b>	Dr. Bernie Endyarni Medise, Sp.A(K), MPH
<b>Bendahara</b>	Dr. Wahyuni Indawati, Sp.A(K)
<b>Seksi dana</b>	Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K) Prof. Dr. Jose RL Batubara, PhD, Sp.A(K) DR. Dr. Zakiudin Munasir, Sp.A(K) Prof. DR. Dr. Hardiono D. Pusponegoro, Sp.A(K) Dr. Badriul Hegar S., PhD, Sp.A(K)
<b>Seksi ilmiah</b>	Prof. DR. Dr. Mulyadi M. Djer, Sp.A(K) DR. Dr. Partini P. Trihono, Sp.A(K), MMed(Paed) DR. Dr. Hartono Gunardi, Sp.A(K) Dr. Irene Yuniar, Sp.A(K) Dr. Madeleine Ramdhani Jasin, Sp.A
<b>Seksi perlengkapan, Dokumentasi &amp; Pameran</b>	Dr. Ari Prayitno, Sp.A(K) Dr. Ratno M. Sidauruk, Sp.A
<b>Seksi sidang</b>	Dr. Cahyani Gita Ambarsari, Sp.A Dr. Frida Soesanti, Sp.A(K) Dr. Cut Nurul Hafifah, Sp.A
<b>Seksi konsumsi</b>	DR. Dr. Teny Tjitra Sari, Sp.A(K) Dr. Henny Puspitasari, Sp.A

---

## Daftar Penulis

---

**Dr. Abdul Latief, Sp.A(K)**

Emergensi dan Rawat Intensif Anak  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K)**

Divisi Endokrinologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Prof. Dr. Bambang Hermani, Sp.THT-KL(K)**

Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok  
FKUI RSCM

**Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno, Sp.A(K)**

Divisi Respirologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

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

Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

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

Divisi Tumbuh Kembang-Pediatri Sosial  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Irawan Mangunatmadja, Sp.A(K)**

Divisi Neurologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Dr. Irene Yuniar, Sp.A(K)**

Emergensi dan Rawat Intensif Anak  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Dr. Mulya Rahma Karyanti, Sp.A(K)**  
Divisi Infeksi dan Pediatrik Tropis  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Dr. Muzal Kadim, Sp.A(K)**  
Divisi Gastro-Hepatologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Novie Amalia Chozie, Sp.A(K)**  
Divisi Hematologi-Onkologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Partini P. Trihono, Sp.A(K), MMed(Paed)**  
Divisi Nefrologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Pramita Gayatri D., Sp.A(K)**  
Divisi Gastro-Hepatologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. RA. Setyo Handryastuti, Sp.A(K)**  
Divisi Neurologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Rinawati Rohsiswatmo, Sp.A(K)**  
Divisi Neonatologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Prof. DR. Dr. Sri Rezeki Hadinegoro, Sp.A(K)**  
Divisi Alergi Imunologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**Dr. Titis Prawitasari, Sp.A(K)**  
Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

**DR. Dr. Zakiudin Munasir, Sp.A(K)**  
Divisi Alergi Imunologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

---

## Daftar isi

---

Kata Sambutan Ketua Departemen IKA FKUI - RSCM.....	iii
Kata Sambutan Ketua Panitia PKB Departemen IKA FKUI-RSCM LXXI..	v
Kata Pengantar Tim Penyunting.....	vii
Tim PKB FKUI-RSCM.....	ix
Susunan Panitia .....	x
Daftar Penulis .....	xi
Daftar isi .....	xiii
<i>Guidelines for developmental monitoring at pediatric preventive care clinics....</i>	<i>1</i>
<i>Hartono Gunardi</i>	
<i>Deteksi dini gangguan perkembangan motorik pada anak .....</i>	<i>12</i>
<i>Setyo Handryastuti</i>	
<i>Tata laksana gangguan hemodinamik akibat diare pada anak .....</i>	<i>30</i>
<i>Muzal Kadim, Alberta Claudia</i>	
<i>Fluid management of prematur infants .....</i>	<i>39</i>
<i>Rinawati Rohsiswatmo, Natanael Nababan</i>	
<i>Clinical pictures and biomarkers of acute kidney injury .....</i>	<i>51</i>
<i>Sudung O. Pardede</i>	
<i>Sepsis associated acute kidney injury .....</i>	<i>65</i>
<i>Irene Yuniar</i>	
<i>Gangguan ginjal akut pada neonatus .....</i>	<i>73</i>
<i>Eka Laksmi Hidayati</i>	

<b>Pendekatan diagnosis trombositopenia pada anak .....</b>	<b>81</b>
<i>Novie Amelia Chozie</i>	
<b><i>Ethic for pediatrician: palliative treatment for children.....</i></b>	<b>93</b>
<i>Irawan Mangunatmadja</i>	
<b><i>Growth Failure: Causes, symptoms and treatment .....</i></b>	<b>98</b>
<i>Aman B. Pulungan, Ireska T. Afifa</i>	
<b><i>All you need to know about hand foot mouth disease.....</i></b>	<b>120</b>
<i>Mulya Rahma Karyanti</i>	
<b><i>Expanded Dengue syndrome .....</i></b>	<b>126</b>
<i>Sri Rezeki S Hadinegoro</i>	
<b>Pro dan kontra tonsiloadenoidektomi pada anak.....</b>	<b>135</b>
<i>Bambang Hermani</i>	
<b>Kontroversi tonsiloadenoidektomi pada anak.....</b>	<b>140</b>
<i>Bambang Supriyatno</i>	
<b>Tata laksana nutrisi perioperatif: Apa yang perlu diketahui? .....</b>	<b>150</b>
<i>Titis Prawitasari</i>	
<b>Tata laksana penyakit gastroesofageal refluks (PRGE) berat terkini: Peran endoskopi dan insersi selang hidung-usus halus .....</b>	<b>158</b>
<i>Pramita G Dwipoerwantoro</i>	
<b>Pandangan baru dalam diagnosis, penanganan, dan pencegahan alergi susu sapi .....</b>	<b>164</b>
<i>Zakiudin Munasir</i>	



---

---

# **Guidelines for developmental monitoring at pediatric preventive care clinics**

**Hartono Gunardi**

*Tujuan:*

1. *Memahami definisi, tujuan, dan komponen yang terlibat dalam pediatric preventive care clinics.*
2. *Memahami guideline pemantauan perkembangan pada anak.*
3. *Memahami hal-hal yang harus diperhatikan pada perkembangan anak.*
4. *Peran pediatric preventive care clinics dalam pemantauan perkembangan pada anak.*

Tumbuh kembang anak dipengaruhi oleh faktor biologis, psikososial, dan genetik.<sup>1</sup> Tumbuh kembang anak dimulai dari kehidupan dalam rahim dan meliputi pertumbuhan fisik, maturasi susunan saraf pusat dan terbentuknya kemampuan perilaku untuk memenuhi kebutuhan anak.<sup>2</sup> Anak-anak berkembang dengan laju perkembangan yang berbeda, oleh karena itu perkembangan anak perlu dipantau untuk menjarang anak yang tergolong dalam terlambat di antara anak yang normal.<sup>3</sup> Anak dengan keterlambatan perkembangan yang tidak diintervensi, mempunyai risiko tinggi untuk mengalami kesulitan belajar dan penurunan kinerja di kemudian hari.<sup>4</sup> Anak yang mengalami keterlambatan perkembangan bila dideteksi dini dan mendapat intervensi dini, memperlihatkan hasil yang lebih baik dibandingkan yang tidak mendapat intervensi dini.<sup>5,6</sup>

## **Perkembangan anak**

Perkembangan adalah peningkatan kemampuan individu untuk mengerjakan fungsi yang lebih kompleks. Penilaian perkembangan meliputi beberapa ranah perkembangan, antara lain motor kasar, motor halus dan adaptif, bicara dan bahasa, personal sosial dan kognitif.

Keterampilan motor kasar adalah kemampuan gerak berhubungan dengan postur, gerakan tubuh, kepala dan ekstremitas seperti duduk, berdiri, berjalan, berlari. Keterampilan motor halus atau adaptif adalah kemampuan gerak koordinasi tangan dan mata, seperti kemampuan memegang benda-benda

kecil atau menyalin sebuah diagram atau gambar. Kemampuan bicara dan bahasa meliputi mendengar, mengerti dan menggunakan bahasa. Keterampilan personal sosial meliputi kemampuan bersosialisasi dan memenuhi kebutuhan individu. Keterampilan kognitif meliputi kemampuan mental, seperti mengerti, mengingat dan membuat alasan logis.<sup>3</sup>

## Perkembangan anak yang normal

Pola perkembangan anak relatif konstan, namun kecepatan untuk menguasai kemampuan tertentu bervariasi antar masing-masing anak. Keterampilan akan didapatkan secara berurutan, keterampilan yang lebih kompleks diperoleh setelah penguasaan keterampilan yang lebih sederhana, seperti misalnya seorang anak harus dapat duduk sendiri sebelum dapat berdiri dan berjalan.

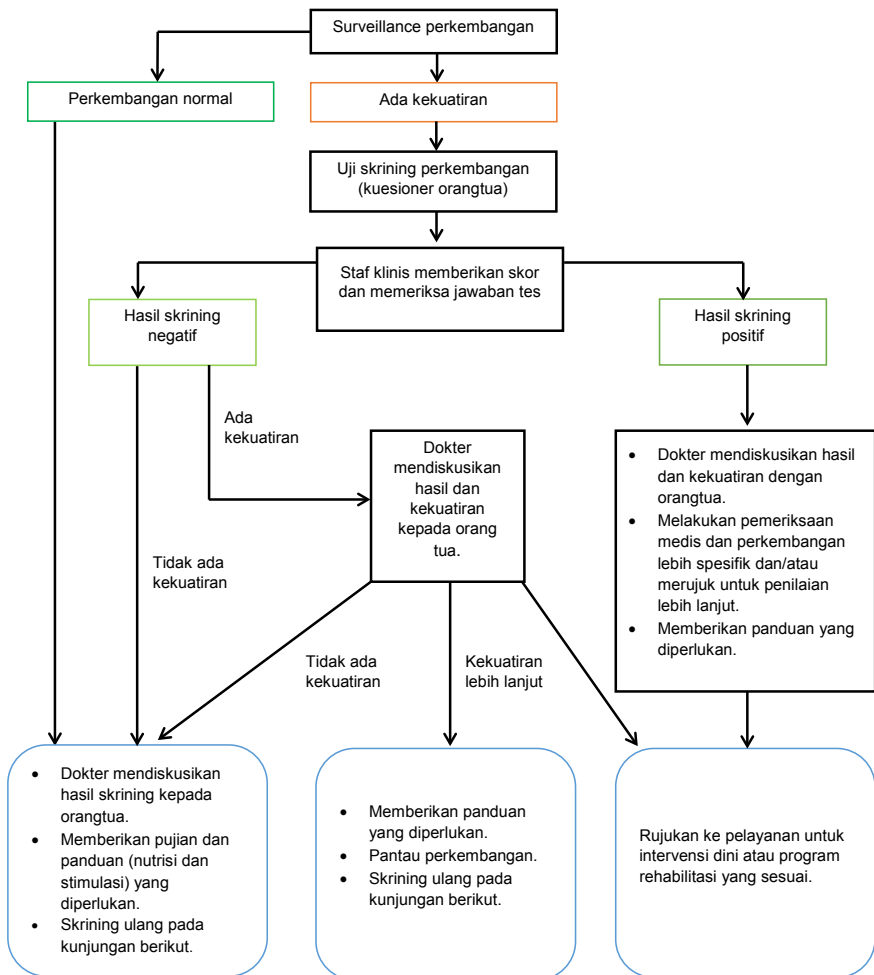
Perkembangan yang normal berhubungan dengan kemampuan untuk melakukan tugas perkembangan tertentu pada usia tertentu dibandingkan dengan kemampuan rerata anak pada usia yang sama. Kemampuan untuk melakukan keterampilan tertentu, seperti berdiri, berjalan disebut sebagai *milestone*. Usia pencapaian tiap *milestone* bervariasi. Usia median merupakan usia saat setengah populasi anak telah dapat melakukan keterampilan tertentu. Usia batas atas (*limit*) adalah usia saat suatu keterampilan sudah harus dikuasai oleh anak, dan merupakan 2 standar deviasi di atas rerata. Ada *milestone* yang konsisten namun ada yang sangat lebar variasinya. *Milestone* tersenyum konsisten didapatkan pada usia 8 minggu. *Milestone* merangkak sangat besar variasi usia pencapaiannya.<sup>3</sup>

## Pemantauan perkembangan anak

Perkembangan anak merupakan suatu proses yang dinamis dan berkelanjutan sehingga perlu pemantauan secara terus menerus melalui *surveillance* dan skrining. Tujuan utama *surveillance* dan skrining adalah untuk mengevaluasi anak yang berisiko mengalami keterlambatan perkembangan.<sup>7</sup>

*Surveillance* adalah pemantauan yang dilakukan berdasarkan observasi klinis dan penilaian subjektif oleh pemeriksa yang sering berdasarkan *milestones* sesuai usia.<sup>7,8</sup> Selain itu pemantauan terus menerus juga dilakukan terhadap berbagai masalah, misalnya perhatian orangtua, kemajuan perkembangan *milestone* anak, faktor risiko psikososial, riwayat kesehatan anak maupun keluarganya, tindak lanjut kemajuan anak.<sup>9</sup> Sensitivitas *surveillance* untuk mendeteksi masalah perkembangan dan masalah perilaku anak adalah rendah, sebagian besar kurang dari 54%.<sup>10</sup> Apabila dijumpai keraguan adanya keterlambatan, maka perlu dilakukan pemeriksaan skrining perkembangan (Gambar 1).<sup>11</sup>

Skrining adalah suatu prosedur penilaian yang singkat, terstandarisasi dan tervalidasi serta mempunyai nilai sensitivitas yang tinggi untuk mendeteksi anak dengan kemungkinan keterlambatan dan spesifisitas yang tinggi untuk anak yang tidak mempunyai masalah.<sup>12</sup> Skrining harus dilakukan untuk semua ranah perkembangan. Skrining yang dilakukan secara regular lebih berpeluang untuk mendeteksi masalah perkembangan terutama pada ketrampilan yang berkembang lebih akhir, seperti misalnya perkembangan bahasa.<sup>11</sup> Skrining perkembangan ini dapat meningkatkan penjarangan/deteksi anak yang mengalami keterlambatan, mempercepat rujukan dan ketersediaan intervensi dini bagi anak-anak tersebut.<sup>13</sup> Skrining perkembangan ini tidak hanya dapat



**Gambar 1.** Diagram alur surveillance dan skrining perkembangan anak  
 Sumber : Modifikasi dari *Pediatric Developmental Screening Flowchart*.<sup>15</sup>

dilaksanakan di negara maju, namun mampu laksana (*feasible*) dan dapat diterima (*acceptable*) untuk dilaksanakan di negara sedang berkembang.<sup>14</sup>

Selain untuk ranah perkembangan, skrining juga dilakukan untuk ranah perilaku dan emosi. Untuk skrining emosi dapat dilakukan dengan Kuesioner Masalah Mental Emosional (KMME) yang terdapat dalam buku Stimulasi Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak (SDIDTK).<sup>16</sup> Selain kuesioner KMME, masalah emosi dapat dideteksi dengan *Pediatric Symptom Checklist* (PSC).<sup>17</sup>

Untuk masalah perilaku, khususnya autisme, dapat dideteksi dengan kuesioner *CHecklist for Autism in Toddler* (CHAT)<sup>18</sup> untuk anak berusia 18-36 bulan yang juga tercantum dalam buku SDIDTK. CHAT terdiri dari 14 pertanyaan yang dibagi menjadi 2 bagian. Bagian A meliputi 9 pertanyaan yang harus dijawab oleh orangtua untuk mengevaluasi perilaku yang umumnya dijumpai pada anak autisme. Bagian B terdiri atas 5 pertanyaan untuk diobservasi oleh petugas kesehatan untuk menilai interaksi sosial, pemantauan tatapan, permainan pura-pura, dan menunjuk ke arah objek yang diinginkan. *Modified - Checklist for Autism in Toddler* (M-CHAT) merupakan alat skrining autisme yang lebih baru dan akurat dan dapat digunakan untuk *follow-up* (M-CHAT R/F). MCHAT terdiri atas 23 pertanyaan ya/tidak untuk mengevaluasi perilaku anak yang diisi oleh orangtua untuk mengidentifikasi kelainan sensorik, motorik, interaksi sosial, atensi, kemampuan bermain dan kemampuan bahasa dan komunikasi dini.<sup>19</sup> MCHAT memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik daripada CHAT dan lebih disarankan sebagai instrumen skrining autisme pada level 1.<sup>19</sup>

## **Pemantauan perkembangan dalam praktek**

### **1. Perhatikan kekhawatiran orangtua**

Pada setiap kunjungan, perlu diperhatikan apa yang merupakan kekhawatiran ataupun perhatian orangtua. Untuk mendapatkan gambaran umum tentang perkembangan anak, dapat menggunakan instrumen *surveillance* atau skrining umum seperti *Parents' Evaluation Developmental Status* (PEDS) yang berguna mendeteksi masalah anak, meningkatkan kepatuhan kunjungan berikutnya dan untuk rujukan.

### **2. Identifikasi riwayat medis anak dan keluarga**

#### **2.1. Riwayat Medis Anak**

Tanyakan faktor risiko terjadinya gangguan pada anak

- a. Saat kehamilan: seperti pajanan zat teratogenik atau berbahaya
- b. Saat kelahiran: nilai Apgar kurang dari 5 pada menit ke-5, kelahiran prematur (usia gestasi  $>32\ 0/7$  sampai  $36\ 6/7$  minggu), sangat prematur ( $<32$  minggu), berat badan lahir rendah ( $<2500$  gram), berat badan lahir sangat rendah ( $<1500$  gram), kecil masa kehamilan, pertumbuhan janin terhambat;
- c. Saat perinatal: hidrosefalus kongenital, *meningomyelocele*, perdarahan interventrikular (derajat III atau IV), sindrom distress pernapasan, gangguan otak anoksia, ensefalopati, penyakit genetik, gangguan penglihatan atau pendengaran, penyakit jantung bawaan
- d. Riwayat morbiditas sebelumnya, seperti infeksi HIV, penyakit jantung bawaan, anemia defisiensi besi, *obstructive sleep apnea*, kejang, penyakit metabolik, penyakit saraf dengan risiko tinggi keterlambatan perkembangan, gagal tumbuh, obesitas, diabetes, atau hipertensi.

## 2.2. Riwayat medis/perkembangan dalam keluarga:

Evaluasi apakah terdapat riwayat gangguan bicara dan bahasa dalam keluarga, gangguan belajar atau disfungsi intelektual, autisme, gangguan gerak/motor, sindrom *fragile X*, gangguan pemusatan perhatian/hiperaktif, gangguan mental, termasuk gangguan cemas, depresi mayor, gangguan bipolar, riwayat gangguan pendengaran, penyakit genetik atau metabolik, katarak, retinoblastoma, displasia retina, atau glaukoma.

## 3. Pemeriksaan Fisis

Lakukan pemeriksaan fisis dengan teliti. Evaluasi adakah gangguan respirasi atau alergi kronik, otitis rekuren, riwayat trauma kepala, dan gangguan tidur, termasuk gejala *obstructive sleep apnea*.

Perhatikan adanya gejala yang mengarah pada masalah perkembangan – perilaku, termasuk parameter pertumbuhan, bentuk kepala, dan lingkaran kepala, dismorfologi wajah atau bagian tubuh lain yang mengarah pada kondisi genetik, temuan pada mata (misalnya katarak pada berbagai kelainan metabolik bawaan), ciri vaskular, dan tanda penyakit neurokutaneus (misalnya bercak *café-au-lait*  $>6$  pada neurofibromatosis, makula hiperpigmentasi pada *tuberous sclerosis*), nodul Lisch, makula hipomelanin (atau *ash leaf macule*), dan sebagainya.

Penilaian neuro-perkembangan harus mencakup kekuatan otot, kelemahan sendi, tonus otot, adanya reflex abnormal, dan gangguan

atau keterbatasan gerak. Selain itu, perhatikan adakah temuan fisik yang mengarah pada kekerasan atau penelantaran anak.

#### 4. Skrining pendengaran

Gangguan pendengaran kongenital terjadi 1-3 di antara 1000 kelahiran hidup.<sup>20</sup> Gangguan pendengaran akan menyebabkan keterlambatan bicara dan bahasa, gangguan emosi dan sosial bila tidak terdeteksi. Oleh karena itu, sesuai dengan anjuran skrining pendengaran universal, semua bayi baru lahir perlu dilakukan skrining pendengaran dengan *otoacoustic emissions* (OAE). Bayi yang tidak lulus pada tes OAE perlu dirujuk untuk pemeriksaan audiologis lebih lanjut seperti BERA. Selain itu diperlukan pemantauan pendengaran, *milestones* bicara dan bahasa, laporan orangtua tentang pendengaran anak, dan pemeriksaan objektif pendengaran pada usia saat perkembangan berjalan pesat.<sup>21</sup>

Pada tingkat komunitas, untuk anak usia 3 bulan dapat dilakukan tes daya dengar (TDD) yang dilakukan tiap 3 bulan sampai usia 12 bulan dan setelah itu setiap 6 bulan. Tes ini dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan, guru atau petugas terlatih lainnya.<sup>22</sup>

#### 5. Skrining penglihatan

Bayi baru lahir harus diperiksa terhadap kelainan mata seperti katarak, kekeruhan kornea, atau ptosis yang akan mengganggu penglihatan.<sup>23</sup> Untuk anak usia 0 sampai 3 tahun, dianjurkan untuk diperiksa riwayat penglihatan, penilaian penglihatan, pemeriksaan mata eksternal, penilaian motilitas mata dan pemeriksaan *red reflex*. Pemeriksaan *red reflex* berguna untuk mendeteksi dini kelainan mata, seperti katarak, glaukoma, retinoblastoma, kelainan kornea atau pun penyakit sistemik dengan manifestasi di mata.<sup>24</sup>

Untuk bayi prematur dengan berat lahir kurang dari  $\leq 1500$  g atau masa gestasi  $\leq 34$  minggu dianjurkan oleh Pokja Nasional ROP dan bayi prematur untuk dilakukan pemeriksaan *retinopathy of prematurity* (ROP). ROP adalah kelainan retina yang terjadi pada bayi prematur ( $\leq 30$  minggu) dengan berat lahir rendah ( $\leq 1500$  g) yang berpotensi menyebabkan kebutaan pada bayi prematur tersebut.<sup>25</sup> Untuk bayi dengan berat lahir dan masa gestasi yang lebih besar, pemeriksaan ROP dapat diminta oleh dokter anak yang menolong, bila bayi mendapat FiO<sub>2</sub> tinggi selama  $> 7$  hari, transfusi multipel.

Pada tingkat komunitas, untuk anak usia 36 bulan dapat dilakukan tes daya lihat (TDL) yang dilakukan tiap 6 bulan sampai usia 72 bulan. Tes ini dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan, guru atau petugas terlatih lainnya.<sup>26</sup>

## 6. Pemantauan perkembangan / keterampilan anak

Pemantauan perkembangan anak dapat dilakukan dengan pemeriksaan skrining perkembangan dengan Denver II, *Ages and Stages Questionnaires* (ASQ) dan PEDS sejak usia 6 bulan dan pada kunjungan berikutnya.

Skrining untuk autisme dengan instrumen standar seperti *Modified CHecklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) perlu dilakukan pada kunjungan usia 18 bulan dan 24 bulan, atau saat orangtua mengeluhkan kekhawatiran tentang autisme.<sup>12</sup>

### Jadwal pemantauan perkembangan anak

Ikatan Dokter Anak Indonesia merekomendasikan pemantauan dilakukan secara regular dan kontinyu dengan jadwal sebagai berikut:

- 1) Usia lahir sampai 12 bulan: setiap 1 bulan;
- 2) Usia 12 bulan sampai 3 tahun: setiap 3 bulan;
- 3) Usia 3 tahun sampai 6 tahun: setiap 6 bulan;
- 4) Usia 6 tahun sampai 18 tahun: setiap 1 tahun.<sup>27</sup>

*American Academy of Pediatrics* merekomendasikan pemeriksaan skrining perkembangan dilakukan pada usia 9, 18, dan 24 atau 30 bulan.<sup>11</sup> Mengingat perkembangan merupakan proses yang dinamis, pemeriksaan yang berulang ini akan meningkatkan kemungkinan untuk menjangkau anak yang terlambat perkembangannya.

## 7. Dokumentasi dan interpretasi

Data yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisis, *surveillance* atau skrining perkembangan perlu didokumentasikan dengan jelas dan lengkap untuk keperluan pemantauan tumbuh kembang untuk jangka panjang.

Hasil anamnesis, pemeriksaan fisis dan skrining perkembangan perlu diinterpretasi secara cermat, apakah kelainan yang didapatkan pada pemeriksaan fisis perlu dirujuk. Anak yang belum dapat berdiri pada usia 12 bulan, mungkin disebabkan oleh kelainan neurologis atau dapat pula karena kurang kesempatan untuk berdiri akibat anak terlalu banyak digendong. Bila tidak dijumpai kelainan neurologis maka sangat mungkin hal tersebut disebabkan oleh stimulasi yang kurang, dalam hal ini kesempatan untuk belajar berdiri sendiri. Orangtua dapat diberi nasehat yang sesuai dan dipantau perkembangannya beberapa minggu berikutnya. Contoh lain adalah anak dengan jari tangan yang mengempal secara persisten setelah usia 4 bulan atau lengan yang amat dominan pada usia yang sangat muda mengisyaratkan adanya kelainan neurologis sehingga perlu dirujuk untuk pemeriksaan lebih lanjut.

**Tabel 1. Red flag milestones pada anak dengan berbagai usia**

Periode Waktu	Bahasa/Kognitif	Motorik	Sosial-Emosional
Periode neo-natal	Bayi tidak respons terhadap bunyi yang keras	Tonus otot terlalu lemah untuk minum	Pengasuh tidak mengacuhkan atau tidak tertarik kepada bayi
2 bulan	Tidak repons terhadap suara	Tidak dapat mengangkat kepala saat tengkurap	Kurangnya tatapan pada wajah – wajah orang/kurang fiksasi
4 bulan	Tidak cooing atau tidak mengeluarkan suara gurgling (berkumur)	Tidak dapat menggerakkan jari tangan ke tengah	Kurang tersenyum
6 bulan	Kurang berpaling ke arah suara	Tidak dapat memindahkan benda dari satu tangan ke tangan lainnya	Tidak tersenyum atau tertawa, tidak berekspresi
9 bulan	Kurang mengoceh dengan konsonan (huruf mati)	Tidak dapat duduk Tidak dapat tengkurap	Tidak ada senyum bolak-balik dan tidak vokalisasi dalam “percakapan”
12 bulan	Bayi tidak respons terhadap panggilan nama. Tidak mengerti “tidak”	Tidak berdiri atau tungkai tidak dapat menahan berat badan saat dipegangi di ketiak	Tidak acuh terhadap pengasuh. Tidak melihat ke arah yang ditunjuk pengasuh
15 bulan	Tidak menggunakan kata – kata seperti mama atau papa	Tidak dapat menjumpit dengan dua jari	Tidak menunjuk pada benda yang diinginkan
18 bulan	Tidak menggunakan setidaknya 6 kata	Tidak dapat berjalan sendiri	Tidak menunjuk untuk menyatakan ketertarikan atau tidak menunjukkan gerak tubuh untuk berekspresi
24 bulan	Kurang menyebut kata – kata dan kalimat dua-kata yang bermakna. Tidak dapat mengikuti perintah sederhana	Tidak dapat berjalan dengan baik	Tidak menirukan gerakan atau kata – kata pengasuh. Kontak mata buruk
36 bulan	Tidak dapat menggunakan kalimat tiga-kata	Sering terjatuh atau sulit untuk naik/turun tangga	Tidak dapat bermain pura – pura.
4 tahun	Bicara tidak jelas. Tidak menjawab pertanyaan sederhana. Tidak dapat menggunakan kata ganti	Tidak melompat dengan tepat	Tidak mengacuhkan anak – anak lain
5 tahun	Tidak dapat berima (rhyme). Tidak dapat mengenali bentuk, huruf, warna. Menolak berpakaian, tidur, menggunakan toilet	Tidak dapat menggambar orang, persegi, atau tanda silang	Merasa takut, sedih, malu, marah yang tidak biasa. Tidak dapat membedakan kenyataan dan pura – pura
6 – 12 tahun	Tidak dapat menceritakan kembali atau menyimpulkan sebuah cerita dengan permulaan, pertengahan, dan akhir	Tidak melompat dengan dua atau satu kaki. Tidak menulis nama	Tidak mengetahui nama teman. Tidak dapat mengenali perasaan orang lain
Semua usia	Hilangnya kemampuan yang telah dimiliki sebelumnya.		

Sumber : dimodifikasi dari Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A, 2016



## 8. Promosi kesehatan dan perkembangan/stimulasi

Apabila hasil *surveillance* dan/atau skrining serta pemeriksaan fisis dalam batas normal, orangtua perlu diberi nasehat tentang stimulasi yang perlu dilakukan di rumah. Stimulasi perlu diberikan sesuai usia dan tingkat perkembangan anak. Selain itu perlu diberikan nasehat untuk pemenuhan kebutuhan dasar anak, baik dari segi asuh, asih, terutama mengenai nutrisi dan imunisasi. Nasehat lain seperti pencegahan kecelakaan di rumah juga perlu diberikan. Orangtua mungkin belum mengerti bahwa bayi yang sudah dapat merangkak dapat menemukan benda-benda kecil dan mungkin menelannya; oleh karena itu orangtua perlu diberikan nasehat.

## 9. Rujukan

Pada anak dengan keterlambatan perkembangan yang nyata, perlu diperiksa penyebab dan tata laksana selanjutnya. Apabila fasilitas kesehatan untuk mencari etiologi atau tata laksana untuk intervensi tidak tersedia, maka anak dengan keterlambatan perkembangan tersebut perlu dirujuk. Salah satu indikator merujuk anak adalah ditemukannya *red flag* pada *milestones* perkembangan anak tersebut. *Red flag* juga merupakan masalah yang perlu diperhatikan pada pemantauan berikutnya. Anak yang tidak dapat melakukan tugas pada *red flag milestones* tertentu mengalami keterlambatan dan memerlukan rujukan untuk intervensi atau rehabilitasi selanjutnya.<sup>28</sup>

## Rangkuman

Setiap kunjungan anak sehat merupakan kesempatan untuk memantau tumbuh kembang anak. Pemantauan dapat dilakukan melalui *surveillance* perkembangan yang dilakukan terhadap *milestones* perkembangan anak dari keterangan orangtua. Apabila didapatkan kecurigaan adanya keterlambatan, maka dapat dilakukan pemeriksaan skrining perkembangan. Apabila didapatkan keterlambatan pada skrining perkembangan, maka perlu dilakukan evaluasi (*assessment*) perkembangan untuk menentukan diagnosis dan intervensi ataupun rehabilitasi yang sesuai.

## Daftar pustaka

1. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B, dkk. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369:60-70.

2. Zeppone SC, Volpon LC, Del Ciampo LA. Monitoring of child development held in Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2012;30:594-9.
3. Bellman M, Byrne O, Sege R. Developmental assessment of children. *Brit Med J.* 2013;346:e8687.
4. Shevell M, Majnemer A, Platt RW, Webster R, Birnbaum R. Developmental and functional outcomes at school age of preschool children with global developmental delay. *J Child Neurol.* 2005;20:648-53.
5. Benzie KM, Magill-Evans JE, Hayden KA, Ballantyne M. Key components of early intervention programs for preterm infants and their parents: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13 Suppl 1:S10.
6. Spittle A, Orton J, Anderson P, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes post-hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD005495.
7. Radecki L, Sand-Loud N, O'Connor KG, Sharp S, Olson LM. Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics.* 2011;128:14-9.
8. Marks KP, Page Glascoe F, Macias MM. Enhancing the algorithm for developmental-behavioral surveillance and screening in children 0 to 5 years. *Clin Pediatr.* 2011;50:853-68.
9. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics.* 2001;108:192-6.
10. Sheldrick RC, Merchant S, Perrin EC. Identification of developmental-behavioral problems in primary care: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;128:356-63.
11. Council on Children With Disabilities Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics.* 2006;118:405-20.
12. Glascoe FP, Marks KP, Bauer NS. Developmental Behavioral Screening and Surveillance. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 90-9.
13. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, Huang YV, Pinto-Martin J, Minkovitz CS, dkk. Effectiveness of developmental screening in an urban setting. *Pediatrics.* 2013;131:30-7.
14. Morelli DL, Pati S, Butler A, Blum NJ, Gerdes M, Pinto-Martin J, dkk. Challenges to implementation of developmental screening in urban primary care: a mixed methods study. *BMC Pediatr.* 2014;14:16.
15. Centres for Disease Control and Prevention. Developmental Screening in Pediatric Primary Care Practice 2016. Diakses 17 Oktober 2016. Diunduh dari: <http://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/screening-hcp.html>.
16. Departemen Kesehatan RI. Deteksi Dini Penyimpangan Mental Emosional. Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak di Tingkat Pelayanan Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014. p. 70-1.
17. Berry AD, Garzon DL, Mack P, Kanwischer KZ, Beck DG. Implementing an early childhood developmental screening and surveillance program in primary

- care settings: lessons learned from a project in Illinois. *J Pediatr Health Care.* 2014;28:516-25.
18. Departemen Kesehatan RI. Deteksi Dini Autis pada Anak Prasekolah. Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak di Tingkat Pelayanan Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014. p. 72-3.
  19. Sunita, Bilszta JL. Early identification of autism: a comparison of the Checklist for Autism in Toddlers and the Modified Checklist for Autism in Toddlers. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:438-44.
  20. Williams TR, Alam S, Gaffney M, Centers for Disease C, Prevention. Progress in identifying infants with hearing loss-United States, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:351-6.
  21. Harlor AD, Jr, Bower C, Committee on P, Ambulatory M, Section on O-H, Neck S. Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics.* 2009;124:1252-63.
  22. Departemen Kesehatan RI. Tes Daya Dengar. Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak di Tingkat Pelayanan Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014. p. 66-9.
  23. Committee on Practice Ambulatory Medicine Section on Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists, American Association for Pediatric Ophthalmology Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics.* 2003;111:902-7.
  24. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology Strabismus, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics.* 2008;122:1401-4.
  25. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology Strabismus, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131:189-95.
  26. Departemen Kesehatan RI. Tes Daya Lihat. Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak di Tingkat Pelayanan Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014. p. 67.
  27. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Rekomendasi No.: 002/Rek/PP IDAI/I/2014 tentang Pemantauan Tumbuh - Kembang Anak Diakses 16 Oktober 2016. Diunduh dari: <http://www.idai.or.id/professional-resources/rekomendasi/pemantauan-tumbuh-kembang-anak>.
  28. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental mMilestones. *Pediatr Rev.* 2016;37:25-37.

---

---

# Deteksi dini gangguan perkembangan motorik pada anak

Setyo Handryastuti

Tujuan:

1. Mengetahui mekanisme perkembangan motor pada anak
2. Mengetahui etiologi gangguan perkembangan motor
3. Mengetahui cara untuk deteksi dini dan menegakkan diagnosis gangguan perkembangan motor
4. Mengetahui dan dapat memberikan tata laksana atau melakukan rujukan pada kasus gangguan perkembangan motor
5. Mengetahui komorbiditas pada kasus gangguan perkembangan motor pada anak

Gangguan perkembangan motor merupakan gangguan perkembangan yang kerap ditemukan dan ditemukan lebih awal dibandingkan gangguan perkembangan pada ranah lain. Sejak masa bayi gangguan ini sudah dapat terlihat. Saat anak kontrol rutin setiap bulan, perlu ditanyakan tahapan perkembangan motor yang sudah tercapai dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik. Bayi-bayi risiko tinggi seperti bayi prematur, asfiksia berat, pasca-infeksi SSP perlu diperiksa dengan lebih cermat karena jika dilakukan deteksi dini, dapat dilakukan intervensi sedini mungkin sehingga luaran akan semakin baik. Makalah ini akan membahas gangguan perkembangan motorik yang kerap ditemukan dalam praktek sehari-hari.

## Mekanisme perkembangan motor pada anak

### 1. Pola perkembangan motor

Pola perkembangan motor berkaitan dengan tonus otot, yang sangat penting dalam perkembangan motor terutama dalam kemampuan mempertahankan postur. Tonus otot adalah kemampuan otot untuk berkontraksi secara parsial dan kontinyu, atau tahanan otot untuk melawan regangan pasif dan gravitasi. Tonus otot berbeda dengan kekuatan otot. Kekuatan otot yang tidak normal berkaitan dengan kelemahan (*weakness*) atau kelumpuhan (*paralisis*).<sup>1</sup>

Perkembangan motor kasar mengikuti pola *sefalokaudal*, artinya perkembangan dimulai dari bagian atas tubuh yaitu dari kepala, leher,

batang tubuh (*trunk*), panggul, sampai ke tungkai. Tonus otot leher yang normal diperlukan agar anak dapat menegakkan kepala dengan baik sebagai persiapan gerak telungkup bolak-balik dan kemampuan duduk. Tonus otot batang tubuh diperlukan untuk kemampuan duduk dan mempertahankan posisi duduk. Tonus otot panggul dan ekstremitas yang baik diperlukan dalam perkembangan berdiri dan berjalan. Sehingga dapat dikatakan pemeriksaan tonus otot merupakan hal yang sangat penting.<sup>2,3</sup>

Perkembangan motor halus mengikuti pola **proksimodistal** artinya perkembangan dimulai dari bagian proksimal tubuh kearah distal. Pola ini berhubungan dengan perkembangan keterampilan motor halus seperti meraih, menggenggam dan menjimpit dengan jari (*pincer grasp*). Awalnya, kontrol tangan dimulai dari bahu yang menghasilkan gerak lengan yang kasar, secara bertahap menjadi gerak siku yang baik dan akhirnya gerak pergelangan tangan dan jari-jari sehingga gerakan motorik menjadi lebih halus dan akurat.<sup>2,3</sup>

Selain itu perkembangan motor juga mengalami **diferensiasi** dan **integrasi**. **Diferensiasi** berarti kemajuan gerakan motor dari gerakan motor yang kasar, kurang terkontrol, merupakan gerak refleks sebagai reaksi terhadap stimulus menjadi gerakan yang halus, terkontrol, bertujuan dan akurat.

**Integrasi** artinya seiring dengan maturitas susunan saraf maka gerakan yang berjalan sendiri-sendiri akan berkembang menghasilkan gerakan yang simultan. Hal ini terkait dengan makin matangnya organisasi antara korteks serebri, struktur subkorteks (ganglia basal, talamus, batang otak, serebelum), medula spinalis dan otot. Sebagai contoh ketika seorang anak mulai belajar berjalan kedua tungkai bawah masih kaku dan kedua kaki datar. Kontrol terhadap otot dan sendi panggul memungkinkan untuk melangkah kedua kaki, tetapi belum mampu untuk mengontrol gerakan pada sendi lutut dan pergelangan kaki. Kemampuan tersebut akan tercapai dengan bertambahnya usia sehingga pola berjalan menjadi lebih baik dan terkoordinasi.<sup>2,3</sup>

## 2. Refleks primitif dan refleks postural

Perkembangan motorik pada manusia diawali oleh refleks-refleks yang timbul pada masa bayi yaitu **refleks primitif** dan **refleks postural**.

**Refleks primitif** timbul sejak masa 4 bulan terakhir masa prenatal sampai 4 bulan pascanatal dan sebagian besar menghilang pada usia 6 bulan. Refleks tersebut berasal dari daerah subkorteks yaitu medula spinalis dan batang otak. Gerak bersifat cepat, difus, involunter, tidak bertujuan dan stereotipi. Fungsi refleks primitif terutama untuk *survival*. Refleks ini akan menghilang dan digantikan oleh **refleks postural** yang merupakan dasar untuk perkembangan gerakan volunter yang bertujuan dan dikontrol oleh korteks serebri.<sup>4,5</sup>

Refleks primitif harus menghilang pada usia yang seharusnya, jika menetap berarti terdapat gangguan pada susunan saraf pusat dengan akibat bayi tidak dapat melalui tahapan perkembangan motorik tertentu. Sebagai contoh bayi dengan *palmar grasp* menetap tidak akan dapat meraih, memegang dan memanipulasi benda, karena jari-jari tangan dominan dalam keadaan fleksi. *Plantar grasp* yang menetap juga menyebabkan anak tidak bisa berdiri apalagi berjalan karena jari kaki otomatis akan fleksi ketika telapak kaki menyentuh suatu permukaan. *Asymmetric Tonic Neck Reflex (ATNR)* jika menetap akan menyebabkan bayi tidak dapat tengkurap bolak-balik atau menggerakkan tangan ke garis tengah atau meraih suatu benda.

Berikut ini adalah contoh-contoh refleks primitif yang bermakna dalam mendeteksi gangguan motor :<sup>4</sup>

### 1. Respons tarikan

Bayi dalam posisi terlentang ditarik pada kedua tangannya ke posisi duduk. Akan terjadi fleksi lengan dan ia berusaha menarik tubuh ke posisi duduk. *Head lag* yaitu tertinggalnya kepala karena leher belum kuat harus menghilang pada usia 4 bulan. Tidak munculnya respons ini, *head lag* yang nyata pada umur 4 bulan atau terlihat hiperekstensi pada tungkai menunjukkan kerusakan susunan saraf pusat.<sup>4,5</sup>

### 2. Refleks genggam palmar

Timbul jika diberikan rangsang taktil di daerah palmar, respon berupa fleksi keempat jari tangan. Menghilang pada usia 4 bulan, gerakan menggenggam yang timbul setelah usia ini bukan merupakan refleks tapi gerakan volunter. Refleks ini dasar dari gerakan volunter meraih dan menggenggam.<sup>4,5</sup>

### 3. Refleks leher tonik asimetrik

Jika dalam posisi terlentang kepala bayi menoleh ke satu sisi baik secara pasif maupun aktif, akan terjadi ekstensi ekstremitas sisi ipsilateral dan fleksi ekstremitas sisi kontralateral. Refleks menetap sampai usia 2 bulan dan berangsur menghilang pada usia 3 bulan. Bila refleks menetap setelah usia tersebut, hati-hati kemungkinan terdapatnya palsy serebral.<sup>4,5</sup>

### 4. Refleks leher tonik simetrik

Ekstensi kepala akan menyebabkan gerakan ekstensi lengan dan fleksi tungkai. Sebaliknya fleksi kepala akan menimbulkan fleksi lengan serta ekstensi tungkai. Pada usia 6-8 bulan gerakan ini muncul dalam bentuk yang terintegrasi dan menjadi dasar untuk gerakan merangkak. Menetapnya refleks menunjukkan gangguan susunan saraf pusat serta menghalangi gerakan mengangkat kepala pada posisi terlentang dan telungkup, duduk, keseimbangan pada saat gerjalan dan tahap perkembangan lain.<sup>4,5</sup>

## 5. Refleks labirin tonik

Refleks ini menyebabkan dominasi tonus fleksor pada posisi tengkurap, dan dominasi tonus ekstensor pada posisi terlentang. Refleks makin berkurang dan menghilang pada umur 4 bulan. Refleks menetap sesudah 6 bulan pada palsi serebral.<sup>4,5</sup>

## 6. Refleks genggam plantar

Tekanan pada bagian depan plantar pedis menyebabkan fleksi jari-jari kaki seolah-olah menggenggam. Refleks menetap sampai 12 bulan. Refleks ini tidak ada pada lesi saraf tepi dan medula spinalis.<sup>4,5</sup>

**Refleks postural** terdiri dari **refleks righting**, **refleks proteksi** dan **reaksi keseimbangan**. Refleks-refleks ini merupakan dasar dari perkembangan gerakan volunter (motorik kasar maupun halus) yang meliputi perkembangan postur (kemampuan mempertahankan tubuh dalam posisi tertentu), lokomosi (kemampuan gerak) dan manipulasi. Hubungan ketiga hal tersebut terlihat pada saat bayi belajar duduk, ketika bayi sudah dapat duduk sendiri dan dapat mempertahankan postur duduk dengan baik, maka bayi siap untuk melakukan gerak merangkak serta memanipulasi benda yang diberikan. Demikian juga ketika anak sudah dapat berdiri lepas, maka anak siap untuk melakukan gerak berjalan.<sup>4,5</sup>

Refleks postural menetap seumur hidup dan secara bertahap akan menjadi gerakan volunter. Refleks ini memungkinkan seorang bayi mempertahankan postur tubuh dan mempertahankan keseimbangan. **Refleks righting** dan **protektif** dikontrol oleh susunan saraf pusat setinggi midbrain dan mengintegrasikan input dari penglihatan dan proprioseptif. Sedangkan **reaksi ekuilibrium** dikontrol oleh korteks serebri, hasil interaksi antara korteks, basal ganglia dan serebelum. Keseimbangan tidak akan terjadi jika refleks-refleks yang lebih rendah tingkatannya belum terintegrasi.<sup>4,5</sup>

**Reaksi protektif ekstensi** memungkinkan bayi untuk mempertahankan posisi pada saat duduk agar tidak jatuh ke depan, samping atau ke belakang. Reaksi ini berkembang pada usia 6 sampai 9 bulan dan anak siap untuk duduk tanpa dibantu serta dapat memanipulasi mainan yang diberikan serta mempersiapkan lutut untuk perkembangan motorik selanjutnya. Segera setelah itu, dengan bantuan kontrol otak yang lebih tinggi mulai usia 9 bulan bayi mengembangkan respons ekuilibrium sehingga bayi mampu untuk menarik badannya ke posisi berdiri dan siap untuk berjalan pada usia 12 bulan. Respons ini akan terus berkembang pada tahun kedua sehingga memungkinkan anak mengembangkan kemampuan bipedal yang lebih kompleks seperti berjalan mundur, berlari dan melompat.<sup>4,5</sup>

Berikut ini adalah contoh-contoh refleks postural yang bermakna dalam mendeteksi gangguan motor :

## 1. Refleks *righting*

Reaksi ini memungkinkan bayi terlentang dari posisi tengkurap dan sebaliknya, merangkak, duduk, menegakkan kepala serta mempertahankan postur kepala, batang tubuh dan ekstremitas yang sesuai sewaktu aktifitas motorik. Reaksi ini terdiri dari: *labyrinthine reaction on the head*, *optical righting reaction* dan *body righting reaction*.<sup>1</sup>

*Labyrinthine reaction on the head*, reaksi ini muncul sekitar bulan kedua, sehingga bayi yang ditutup matanya dalam posisi suspensi horizontal tengkurap dapat mengangkat kepala pada posisi vertikal. Pada umur 6 bulan akan dapat mengangkat kepalanya pada posisi suspensi horizontal terlentang. Pada umur 6-8 bulan dapat menegakkan kepala pada posisi vertikal bila tubuh dimiringkan ke satu sisi pada suspensi vertikal.<sup>4,5</sup>

*Optical righting reaction*, reaksi ini muncul setelah *labyrinthine reaction on the head* dan memungkinkan bayi mengangkat kepalanya seperti di atas tanpa penutup mata. Reaksi ini akan menetap seumur hidup dan makin berkembang sesuai dengan perkembangan penglihatan dalam mempertahankan posisi kepala dan tubuh.<sup>4,5</sup>

*Body righting reaction on the head*, muncul pada bulan keenam dan memungkinkan tegaknya kepala jika bagian tubuh menyentuh permukaan yang keras.

*Body righting reaction on the body*, reaksi ini muncul pada bulan keenam dan merupakan modifikasi *neck righting* dan memungkinkan berputarnya tubuh diantara bahu dan pelvis. Jika sebelumnya seluruh tubuh berputar sebagai reaksi berputarnya kepala, maka dengan adanya reaksi ini memungkinkan bayi berputar secara segmental dengan satu bagian tubuh mengikuti bagian tubuh lainnya. Hal ini penting untuk duduk dan berjalan.<sup>4,5</sup>

## 2. Refleks protektif

Refleks ini menunjukkan usaha bayi untuk mencegah jatuh, terdiri dari reaksi parasut dan reaksi ekstensi.

**Reaksi parasut**, muncul pada bulan ketujuh-sembilan. Reaksi ini timbul dengan menjatuhkan bayi ke depan secara mendadak dari suspensi horisontal tengkurap sehingga timbul respons berupa ekstensi lengan dan tangan. Respons asimetris menunjukkan gangguan ortopedi atau neuromuskular sedangkan respon abnormal berupa terkepalnya tangan, endorotasi tangan dan tidak munculnya respons terlihat pada palsi serebral.



**Reaksi ekstensi (*propping*) protektif**, reaksi ini memungkinkan bayi duduk dengan menumpukan berat pada tangan sebagai upaya agar tidak jatuh. Mulai timbul pada umur 6 bulan dengan tangan di depan, tangan di samping 8 bulan dan di belakang 10 bulan.<sup>4,5</sup>

### 3. Reaksi ekuilibrium

Reaksi ini muncul antara bulan keempat-enam yang memungkinkan bayi mempertahankan postur tubuhnya terhadap perubahan posisi. Reaksi ini harus ada sewaktu tengkurap, terlentang, duduk, berlutut, berdiri dan berjalan. Reaksi ini menetap seumur hidup.<sup>6</sup>

Refleks primitif dan refleks postural penting untuk menentukan tingkat kematangan susunan saraf pusat. Munculnya refleks yang lebih sempurna dan berkembangnya kemampuan lokomosi selalu ditandai dengan menghilangnya refleks yang lebih primitif. Refleks-refleks yang menetap, tidak muncul, lemah atau asimetri menunjukkan adanya gangguan perkembangan susunan saraf pusat sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.<sup>4,5</sup>

## Faktor-faktor yang mempengaruhi perkembangan motor

Perkembangan seorang anak telah terprogram dan mengikuti pola tertentu, akan tetapi terdapat variasi individual yang tergantung dari :

1. Faktor intrinsik: genetik (menentukan karakteristik fisik dan temperamen), kondisi kesehatan anak termasuk status gizi.<sup>3</sup>
2. Faktor ekstrinsik: Faktor keluarga, orangtua, saudara kandung, pola pengasuhan, kultur dari lingkungan, sosial ekonomi keluarga, stimulasi.<sup>3</sup>

## Etiologi gangguan perkembangan motor pada anak

Gangguan perkembangan motor yang kerap dijumpai dalam praktek sehari-hari adalah: palsy serebral, *global developmental delayed*, problem pada kaki, kurangnya stimulasi, *spinal muscular atrophy* dan *developmental coordination disorder*.

## Deteksi dini dan *red flags* gangguan perkembangan motor

Perkembangan disebut terlambat jika seorang anak belum mempunyai

kemampuan pada rentang umur yang diharapkan.

Berikut ini adalah *red flags* gangguan perkembangan motor kasar, kita harus waspada jika seorang anak:<sup>3</sup>

1. Belum dapat mengontrol kepalanya dengan baik pada umur 6-7 bulan
2. Belum dapat duduk tegak di lantai (5-10 menit) pada umur 10-12 bulan
3. Belum dapat merangkak atau ditarik ke posisi berdiri pada umur 12-13 bulan
4. Anak tidak merangkak tapi bergerak dengan cara mengesot (*bottom shuffling*)
5. Belum berjalan sendiri atau dititah pada umur 18-21 bulan

*Red flags* perkembangan motor halus harus dipikirkan bila anak:<sup>2,3</sup>

1. Tidak mau memegang atau mengenal benda yang diletakkan di tangannya pada usia 4 bulan
2. Tangan tetap terkepal erat sampai usia 4-5 bulan (*fistng/palmar grasp* yang menetap)
3. Tidak dapat melakukan gerak menjimpit benda kecil (*pincer grasp*) dengan ujung jari sampai 1 tahun
4. Tidak dapat memindahkan benda kecil ke dalam gelas usia 18 bulan
5. Tetap bermain dengan jari sampai usia 6-7 bulan
6. Tetap memasukkan benda ke dalam mulut disertai ngiler (*drooling*) berlebihan sampai usia 2 tahun

## Variasi perkembangan motor

Hal mendasar yang harus diingat dalam perkembangan motor adalah setiap anak berbeda dan derajat normal sangat bervariasi. Kita dapat mengatakan tingkat perkembangan rata-rata untuk anak-anak umur tertentu tetapi tidak dapat mengatakan mana yang normal untuk seorang anak, sehingga sulit untuk membuat garis tegas antara normal dan abnormal.

Variasi dan keterlambatan motor yang kita jumpai mungkin saja bersifat familial dan tidak bermakna, mungkin akibat kurangnya kesempatan dan stimulasi atau mungkin akibat suatu keadaan patologis. Anak yang belum dapat berjalan sampai umur 19 bulan mungkin akan normal seutuhnya di kemudian hari, sedangkan pada anak lainnya keterlambatan ini

mungkin merupakan bagian dari palsy serebral, retardasi mental atau penyakit neuromuskular lainnya.<sup>2</sup>

## Diagnosis gangguan perkembangan motor

### 1. Anamnesis

Anamnesis dimulai dari pertanyaan rinci kemampuan motor anak, dimulai dari pada usia berapa anak bisa mengangkat kepala, tengkurap, tengkurap bolak-balik, mengangkat dada, berguling, usaha anak untuk bergerak apakah dengan merayap, atau ngesot (*bottom shuffling*), merangkak. Kemampuan duduk apakah bisa duduk sendiri dari posisi tengkurap/terlentang atau masih dibantu, jika didudukkan apakah anak dapat mempertahankan posisi duduk, kemampuan untuk berdiri dan usaha untuk berjalan. Tentukan juga apakah dalam semua tahapan anak terlambat, atau hanya pada kemampuan tertentu seperti berdiri dan berjalan. Tanyakan juga kemampuan motor halus apakah anak bisa meraih dan memegang benda, melempar, memindahkan benda dari tangan kanan ke kiri, makan biskuit sendiri, memegang botol susu, apakah anak cenderung memakai satu sisi tangan untuk memegang sesuatu.<sup>6</sup>

Jika anak sudah besar dan keluhan yang diajukan orangtua adalah *clumsiness*, tanyakan bagaimana anak dalam melakukan kegiatan sehari-hari seperti makan, menulis, mewarnai, menggambar, merapikan buku, lempar-tangkap bola, menari dan kegiatan lain yang memerlukan kegiatan motorik yang terkoordinasi. Tanyakan juga untuk memastikan apakah gangguan motor yang terjadi merupakan keterlambatan, bukan suatu kemunduran/regresi.<sup>6</sup>

Setelah itu tanyakan riwayat kehamilan dan perinatal, apakah anak termasuk bayi risiko tinggi. Riwayat penyakit dahulu yang dapat menyebabkan keterlambatan seperti ensefalitis, ensefalopati, meningitis dan perdarahan intrakranial juga penting. Riwayat keterlambatan perkembangan motor dalam keluarga juga perlu ditanyakan. Pola asuh di rumah sangat penting, apakah anak terlalu sering digendong, jarang diberi kesempatan untuk bergerak.<sup>6</sup> Saat ini di pasaran banyak dijual berbagai macam kursi dorong (*stroller*), kursi makan maupun kursi untuk bayi yang penggunaannya kerap berlebihan sehingga bayi jarang diberikan kesempatan untuk bergerak. Pemakaian *baby-walker* juga kerap menyebabkan anak mengalami keterlambatan terutama kemampuan duduk dan berdiri. Hal ini disebabkan anak tidak mendapat kesempatan untuk belajar duduk sebagai dasar untuk perkembangan tahap selanjutnya yaitu berdiri dan berjalan. Anak dengan pemakaian *baby-walker* kerap ditemkan pola jalan berjajit.

Tanyakan juga jenis permainan apa yang diberikan pada anak, apakah sesuai umur dan bagaimana cara orangtua/pengasuh memberikan stimulasi. Demikian juga ditanyakan apakah anak diberikan kesempatan yang cukup untuk melakukan aktifitas motor seperti berlari, memanjat, melompat, bersepeda, main bola.

## 2. Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan fisis terbagi menjadi 3 bagian yang saling berkaitan.

### a. Pemeriksaan fisis umum

Pada pemeriksaan ini dilihat keadaan umum anak, status gizi, adakah pucat atau sianosis (yang mengarah ke penyakit jantung bawaan (PJB) sianotik). Wajah diamati untuk melihat dismorfik yang mengarah kepada sindrom tertentu seperti sindrom Down, Cri du Chat, hipotiroid, Cornelia de Lange, Holoprosensefali dll yang berisiko mengalami keterlambatan perkembangan.

Pemeriksaan kepala meliputi lingkaran kepala untuk melihat adakah mikrosefali/makrosefali, perabaan ubun-ubun besar (UUB) dan sutura untuk melihat penutupan UUB yang terlalu cepat atau sutura yang melebar yang mengarah ke atrofi otak. Pemeriksaan bentuk kepala, adakah tanda-tanda hidrocefalus, sindrom Dandy Walker (oksiput yang prominen) atau brakisefali (oksiput yang datar) yang merupakan tanda dari bayi hipotonia. Kulit perlu dilihat untuk mengetahui adakah sindrom neurokutan seperti hemangioma (*port wine stain*) di satu sisi wajah (mengikuti distribusi nervus trigeminus) yang mengarah ke sindrom Sturge Weber, bercak hipopigmentasi, hiperpigmentasi (*café au-lait*) yang mengarah ke neurofibromatosis.<sup>7</sup>

Pemeriksaan mata dan telinga untuk melihat apakah fungsi organ sensoris yang penting dalam perkembangan anak normal atau tidak. Dilihat secara kasar adakah katarak, gangguan visus dengan melihat kemampuan fiksasi cahaya dan obyek sesuai usia, adakah strabismus atau nistagmus. Pemeriksaan kemampuan dengar dengan melihat reaksi bayi terhadap suara keras, kemampuan mengikuti sumber suara sesuai usia, reaksi ketika dipanggil nama dan ajakan bicara.<sup>7</sup>

Pemeriksaan jantung untuk menilai adakah tanda kearah PJB terutama PJB sianotik yang kerap mengakibatkan keterlambatan perkembangan. Pemeriksaan paru terutama untuk melihat adakah *bell-shape chest* pada *spinal muscular atrophy*. Pemeriksaan abdomen untuk melihat adakah hepatosplenomegali yang dapat dijumpai pada infeksi kongenital. Pemeriksaan ekstremitas untuk melihat adakah kelainan bentuk kaki seperti *Congenital Talipes Equino Varus/CTEV/Clubfoot* yaitu bentuk kaki yang menekuk ke atas dan terpuntir ke arah dalam.

### b. Pemeriksaan neurologi

Pemeriksaan neurologi yang penting adalah pemeriksaan tonus otot, kekuatan motorik, refleks fisiologis, refleks Babinski, refleks primitif, refleks postural, klonus dan cara berjalan (*gait*)

Tonus otot dapat dinilai pertama kali dari observasi saat bayi berbaring, adakah *frog leg position* dimana keempat ekstremitas menempel pada alas periksa dan tidak tampak gerakan fleksi-ekstensi tungkai melawan gravitasi. Bayi dengan tonus otot normal akan terlihat aktif bergerak, fleksi-ekstensi ekstremitas secara aktif melawan gravitasi. Tonus otot anak kurang dari 2 tahun diperiksa dengan melakukan pemeriksaan: (1) respons tarikan untuk menilai tonus otot leher apakah masih terdapat *head lag* atau tidak, (2) suspensi vertikal (anak dipegang pada kedua ketiak dan diangkat) dilihat apakah bahu tetap terangkat, kepala tegak, anak dapat mempertahankan posisi kepala, dan punggung dalam 1 garis lurus serta dilihat apakah tungkai bawah terangkat dalam posisi fleksi. Anak disebut hipotonia jika kepala dan bahu terkulai, tungkai bawah terkulai lemas seperti kita memegang boneka kain. Hipertonia dirunjukkan dengan posisi tungkai bawah yang kaku bahkan dalam posisi menyilang (*scissor's sign*), (3) suspensi horizontal, anak dipegang di dada dan diangkat pada posisi horizontal, disebut normal jika kepala tegak, ekstremitas terangkat melawan gravitasi, disebut hipotonia jika kepala dan 4 ekstremitas terkulai lemas membentuk huruf U, hipertonia jika keempat ekstremitas tampak kaku ke bawah<sup>8</sup>

Tonus anak di atas 2 tahun diperiksa dengan mengangkat ekstremitas keatas dan dijatuhkan, dinilai apakah terdapat usaha untuk melawan gravitasi. Sendi-sendi ekstremitas dan sendi panggul digoyang dan digerakkan dalam keadaan pasien tenang, serta dinilai adakah tahanan. Dilakukan fleksi, ekstensi, pronasi dan supinasi pada sendi-sendi, maka dapat diketahui adanya spastisitas atau rigiditas, tonus otot meninggi atau menurun. Pergerakan terbatas juga dapat disebabkan kontraktur pada sendi. Pemeriksaan tonus memerlukan banyak latihan untuk merasakan apakah tonus otot normal, menurun atau meningkat. Pada saat pemeriksaan sendi terutama sendi panggul, lutut dan pergelangan kaki dinilai adakah *joint laxity* yaitu fleksibilitas sendi yang berlebihan sehingga posisi anak kurang mantap pada saat berdiri maupun berjalan.<sup>9</sup>

Kekuatan motor pada bayi dan balita tidak dapat ditentukan secara rinci seperti pada anak usia sekolah. Penilaian diperoleh dengan cara observasi, dilihat apakah keempat ekstremitas bergerak aktif, adakah asimetri pada gerakan, anak lebih banyak menggunakan satu tangan pada saat meraih dan menggenggam benda (*hand-preference*). *Hand-preference* yang timbul sebelum usia 2 tahun menunjukkan gejala hemiparesis.

Jika anak sudah dapat berjalan perhatikan cara berjalan (*gait*), apakah satu sisi ekstremitas diseret (pada hemiparesis), pola jalan yang kaku (*spastic gait*), mudah jatuh ketika berjalan/berlari. Saat berjalan dilihat adakah kelainan bentuk kaki yang dapat mengganggu proses berdiri dan berjalan seperti: (1) Telapak kaki datar atau *flat foot*, (2) Bentuk kaki *toeing-in* yaitu bentuk telapak

kaki yang terpuntir ke arah dalam, paha dan betis yang terpuntir ke arah depan dan sebelah dalam. Untuk menilai keseimbangan pada waktu bermain dilihat juga adakah tremor, dismetri, badan miring pada waktu duduk dan gangguan koordinasi.<sup>9</sup>

Pemeriksaan refleks fisiologis (trisept, bisept, brakioradialis, patella, achilles), refleks patologis Babinski dan klonus merupakan pemeriksaan neurologis yang penting untuk menentukan apakah keterlambatan motorik merupakan hal yang patologis disebabkan oleh lesi *upper motor neuron/UMN* atau *lower motor neuron/LMN*. Refleks Babinski disebut abnormal jika masih ditemukan diatas usia 18 bulan. Pemeriksaan refleks primitif dan postural juga dilakukan untuk menilai apakah refleks-refleks tersebut menetap atau terlambat muncul.<sup>8</sup>

### c. Pemeriksaan perkembangan

Pemeriksaan perkembangan bertujuan mengkonfirmasi perkembangan motor dari anamnesis. Pemeriksaan evaluasi motor dapat dilakukan di meja periksa atau di lantai yang berkarpet.

Pada usia 3 bulan seorang anak seharusnya sudah bisa mengangkat kepala pada posisi tengkurap. Pada usia 4 bulan, bayi telah dapat tengkurap dan menahan kepala pada posisi duduk. Bayi dapat mengangkat dada tinggi ketika tengkurap pada usia 5-6 bulan. Saat usia 6 bulan bayi dapat didudukkan dan mempertahankan posisi duduk dengan menumpukan tangan ke depan, serta mulai merayap dan berguling. Anak telah dapat duduk tanpa ditumpu pada usia 8-9 bulan sedangkan anak dapat duduk sendiri tanpa dibantu pada usia 10 bulan.

Amati bagaimana anak bergerak, apakah merayap, merangkak atau mengesot. Merayap pada bayi yang sudah besar atau gerakan mengesot merupakan tanda dari hipotonia otot batang tubuh (merayap) dan dan otot panggul (mengesot). Pola duduk di lantai dengan lutut dan betis menekuk kearah luar seperti huruf W perlu diwaspadai karena menyebabkan anak sulit untuk berdiri. Perhatikan cara anak menarik badan ke posisi berdiri dari posisi duduk, apakah masih memerlukan bantuan atau sudah dapat berdiri tanpa berpegangan. Pada saat anak berjalan atau berlari, perhatikan cara berjalan, kemampuan mengatur kecepatan, apakah anak mudah jatuh, tersandung atau “keserimpet”. Apakah anak dapat melompat, naik-turun tangga, berjalan mundur dengan baik.<sup>8,9</sup>

Penilaian motori halus dilakukan sesuai usia, dilihat dengan mengobservasi bagaimana kemampuan bayi atau anak dalam memanipulasi benda. Mulai dari kemampuan meraih, memegang dengan telapak tangan (*palmar grasp*), *pincer grasp*, melempar, membenturkan benda ataupun kemampuan motor halus yang

lebih kompleks seperti mencoret, menggambar, mewarnai, menulis maupun aktifitas sehari-hari.<sup>8,9</sup>

### 3. Pemeriksaan penunjang

Jika jelas terdapat keterlambatan motor, maka ditentukan apakah disebabkan lesi UMN, LMN atau tidak terdapat defisit neurologi. Berikut ini beberapa tips hal yang dapat dijadikan pegangan :

- a. Jika pada pemeriksaan fisik ditemukan kelainan postur, kelainan tonus (hipertoni/hipotoni), peningkatan refleks fisiologis, refleks primitif yang menetap, refleks postural tidak muncul, terdapat refleks patologis Babinski maka diagnosis adalah Palsi serebral. Pilihan pemeriksaan penunjang adalah MRI kepala atau CT-scan kepala. Pemeriksaan lain seperti EEG, pemeriksaan penglihatan dan pendengaran sesuai indikasi.
- b. Jika diagnosis adalah *Global developmental delayed*, maka pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah skrining penglihatan dan pendengaran, pemeriksaan metabolik/skrining hipotiroid bila tidak ada skrining neonatus universal, jika terdapat defisit neurologi dilakukan MRI kepala/CT scan. Pemeriksaan sitogenetik, metabolik, EEG jika ada indikasi.
- c. Jika ditemukan tanda dan gejala lesi LMN yaitu hipotonia, penurunan/hilangnya refleks fisiologis, tidak ditemukan refleks patologis, terdapat fasikulasi lidah, tremor, hipotrofi/atrofi otot maka dilakukan pemeriksaan elektromiografi (EMG) dan analisis DNA pada penyakit *Spinal Muscular Atrophy*.
- d. Jika tidak ditemukan defisit neurologis maka keterlambatan motor dapat disebabkan oleh kurangnya stimulasi. Pada kasus ini tidak diperlukan pemeriksaan penunjang.
- e. Jika tidak ditemukan defisit neurologis tetapi ditemukan kelainan bentuk kaki, maka penyebabnya adalah kelainan bentuk kaki yang tidak memerlukan pemeriksaan penunjang lebih lanjut.

## Kelainan perkembangan yang kerap ditemukan

### 1. Palsi serebral

Definisi Palsi serebral (PS) adalah gangguan fungsi motor dan postur akibat lesi anatomi otak yang bersifat statis non-progresif pada saat perkembangan otak, sehingga mengakibatkan perubahan tonus dan kelemahan otot, gerakan involunter, ataksia atau kombinasi abnormalitas tersebut. Gangguan perkembangan tersebut terjadi pada masa pranatal, perinatal maupun postnatal yang menyebabkan kelainan perkembangan otak. Meskipun lesi di otak bersifat

statis, manifestasi klinis dapat berubah seiring pertambahan usia disebabkan oleh plastisitas otak.<sup>10,11</sup>

Palsi serebral berbeda dengan *global developmental delay (GDD)* atau keterlambatan perkembangan menyeluruh. *Global developmental delay* adalah keterlambatan yang bermakna pada 2 atau lebih ranah perkembangan (motorik kasar/halus, kognitif, bicara/bahasa, personal/sosial dan aktivitas harian), keterlambatan tersebut terjadi dengan kualitas yang sama. Sedangkan pada PS keterlambatan yang dominan adalah ranah motor, walaupun terdapat keterlambatan ranah lain seperti bicara atau kognitif, keterlambatan tersebut sebagai masalah yang menyertai (komorbiditas). Diagnosis PS ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis adanya keterlambatan motor, defisit neurologi yang bersifat statis/non-progresif dan ditemukannya kelainan postur, tanda-tanda lesi *upper motor neuron* seperti peningkatan tonus otot (spastisitas, distonia) atau koreoatetosis, peningkatan refleks fisiologis, refleks primitif yang menetap, refleks postural yang lambat atau tidak muncul dan refleks Babinski positif.<sup>10</sup>

Komorbiditas yang kerap menyertai adalah retardasi mental dan epilepsi dengan keparahan yang sama beratnya dengan masalah motorik. Data menunjukkan jika ditemukan kelainan pada pencitraan, maka ditemukan satu atau lebih kondisi lain yang menyertai. Kondisi tersebut antara lain: retardasi mental (52-60 %), epilepsi (45-50 %), keterlambatan/gangguan bicara dan bahasa (38 %) yang berkaitan dengan retardasi mental, gangguan penglihatan (28 %), gangguan pendengaran (12 %), serta masalah belajar, perilaku, dan *attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*.<sup>10</sup>

Komplikasi yang dapat terjadi adalah gangguan persepsi raba dan nyeri, kesulitan makan karena problem oromotor, gizi buruk karena kesulitan makan, refluks gastroesofageal, obstipasi, aspirasi pneumonia, osteoporosis, spastis dan kontraktur serta inkontinensia urin.<sup>10</sup>

Tata laksana memerlukan tim terpadu terdiri dari dokter anak, dokter saraf anak, dokter rehabilitasi medik, dokter ortopedi, fisioterapis dan terapis wicara. Fisioterapi diperlukan untuk merehabilitasi kemampuan motor dan mencegah kontraktur. Terapi wicara diperlukan untuk obat-obatan seperti injeksi botulinum toksin, lioresal, tizanidin, diazepam diberikan untuk mengurangi spastisitas. Suplementasi kalsium diperlukan untuk mencegah osteoporosis. Alat bantu kerap diberikan untuk membantu mobilitas anak dengan PS. Tindakan bedah diperlukan jika terdapat kontraktur atau dislokasi sendi panggul.<sup>12</sup>

## 2. Global developmental delayed

Definisi *Global developmental delayed (GDD)* adalah keterlambatan bermakna



pada dua atau lebih ranah perkembangan (motor kasar/halus, kognitif, bicara/bahasa, personal sosial, aktifitas kehidupan sehari-hari). Umumnya jika terdapat keterlambatan pada dua ranah, maka ada keterlambatan pada semua ranah. Angka kejadian GDD berkisar 1-3% pada anak berusia kurang dari 1-5 tahun.<sup>13</sup>

*Global developmental delayed* bukan sinonim dari retardasi mental atau disabilitas intelektual (DI) Sesuai namanya, pada GDD terjadi suatu keterlambatan tercapainya kemampuan tertentu, sedangkan DI mengacu pada IQ atau kemampuan kognitif. Anak yang mengalami GDD belum tentu secara kognitif termasuk dalam rentang DI, contohnya pada deprivasi lingkungan. Istilah GDD hanya digunakan pada usia kurang dari 5 tahun. Setelah usia tersebut bila masih ada keterlambatan anak perlu mendapatkan penilaian IQ secara formal. Pada pemeriksaan fisik sebagian besar menunjukkan hipotonia otot.<sup>13</sup>

Etiologi GDD beragam, sebagian besar kasus tidak memerlukan tatalaksana khusus. Ditemukannya etiologi tertentu berdampak pada prognosis, tata laksana kondisi penyerta, konseling, risiko rekurensi dan kemungkinan pencegahan pada anak berikutnya. Etiologi dapat berupa kelainan metabolik, genetik, hipotiroid, keracunan Pb atau malformasi otak.

Komorbidity yang dapat menyertai GDD adalah gangguan pendengaran, penglihatan, epilepsi, autisme, gangguan bahasa dan perilaku. Tata laksana terapi tergantung dari domain perkembangan yang terganggu, diberikan fisioterapi untuk merehabilitasi keterlambatan motor kasar, terapi okupasi untuk gangguan motor halus, terapi sensori integrasi untuk melatih koordinasi dan keseimbangan dan terapi wicara untuk membantu perkembangan bicara/bahasa. Pada anak-anak dengan GDD satu persatu keterlambatan perkembangan tersebut akan tercapai. Kemampuan kognitif perlu dinilai jika anak sudah berusia 5 tahun.<sup>13</sup>

### 3. Kelainan bentuk kaki dan *joint laxity*

Keterlambatan motor yang terjadi sebagian besar pada tahap perkembangan berdiri dan berjalan. Tahap perkembangan lain seperti mengangkat kepala, tengkurap bolak-balik, berguling, duduk normal. Kerap ditemukan adanya *joint laxity* (fleksibilitas sendi yang berlebihan), yang sering ditemukan adalah di pergelangan kaki (*ankle*) yang menyulitkan anak untuk berdiri lepas dengan posisi yang stabil. Jika anak belum dapat berdiri dengan stabil tentu akan sulit mengembangkan kemampuan berjalan.

Pada anak dengan kelainan bentuk kaki yaitu : (1) telapak kaki datar (*flat foot*) (2) bentuk kaki *Toeing-in/toeing-out* yaitu bentuk telapak kaki yang

terpuntir ke arah dalam atau luar, paha dan betis yang terpuntir ke arah depan dan sebelah dalam, akan mengalami kesulitan dalam berjalan. Anak mudah jatuh, tersandung atau “kесerimpet”.<sup>14</sup>

Kompikasi terjadi jika kelainan tidak dikoreksi yaitu berupa kelainan postur tubuh, nyeri di daerah lutut maupun pergelangan kaki.

Kelainan bentuk kaki dapat ditunggu sampai anak berusia 3 tahun yang sebagian besar akan terkoreksi setelah usia tersebut. Tetapi jika kelainan tersebut menyebabkan keterlambatan motorik yang bermakna maka diperlukan rujukan ke dokter rehabilitasi medik untuk tatalaksana lebih lanjut berupa pemakaian sepatu khusus jika diperlukan dan fisioterapi. Pada kasus CTEV diperlukan rujukan ke dokter ortopedi.

#### **4. Spinal muscular atrophy (SMA)**

*Spinal muscular atrophy* (SMA) adalah gangguan neuromuskular (lesi LMN) yang kerap ditemukan sebagai penyebab keterlambatan motor pada bayi dan balita. *Spinal muscular atrophy* terbagi 3 tipe yaitu ; (1) SMA tipe 1 adalah bentuk yang paling berat dan muncul sebelum usia 6 bulan, (2) SMA tipe 2 timbul usia 6 sampai 18 bulan, (3) SMA tipe 3 timbul usia diatas 18 bulan. Etiologi adalah kelainan tidak adanya ekson 7 dan 8 pada gen SMN1 (*survival motor neuron*) yang berlokasi di 5q12.2-q 13.3.<sup>15</sup>

Manifestasi klinis SMA tipe 1 adalah yang terberat, gejala dapat dirasakan oleh ibu pada saat hamil yaitu kurangnya gerakan janin, bayi tampak sangat *floppy* (hipotonia) yang timbul sebelum usia 6 bulan, terdapat kelemahan otot-otot dinding dada serta klinis bentuk dada seperti bel (*bell shape chest*), kematian sebagian besar sebelum usia 1 tahun karena gagal napas dan pneumonia. Anak dengan SMA tipe 2 mempunyai kemampuan untuk duduk tetapi tidak dapat berdiri dan mobilitas dibantu dengan kursi roda. Mortalitas di usia anak yang disebabkan gagal napas, akan tetapi ada yang berlanjut sampai dewasa muda. Jenis SMA tipe 3 ditandai tidak stabilnya cara berjalan (*gait*) yang disebabkan kelemahan otot proksimal tungkai bawah. Progresifitas penyakit sangat lambat, kadang tidak bertambah buruk. Kelemahan dapat berlanjut ke otot distal tungkai bawah, otot proksimal lengan, otot distal lengan yang terakhir terkena.<sup>15</sup>

Kompikasi yang dapat terjadi adalah kontraktur sendi panggul dan lutut serta skoliosis. Tatalaksana bekerjasama dengan dokter rehabilitasi medik, dapat diberikan fisioterapi untuk mempertahankan fungsi dan mencegah kontraktur, skoliosis serta disabilitas lain. Diet perlu dilakukan untuk mencegah obesitas.<sup>15</sup>

## 5. *Developmental coordination disorder (DCD)*

Dahulu kondisi ini dikenal dengan istilah dispraksia, motor learning difficulty, disfungsi perseptif-motorik, clumsy child syndrome.<sup>16</sup> Saat ini para ahli sepakat menggunakan definisi DCD sesuai kriteria diagnostik dalam Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder (DSM -V). Seorang anak disebut mengalami DCD jika akuisisi dan eksekusi keterampilan motoric yang terkoordinasi secara bermakna berada di bawah yang diharapkan untuk usia kronologis anak untuk mempelajari dan menggunakan keterampilan tersebut.<sup>17</sup> Kondisi DCD dapat berdiri sendiri namun dapat juga menjadi komorbiditas gangguan neurodevelopmental seperti ADHD, Autism dan disleksia.

Etiologi DCD tidak diketahui secara pasti dan diduga bersifat multifactorial. Faktor risiko yang telah dilaporkan berhubungan dengan DCD adalah prematuritas.<sup>18</sup> Patogenesis DCD diduga berhubungan dengan gangguan fungsi ringan di otak, yang juga dikenal dengan istilah *minor neurological dysfunction*. Gangguan tersebut bukan disebabkan kelainan struktural atau anatomis otak dan tidak cukup berat untuk menyebabkan kelainan neurologis yang nyata seperti PS, namun menyebabkan pola motorik yang *clumsy* dan kemampuan motor kompleks di bawah kemampuan anak lain seusianya.<sup>18</sup>

Anak dengan DCD menunjukkan gangguan dalam memproses informasi sensorik, termasuk informasi visual-visuospasial, taktil, vestibular dan proprioseptif.<sup>19</sup> Manifestasi klinis DCD baru kentara pada usia sekolah, ketika anak kesulitan memenuhi tuntutan akademis dan sosial jika dibandingkan dengan anak seusianya. Anak kesulitan naik tangga, mengikat tali sepatu, mengancingkan baju, menggosok gigi, sering menumpahkan minuman, menjatuhkan/memecahkan benda. Anak sering tersandung atau tersandung bila berjalan. Keluhan dari guru biasanya berupa tulisan yang buruk, cara memegang pensil yang salah, kesulitan menggunting. Gerakan anak canggung, lambat atau kurang tepat. Anak menghindari aktivitas motor yang memerlukan koordinasi seperti bersepeda, lempar-tangkap bola atau kegiatan olah raga.

Diagnosis ditegakkan dengan kriteria sesuai DSM-V. Tata laksana secara garis besar terdapat 3 pendekatan berbeda dalam intervensi untuk DCD: (1) pendekatan *task-oriented* yang memiliki fokus perbaikan keterampilan dan aktivitas motorik tertentu yang menyebabkan kesulitan bagi anak, (2) pendekatan *process-oriented* dengan fokus memperbaiki komponen-komponen serta fungsi-fungsi yang mendasari aktivitas motor, (3) fisioterapi dan terapi okupasi konvensional.<sup>20</sup>

## Simpulan

Beberapa gangguan motori yang kerap ditemukan pada anak penting untuk

diketahui. Pemahaman mengenai mekanisme perkembangan motor pada anak sangat penting untuk mengetahui patogenesis kondisi tersebut. Anamnesis dan pemeriksaan fisis-neurologi-perkembangan yang baik dan teliti diperlukan untuk menegakkan diagnosis serta keputusan untuk menentukan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Kemampuan dokter untuk deteksi dini penting agar intervensi dini dapat dilakukan.

## Daftar pustaka

1. O'Sullivan SB. Examination of motor function: motor control and motor learning. Dalam: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, penyunting. *Physical Rehabilitation*. Edisi kelima. Philadelphia: FA Davis Company; 2007. h. 233-4.
2. Handryastuti S. Keterlambatan motorik atau palsy serebral. Dalam: Puspongoro HD, Handryastuti S, Kurniati N, penyunting. *Pediatric neurology and neuroemergency in daily practice*. Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIX. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2006. h. 119-36.
3. Gerber RJ, Wilks T, Erdie-Lalena C. Developmental milestones: Motor development. *Pediatrics in Rev*. 2010;31:267-76.
4. Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatr Neurol*. 2004;31:1-8.
5. Capute AJ, Palmer FB, Shapiro BK, Wachtel RC, Ross A, Accardo PJ. Primitive reflex profile: A quantitation of primitive reflexes in infancy. *Dev Med & Child Neurol*. 1984;26:375-83.
6. Swaiman KF. General aspects of the Patients's Neurologic History. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor N, penyunting. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. Edisi Kelima. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. e1.
7. Swaiman KF, Brown LW. Neurologic examination after the newborn Period until 2 years of age. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor N, penyunting. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. Edisi Kelima. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. e33.
8. Swaiman KF. Neurologic examination of the Older Children. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor N, penyunting. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. Edisi Kelima. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. e15.
9. Swaiman KF, Brown LW. Muscular tones and gait disturbance. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor N, penyunting. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. Edisi Kelima. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. e60.
10. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;73:91-100.
11. Shapiro BK. Cerebral palsy: a reconceptualization of the spectrum. *J Pediatr*. 2004;145:S3-7.
12. Green L, Greenberg GM, Hurwitz E. Primary care of children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2003;5:467-91.
13. Soebadi A. Brain development: A natural journey with challenge along the way. Dalam: Puspongoro HD, Handryastuti S, Soebadi A, penyunting. *What,*

- Why and How in Child Neurology. Jakarta:Badan penerbit IDAI;2014.h.1-14.
14. Hoekelman RA, Chianese MJ. Chapter 183: Foot and leg problems. Diunduh dari <http://www.pediatriccare.solutions.aap.org>. Diakses pada tanggal 20 Oktober 2016.
  15. Fenichel GM. The hypotonic Infant. Clinical Pediatric Neurology A signs and symptoms Approach. Edisi kelima. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2009.h.153-76.
  16. Vaivret-Douret L. Developmental Coordination Disorders:State of Art. Clin Neuropsychol.2014;44:13-23.
  17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. Edisi kelima. Washington DC:American Psychiatric Publishing;2013.
  18. Williams J, Lee KJ, Anderson PJ. Prevalence of motor skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: A systematic review. Dev Med Child Neurol. 2009;52:232-7.
  19. Seelander J, Fidler V, Hadders-Algra M.Increased in impaired motor coordination in 6=year-old German children between 1990 and 2007.Acta Paediatr.2013;102:e44-8.
  20. Blank R, Smits-Engelsman B, Polatajko H, Wilson P. European Academy of Childhood Disability (EACD): Recommendation on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorders. Dev Med Child Neurol.2012;54:54-93.

---

---

# Tata laksana gangguan hemodinamik akibat diare pada anak

Muzal Kadim, Alberta Claudia

*Tujuan:*

1. *Membahas derajat dehidrasi pada diare berdasarkan tanda klinis*
2. *Mengenali tanda bahaya pada diare dan penanganannya*
3. *Membahas tata laksana cairan pada diare*
4. *Membahas indikasi terapi intravena pada diare*

Diare adalah perubahan konsistensi pada tinja seseorang menjadi lebih lembek atau cair yang umumnya terjadi setidaknya tiga kali dalam 24 jam dan atau terdapat peningkatan frekuensi buang air besar dari biasanya.<sup>1</sup> Walaupun demikian, perubahan pada konsistensi tinja merupakan penilaian yang lebih menandakan diare dibandingkan dengan peningkatan frekuensi defekasi, terutama pada bayi.<sup>2</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar dua miliar kasus diare di seluruh dunia tiap tahunnya dan 1,9 juta anak berusia di bawah 5 tahun (balita) menderita diare setiap tahunnya.<sup>3</sup> Pada tahun 2015, diare merupakan penyebab kematian utama yaitu mencapai 9% dari seluruh kematian anak balita di dunia. Dengan demikian, terdapat lebih dari 1400 anak meninggal setiap harinya atau lebih dari 530.000 kematian per tahun akibat diare meskipun sudah tersedia penanganan yang sederhana dan efektif.<sup>4</sup> Di negara berkembang termasuk Indonesia, diare merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas terutama pada anak usia dibawah 5 tahun.<sup>5</sup>

Meskipun angka kesakitan dan kematian diare masih tinggi, angka kematian diare mengalami penurunan lebih dari 50% yaitu dari 1,2 juta menjadi 530.000 kematian pertahunnya sejak tahun 2000 sampai dengan tahun 2015. Hal ini dikarenakan adanya perbaikan sistem untuk meningkatkan pencegahan diare dengan melakukan intervensi dasar pada perbaikan air minum, sanitasi, dan kebersihan, serta imunisasi rotavirus. Selain itu juga karena luasnya penggunaan terapi rehidrasi oral menggunakan oralit dalam penanganan dehidrasi, serta suplementasi zink untuk membantu proses penyembuhan diare.<sup>4</sup> Pada tahun 2012, penanganan diare sesuai standar di fasilitas kesehatan sebesar 36,6% dengan capaian tertinggi di Provinsi Bali dan Nusa Tenggara

Timur yang masing-masing sebesar 100%.<sup>5</sup> Berdasarkan riseksdas tahun 2013, Angka pemakaian oralit dalam mengelola diare pada penduduk Indonesia adalah 33,3 persen.<sup>7</sup>

Oralit mulai ditemukan sejak tahun 1940-an oleh Daniel Harrow di Universitas Yale dan Harold Harrison di RS Baltimore City. Larutan ini terbukti menyumbangkan peran besar dalam menurunkan angka mortalitas diare akut. Sejak saat itu larutan oralit terus berkembang hingga saat ini ditemukan larutan oralit dengan osmolaritas rendah yang sudah digunakan di seluruh dunia.<sup>6</sup>

## Penilaian derajat dehidrasi secara klinis

Kemampuan klinisi untuk dapat mengenali tanda dehidrasi secara klinis merupakan hal yang paling utama karena akan menuntun pada pemilihan terapi yang tepat. Beberapa kasus diare juga dapat menyebabkan syok hipovolemik sehingga memerlukan tata laksana emergensi yang spesifik, oleh karena itu penting juga untuk mengenali tanda syok hipovolemik di samping dehidrasi pada diare.<sup>8</sup>

Klasifikasi diare berdasarkan derajat dehidrasi menurut WHO, dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu tanpa dehidrasi (defisit cairan <3%), dehidrasi ringan-sedang (defisit cairan 3-9%) dan dehidrasi berat (defisit cairan >9%).<sup>9</sup> Pengelompokan ini berdasarkan studi yang membandingkan gejala klinis dengan perubahan berat badan sebelum dan sesudah rehidrasi, yang mana tanda dehidrasi awal tidak akan muncul hingga defisit cairan mencapai 3-4%, tanda dehidrasi mulai menjadi semakin nyata jika sudah terjadi defisit cairan sebanyak 5%, dan manifestasi klinis dehidrasi berat terlihat ketika terdapat defisit cairan 9-10%. Dengan klasifikasi ini, maka diharapkan dapat membantu pemilihan terapi pasien, yaitu apakah pasien dapat dipulangkan, atau masih memerlukan pengawasan, atau justru pasien perlu mendapat terapi yang cepat dan agresif.<sup>6</sup>

Terdapat beberapa panduan kriteria dalam menentukan derajat dehidrasi untuk menilai persentase defisit cairan tubuh yang harus digantikan. Berdasarkan panduan diare yang diterapkan di Indonesia (adaptasi dari panduan yang dikeluarkan oleh WHO), penilaian derajat dehidrasi dilakukan berdasarkan gejala klinis yang ditemukan dan dimasukkan ke dalam kelompok diare tanpa dehidrasi, diare dengan dehidrasi ringan-sedang, diare dengan dehidrasi berat.<sup>10,11</sup> Namun tampak adanya kekurangan dalam klasifikasi ini, antara lain kesulitan dalam membedakan antara kelopak mata cekung dan sangat cekung, kembalinya turgor kulit lambat dan sangat lambat. Dengan demikian, kemungkinan penilaian kondisi anak secara subjektif pada klasifikasi ini menjadi lebih besar dan reliabilitasnya menjadi berkurang.<sup>8</sup>

Perlu diketahui bahwa terdapat tanda dan gejala lain bisa dipakai dalam mendeteksi dehidrasi, antara lain kondisi umum, diuresis, peningkatan laju nadi, kekuatan nadi, pola pernapasan asidosis, air mata berkurang, fontanel cekung, mukosa kulit kering, waktu pengisian kapiler memanjang, ekstremitas teraba dingin, dan tekanan darah turun. Berdasarkan *review* sistematis didapatkan bahwa waktu pengisian kapiler, turgor kulit, dan pola napas yang abnormal merupakan pemeriksaan fisis yang paling baik dalam mendeteksi dehidrasi.<sup>2,8</sup>

**Tabel 1. Klasifikasi penilaian derajat dehidrasi berdasarkan tanda klinis oleh WHO<sup>10,11</sup>**

	Diare tanpa dehidrasi	Diare dengan dehidrasi ringan- sedang	Diare dengan dehidrasi berat
	<b>Bila terdapat dua tanda atau lebih</b>		
Kedadaan umum	Baik, sadar	Gelisah, rewel	Lesu, lunglai / tidak sadar
Mata	Tidak cekung	Cekung	Sangat cekung
Keinginan untuk minum	Normal, tidak ada rasa haus	Ingin minum terus, ada rasa haus	Malas minum
Turgor	Kembali segera	Kembali lambat	Kembali sangat lambat

Sebagian besar anak dengan diare dapat ditata laksana di layanan primer, namun kurangnya panduan untuk klinisi dalam mendeteksi anak dengan dehidrasi yang lebih berat menyebabkan tata laksana yang diberikan kurang tepat.<sup>12</sup> Oleh karena sulitnya penentuan derajat dehidrasi secara objektif dan tepat sesuai dengan defisit cairan tubuh, maka dibuatlah sebuah pendekatan klinis yang lebih sederhana oleh *National Institute for Health and Clinical Excellence /NICE guideline* tahun 2009. Pasien akan diklasifikasikan menjadi: ‘tidak ada dehidrasi’, ‘tampak klinis dehidrasi’, dan ‘tampak klinis syok’ (Tabel 2). Dengan demikian maka klinisi hanya perlu mendeteksi adanya tanda dan gejala dehidrasi secara klinis. Penyederhanaan skema ini tidak berarti semua derajat dehidrasi disamakan, namun karena mengetahui adanya kesulitan dalam penentuan derajat dehidrasi di lapangan sehingga skema disederhanakan. Semakin banyak tanda dan gejala klinis dehidrasi yang tampak, maka derajat keparahan dehidrasi yang dialami juga semakin berat.

Penilaian tanda dan gejala syok hipovolemik pada anak dengan diare merupakan sesuatu yang sangat penting karena membutuhkan tata laksana emergensi yang spesifik dengan pemberian bolus cairan intravena. Pasien dengan syok hipovolemik umumnya di samping menunjukkan manifestasi klinis spesifik syok, juga menunjukkan tanda dehidrasi. Tumpang tindih antara gejala dehidrasi dan syok sering terjadi dan seringkali menjadi sulit dibedakan, terutama karena keduanya berhubungan dengan perubahan tingkat kesadaran.



Tabel 2. Tanda dan gejala dehidrasi klinis dan syok.<sup>8,9</sup>

	Tanpa tanda klinis	Tampak klinis dehidrasi	Tampak klinis syok
<b>Gejala dan Tanda</b>	Tampak baik	Tampak tidak sehat atau memburuk *	-
	Diuresis normal	Diuresis menurun	-
	Siaga dan responsif	Responsif terganggu (iritabel, letargi) *	Penurunan tingkat kesadaran
	Warna kulit tidak berubah	Warna kulit tidak berubah	Kulit pucat atau <i>mottled</i>
	Ekstremitas hangat	Ekstremitas hangat	Ekstremitas dingin
	Mata tidak cekung	Mata cekung *	-
	Membran mukosa lembab (kecuali setelah minum)	Membran mukosa kering (kecuali untuk 'pernapasan mulut')	-
	Laju nadi normal	Takikardi *	Takikardi
	Pola pernapasan normal	Takipnea *	Takipnea
	Denyut nadi perifer normal	Denyut nadi normal	Denyut nadi melemah
	Waktu pengisian kapiler normal	Waktu pengisian kapiler normal	Waktu pengisian kapiler memanjang
	Turgor kulit normal	Turgor kulit berkurang *	-
	Tekanan darah normal	Tekanan darah normal	Hipotensi (syok dekompen-sata)
	*Tanda bahaya		

Pada dehidrasi, letargi atau iritabel umumnya lebih sering ditemukan sedangkan pada syok penurunan kesadaran akan terjadi lebih berat. Sama halnya dengan peningkatan laju nadi yang dapat terjadi pada dehidrasi maupun syok, namun pada syok peningkatan yang terjadi lebih signifikan. Pada pasien anak yang menunjukkan tanda atau gejala dehidrasi dengan tanda bahaya pada kategori 'tampak klinis dehidrasi', perlu diwaspadai adanya kemungkinan progresi menjadi syok. Dengan demikian, pasien tersebut perlu mendapat pemantauan ketat untuk menilai adanya perburukan.<sup>8</sup>

Berdasarkan sebuah meta analisis yang dilakukan tahun 2011 untuk menilai panduan gastroenteritis akut ada anak, panduan yang dikeluarkan oleh *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline* tahun 2009 merupakan panduan yang paling direkomendasikan dibanding panduan-panduan sebelumnya.<sup>9</sup>

Pada tahun 2014, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* mengklasifikasikan dehidrasi menurut derajat keparahannya menjadi tanpa atau dehidrasi minimal, dehidrasi ringan sedang, dan dehidrasi berat yang dinilai berdasarkan skala klinis dehidrasi (*clinical dehydration scale /CDS*). Skor 0 menandakan tidak ada dehidrasi, skor 1-4 menandakan dehidrasi ringan, dan skor 5-8 menandakan dehidrasi sedang-berat.<sup>2</sup>

**Tabel 3. Skala klinis dehidrasi (CDS) pada anak**

Karakteristik	0	1	2
Keadaan umum	Normal	Haus, gelisah atau letargi namun iritabel bila disentuh	Mengantuk, dingin, berkeringat ± koma
Mata	Normal	Sedikit cekung	Sangat cekung
Membran mukosa (lidah)	Lembab	Lengket	Kering
Air mata	Ada	Berkurang	Tidak ada

## Terapi cairan pada diare

Dehidrasi merupakan penyebab utama kematian pada kejadian diare dan hal ini seharusnya dapat dicegah dengan pemberian tata laksana cairan yang tepat untuk menggantikan defisit cairan dan elektrolit yang terjadi. Apabila dehidrasi sudah tampak secara klinis akibat banyak kehilangan cairan karena diare (dehidrasi primer), maka rehidrasi perlu dilakukan. Selain itu, setelah mendapat rehidrasi yang cukup, ada kemungkinan untuk terjadi dehidrasi rekuren (dehidrasi sekunder) dan tata laksana cairan yang tepat dapat mengurangi kejadian tersebut.<sup>9</sup>

Pada panduan sebelumnya yang diadaptasi dari WHO 2005, terapi cairan diberikan berdasarkan derajat keparahan dehidrasi, yang terdiri dari rencana terapi A untuk diare tanpa dehidrasi, rencana terapi B untuk diare dengan dehidrasi ringan sedang dan terapi C untuk diare dengan dehidrasi berat. Namun tata laksana mengenai syok hipovolemik akibat defisit cairan pada diare belum dijabarkan pada panduan tersebut.<sup>10,11</sup>

## Pencegahan dehidrasi

Pada anak diare tanpa dehidrasi, maka tata laksana yang diberikan ialah:<sup>8</sup>

- Teruskan ASI atau susu yang biasa diminum jika sudah tidak mengonsumsi ASI
- Berikan asupan cairan
- Hindari meminum jus buah dan minuman bersoda, terutama pada anak-anak yang lebih berisiko untuk mengalami dehidrasi
- Berikan oralit sebagai tambahan cairan terutama pada anak-anak yang lebih berisiko untuk mengalami dehidrasi.

## Tata laksana dehidrasi

Tata laksana dehidrasi meliputi dua fase: rehidrasi dan rumatan. Pada fase rehidrasi, defisit cairan diganti secara cepat (dalam 3-4 jam) dan status klinis

hidrasi dinilai. Pada fase rumatan, diberikan cairan dan kalori sesuai dengan kebutuhan rumatan.<sup>6</sup>

Terapi rehidrasi oral merupakan tata laksana utama untuk semua anak dengan diare kecuali terdapat indikasi penggunaan cairan intravena. Berdasarkan penelitian yang membandingkan terapi rehidrasi oral dan intravena, didapatkan bahwa rehidrasi oral memiliki durasi lama rawat lebih singkat dan pada terapi rehidrasi intravena memiliki risiko flebitis yang lebih tinggi.<sup>14</sup> Efikasi terapi rehidrasi oral dibandingkan dengan terapi intravena pada dehidrasi berat juga sudah dibuktikan.<sup>2,9</sup> Sebuah studi dari Iran mengevaluasi efektifitas dan keamanan terapi rehidrasi oral dibandingkan dengan terapi cairan intravena pada anak dengan dehidrasi berat.<sup>14</sup>

Walaupun sebagian besar anak dengan dehidrasi berhasil ditata laksana dengan terapi rehidrasi oral, namun pada beberapa kejadian, terapi rehidrasi cairan intravena menjadi pilihan terapi.

Indikasi penggunaan terapi rehidrasi intravena:<sup>8</sup>

- Suspek atau sudah terkonfirmasi syok
- Anak dengan tanda bahaya (Tabel 2) yang tidak menunjukkan perbaikan setelah terapi rehidrasi oral
- Muntah persisten setelah pemberian larutan oralit baik secara oral maupun NGT.

## Terapi intravena pada pasien syok hipovolemik

Seluruh anak dengan syok hipovolemik akibat dehidrasi memerlukan terapi rehidrasi intravena. Pasien dengan dehidrasi berat memiliki risiko untuk mengalami syok. Seperti dibahas sebelumnya bahwa manifestasi klinis syok dan dehidrasi seringkali tumpang tindih. Apabila terdapat keraguan dalam membedakannya, maka dianggap sebagai syok dan memerlukan terapi intravena.<sup>8</sup>

- Pada pasien dengan syok hipovolemik akibat diare maka tata laksana yang diberikan ialah bolus NaCl 0.9% (RL) 20 ml/kg.
- Jika setelah bolus belum didapati perbaikan, maka dapat diberikan kembali bolus kedua sebanyak 20 ml/kg sambil mencari kemungkinan penyebab syok selain hipovolemia, misalnya sepsis.
- Pertimbangkan untuk merujuk ke *pediatric intensive care unit* (PICU) jika anak tetap dalam kondisi syok setelah bolus kedua.
- Setelah syok teratasi setelah pemberian bolus cairan, maka dapat memulai rehidrasi dengan terapi cairan intravena dengan menambahkan 100 ml/kg sebagai pengganti defisit cairan ke dalam kebutuhan cairan rumatan dan pantau respon klinis yang terjadi.

Walaupun belum ada cara yang tepat untuk dapat mengetahui secara akurat defisit cairan dan volume cairan pengganti yang dibutuhkan, namun apabila seseorang sudah berada dalam fase syok hipovolemik, maka volume intravaskular sudah pasti menurun secara signifikan akibat kehilangan cairan. Untuk dapat mencapai fase tersebut, setidaknya anak tersebut sudah mengalami dehidrasi sebanyak minimal 10% sebelumnya, oleh karena itu anak tersebut perlu menerima 100 ml/kg cairan sebagai pengganti defisit cairan yang terjadi setelah syok teratasi.<sup>8</sup>

## Terapi intravena pada dehidrasi tanpa syok

Jika terapi rehidrasi intravena diperlukan pada anak diare dengan dehidrasi (dan anak tidak menunjukkan gejala hipernatremia), maka:<sup>8</sup>

- Gunakan cairan isotonik seperti NaCl 0,9%, ringer laktat atau NaCl 0,9% dengan glukosa 5% sebagai cairan pengganti defisit dan rumatan.
- Pada anak dengan dehidrasi tanpa syok, maka tambahkan 50 ml/kg sebagai pengganti defisit cairan ke dalam kebutuhan cairan rumatan dan pantau respon klinis yang terjadi.

Dengan pemberian terapi rehidrasi secara cepat, maka perfusi gastrointestinal akan meningkat sehingga terapi oral dapat dimulai lebih cepat. Selain itu terapi rehidrasi secara cepat juga dapat memperbaiki perfusi ginjal yang dapat berpengaruh pada keadaan asidosis dan gangguan elektrolit akibat dehidrasi. Terdapat beberapa rekomendasi dalam menetapkan laju kecepatan rehidrasi misalnya yang diterapkan oleh WHO yaitu 100 ml/kg dalam 3-6 jam, namun panduan yang dikeluarkan oleh NICE 2009 tidak menyebutkan laju optimal untuk pemberian terapi cairan rehidrasi intravena pada anak diare dengan dehidrasi.<sup>8</sup> *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* menyebutkan bahwa pada anak dengan dehidrasi berat yang memerlukan terapi intravena, dapat diberikan terapi rehidrasi intravena secara cepat yaitu NaCl 0,9% 20 ml/kg/jam selama 2-4 jam dan untuk cairan rumatan menggunakan cairan yang mengandung dekstroza.<sup>2</sup>

## Simpulan

Dehidrasi merupakan komplikasi utama yang menyumbang angka mortalitas tinggi pada diare yang seharusnya dapat dicegah dengan pemberian tata laksana cairan yang tepat. Namun, adanya kesulitan dalam menentukan derajat keparahan dehidrasi kadang menyebabkan terapi cairan yang diberikan kurang tepat. Selain itu, tanda dan gejala dehidrasi yang tumpang tindih dengan syok

hipovolemik seringkali menimbulkan kontroversi dalam penanganan terapi cairan pada diare. Oleh karena itu, penting bagi klinisi untuk dapat mewaspadai gejala dehidrasi dengan tanda bahaya karena memiliki kemungkinan untuk mengalami progresi menjadi syok. Dengan demikian, terapi emergensi spesifik sebagai penanganan syok hipovolemik juga dapat diberikan.

## Daftar pustaka

1. [Diarrhoeal disease fact sheet N°330](#)". World Health Organization. April 2013. Retrieved 9 July 2014
2. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *JPGN*. 2014;59:132-42
3. World Gastroenterology Organisation (WGO). World gastroenterology organisation global guideline: acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Milwaukee (WI): World gastroenterology Organisation (WGO); 2012
4. United Nations Children's Fund (UNICEF). Diarrhoea remains a leading killer of young children, despite the availability of a simple treatment solution. [updated 2016 Oct; cited 2016 Oct 13] Available from: <http://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>
5. Kementerian Kesehatan. Pusat Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2012. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2012.
6. Villar DG, Sautu BC, Granados A. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev*. 2012;487-95
7. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2013.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. London: RCOG Press; 2009.
9. Berg J, Berger MY. [Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal of their quality and applicability in primary care](#). *BMC Fam Pract*. 2011;12:134
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Lintas diare. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2011.
11. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4<sup>th</sup> rev. Geneva: World Health Organisation (WHO); 2005.
12. Hay AD, Heron J, Ness A; the ALSPAC study team. The [prevalence](#) of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon [Longitudinal Study of Parents and Children \(ALSPAC\)](#): a prospective [cohort study](#). *Family Practice*. 2005;22:367-7.
13. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in

- children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;3:CD004390.
14. Sharifi J, Ghavami F, Nowrouzi Z. Oral versus intravenous rehydration therapy in severe gastroenteritis. *Arch Dis Child*. 1985;60:856–60.

---

---

# Fluid management of prematur infants

Rinawati Rohsiswatmo, Natanael Nababan

Tujuan:

1. Mengerti tentang bayi prematur dan fisiologi cairan tubuh
2. Mengerti tentang komorbiditas penyakit yang menyebabkan gangguan cairan pada bayi prematur
3. Mengetahui tata laksana pemberian cairan pada bayi prematur, termasuk:
  - Metode/ cara pemberian cairan (oral, enteral, intravena)
  - Indikasi dan kontraindikasi masing-masing pilihan metode
  - Hal-hal yang harus diperhatikan pada masing-masing pilihan metode
4. Mengerti pemilihan cairan untuk bayi prematur
5. Mengetahui update penelitian terbaru mengenai pemberian cairan pada bayi prematur

Bayi prematur adalah bayi yang lahir sebelum usia gestasi 37 minggu. WHO mengklasifikasikan bayi prematur menjadi *late preterm* yaitu bayi prematur yang lahir pada usia gestasi 35-36 minggu, *moderate preterm* yaitu bayi yang lahir dengan usia gestasi 32-34 minggu, *very preterm* yaitu bayi yang lahir pada usia gestasi kurang dari 32 minggu, dan *extremely preterm* yaitu bayi prematur yang lahir kurang dari usia gestasi 28 minggu.<sup>1</sup>

Kelahiran prematur terjadi pada 9,6-12,2% kehamilan. WHO memperkirakan sekitar 15,5 juta bayi prematur lahir setiap tahun di dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia, angka kelahiran prematur masih belum jelas. Di RSCM tahun 2015 terdapat 42,7% bayi prematur, sedangkan pada semester pertama tahun 2016 angka tersebut meningkat menjadi 50,4%.<sup>3</sup>

Dalam menghadapi bayi prematur, manajemen cairan selalu menjadi tantangan dalam perawatan intensif. Cairan merupakan bagian terbesar massa tubuh manusia yang berfungsi membawa nutrisi dan metabolit esensial.<sup>4</sup> Selama perkembangan janin di dalam uterus, jumlah total cairan tubuh menurun dari 94% total berat badan di trimester pertama menjadi 78% cukup bulan. Hal ini akibat penambahan protein, mineral, dan sejumlah kecil lemak.<sup>5</sup> Bayi dengan kadar protein dan lemak yang kurang seperti bayi dengan *intra uterine growth restriction* (IUGR) mempunyai total cairan tubuh lebih banyak dibandingkan bayi normal di usia kehamilan yang sama.<sup>5</sup> Manajemen cairan yang tepat sangat penting dalam mencegah morbiditas dan mortalitas.<sup>6</sup> Perhitungan kebutuhan

cairan bayi prematur harus disesuaikan dengan kondisi klinis dan berat bayi. Asupan yang rendah dapat memengaruhi sirkulasi dan metabolisme.<sup>7</sup>

## Fisiologi Cairan Tubuh

Pengetahuan mengenai fisiologi cairan dan metabolisme elektrolit diperlukan dalam pemberian cairan dan elektrolit secara aman. Air berada di antara fetus, plasenta, dan cairan amnion. Pada usia cukup bulan, cairan tersebar sekitar 1000 mL di intraselular, 350 di intravaskular, dan selebihnya berada di ekstraselular (jumlah rerata cairan pada fetus adalah 3000 mL). Pada fase kehidupan fetus, jumlah cairan bergantung pada aliran plasenta. Rute cairan plasenta (paraselular dan transeelular) diregulasi oleh aquaporin dan dipengaruhi oleh gaya hidrostatis juga osmotik. Cairan berpindah dari sirkulasi maternal ke fetus melalui plasenta dengan jumlah perpindahan cairan sekitar 20mL/kgBB perhari.<sup>8</sup>

Pada trimester pertama, cairan amnion bersifat hipotonik terhadap plasma dan berasal dari kulit fetus yang tidak berkeratin maupun plasma maternal yang masuk melalui plasenta. Dengan bertambahnya usia gestasi, osmolalitas cairan amnion dan konsentrasi natrium menurun akibat pencampuran dari urin yang encer dan produksi paru fetus (80-95% osmolalitas plasma maternal).<sup>8</sup>

Pada neonatus, laju filtrasi glomerulus (LFG) menurun akibat menurunnya tekanan perfusi dan meningkatnya resistensi pembuluh darah. Selain itu, glomerulus pada neonatus memiliki ukuran celah lebih kecil dan belum berfungsi dengan baik. Belum maksimalnya LFG tersebut dapat mengakibatkan edema pada bayi prematur jika mendapat asupan cairan atau garam yang berlebihan.<sup>8</sup> Penggunaan kreatinin sebagai indikator LFG sering diragukan hasilnya. Kreatinin merupakan bagian fosfokreatinin yang terdapat dalam otot dan hasilnya bervariasi pada bayi baru lahir. Kreatinin direabsorpsi di tubulus proksimal renal dan tidak sensitif terhadap perubahan kecil LFG. Selain itu, serum kreatinin saat lahir merepresentasikan kreatinin maternal.<sup>9</sup>

Sistatin-C merupakan pemeriksaan lain yang lebih baik untuk menilai LFG. Sistatin-C merupakan protein dengan berat molekul rendah dan jumlahnya tidak bergantung pada massa otot. Protein ini tidak melewati plasenta. Sistatin-C difiltrasi utuh oleh glomerulus dan dimetabolisme total di tubulus. Kadar normal sistatin-C adalah 1-2 mg/L. Sistatin-C memiliki korelasi dengan bersihan inulin (*inulin clearance*) yang lebih baik dibandingkan dengan kreatinin, di samping itu protein tersebut juga tidak bergantung pada usia gestasi. Hal tersebut menjadikan sistatin-C lebih banyak dipakai untuk mengestimasi LFG dibandingkan dengan kreatinin untuk mengevaluasi fungsi renal.<sup>10</sup>



Beberapa perubahan fisiologis dan proses adaptasi pasca lahir memengaruhi metabolisme cairan dan elektrolit. Terputusnya cairan, elektrolit, dan nutrisi melalui plasenta, *insensible water loss*, dan termoregulasi menyebabkan dampak yang muncul segera setelah lahir. Adaptasi pasca kelahiran terbagi menjadi periode transisi dengan kehilangan berat badan (fase I), periode intermediet yaitu pemberian nutrisi penuh (fase II), dan periode pertumbuhan stabil dengan peningkatan berat badan teratur (fase III). Proses adaptasi juga terjadi bersamaan organ lainnya (misalnya adaptasi metabolik atau respirasi).<sup>11,12</sup> Fase I: pengaturan kompartemen cairan. Fase ini terjadi segera pasca lahir ditandai dengan penurunan *urine output* disebabkan penurunan LFG. Urin pertama bersifat hipertonik karena peningkatan konsentrasi urea, kalium, dan fosfat, tetapi natrium dan klorida tidak meningkat. Akhir dari fase transisi ditandai dengan volume urin  $< 2.0$  mL/kgBB/jam, osmolaritas urin  $>$  osmolaritas serum, *fraction natrium excretion* berkurang dari  $> 3$  menjadi  $< 1\%$ , dan berat jenis urin  $> 1,012$ . Pada bayi prematur sehat, periode transisi berlangsung selama 3-5 hari. Pada bayi *very preterm*, lama fase transisi dapat berlangsung hingga 8 hari tergantung derajat gangguan pernapasan.<sup>11,12</sup> Fase II: fase intermediet. Fase ini ditandai dengan penurunan kehilangan cairan transkutan, volume urin  $< 1-2$  mL/kgBB/jam, dan ekskresi natrium yang rendah. Bila suplementasi elektrolit tidak dimulai, akan terjadi kondisi rendahnya konsentrasi elektrolit serum. Hal ini terjadi akibat kehilangan elektrolit dan cairan dari renal. Selama fase ini, kemampuan usus untuk mencerna asupan oral meningkat. Tujuan klinis dari pemberian cairan dan elektrolit selama fase ini adalah mengganti kehilangan elektrolit tubuh, mengganti kehilangan cairan dan elektrolit aktual untuk mengatur homeostasis cairan dan elektrolit, dan meningkatkan asupan oral sampai kecukupan kalori, protein, dan cairan tercapai.<sup>11</sup> Fase III: fase stabil. Fase ini didominasi dengan peningkatan berat badan dan balans natrium positif, juga penambahan massa tubuh (15-20 gram/kgBB/hari). Epidermis neonatus mulai berkeratin dan fungsi ginjal sudah beradaptasi penuh sesuai kondisi ekstrasuterin. Tujuan klinis pemberian cairan dan elektrolit selama periode ini adalah mengganti kehilangan cairan dan elektrolit untuk menjaga homeostasis, menyediakan tambahan cairan dan elektrolit untuk memenuhi kebutuhan jaringan sesuai tingkat pertumbuhan intrauterin.

## Faktor yang memengaruhi status cairan

Secara umum, bayi sehat kehilangan 5-10% berat tubuh selama minggu pertama kehidupan, sedangkan bayi prematur kehilangan lebih banyak. Setelah lahir, terjadi kontraksi kompartemen cairan ekstrasel, diikuti natriuresis, diuresis, dan kehilangan berat badan. Bayi juga mengalami oliguria selama 24-48 jam pertama kehidupan.<sup>13</sup>

*Insensible water loss* berperan besar dalam kebutuhan cairan bayi prematur. Bayi *very preterm* mengalami kehilangan cairan yang besar karena luas permukaan tubuh yang relatif besar, ketidakmatangan kulit, dan peningkatan penguapan.<sup>6</sup>

**Tabel 1. Faktor yang memengaruhi *insensible water loss* (IWL)**

<b>Faktor yang meningkatkan IWL</b>	Prematuritas Panas <i>radiant warmer</i> Fototerapi Defek kulit: omfalokel, gastroskisis Takipea <i>Nonhumified oxygen/environment</i>
<b>Faktor yang menurunkan IWL</b>	Kulit matang Tabir surya Topikal kulit: paraffin, dll Menutup defek kulit <i>Humified oxygen/environment</i>

Sumber: Nutritional considerations in the intensive care unit<sup>4</sup>

Tabel 2. memperlihatkan bayi prematur memiliki IWL tinggi. Hal tersebut diakibatkan luas permukaan tubuh bayi prematur lebih besar dibandingkan berat badannya. *Insensible water loss* pada bayi prematur akan menurun seiring dengan bertambahnya usia dikarenakan lapisan kulit yang makin menebal.<sup>15</sup>

**Tabel 2. *Insensible water loss* (IWL) dalam mLI/kgBB/24 jam pada bayi berdasarkan usia gestasi dan berat lahirnya.**

Usia Gestasi (minggu)	Berat Lahir	<1 Hari	Hari 3	Hari 7	Hari 14	Hari 21	Hari 28
25-27	0,86	128	71	43	32	28	24
28-30	1,34	42	32	24	18	15	15
31-36	2,110	12	12	12	9	8	7
37-41	3,6	7	6	6	6	6	7

Sumber: Measurements of transepidermal water loss in newborn infants<sup>15</sup>

Tabel 3. dapat dipakai untuk bayi prematur dengan berat lahir sesuai masa kehamilan, maupun prematur IUGR. Kehilangan berat badan pada kelompok prematur sesuai masa kehamilan dan IUGR terbukti hampir sama, walaupun mendapat jumlah cairan yang sama. Dengan demikian, bayi IUGR tidak perlu mendapat cairan lebih banyak di awal kehidupannya. Mereka memang mempunyai jumlah cairan ekstraselular lebih tinggi karena komponen protein dan lemak lebih sedikit. Kelompok IUGR ini memang terlihat keriput tetapi tidak dehidrasi.<sup>5</sup>

**Tabel 3. Perubahan berat badan, jumlah cairan yang dianjurkan, estimasi *insensible water loss* (IWL) untuk bayi berat lahir 1 kg.**

Usia	Berat (g)	Asupan (mL/kg)	Urin (mL/kg)	Serum (Na mEq/L)	Estimasi IWL	Cairan setelah 24 jam	Natrium (mEq/kg)
Lahir	1000	-	-	-	50	70	0
24 jam	970	70	20	140	80	100	1
48 jam	950	100	48	140	72	120	1
72 jam	930	120	68	140	72	140	2
7 hari	980	140	60	140	50	140	2

Sumber: Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology<sup>5</sup>

Kehilangan cairan dari ruang interstisial secara cepat menghasilkan kompartemen ekstraselular yang hiperosmolar. Hal ini ditandai dengan hipernatremia, hiperglikemia, dan hiperkalemia.<sup>6</sup>

## Komorbid penyakit dengan gangguan cairan pada bayi prematur

Bayi dengan *respiratory distress syndrome* membutuhkan pemberian cairan secara tepat. Pemberian cairan berlebihan dapat menyebabkan hiponatremia dan kelebihan cairan. Hal tersebut memperburuk kondisi paru, sedangkan asupan cairan yang kurang menyebabkan hipernatremia dan dehidrasi.<sup>16</sup>

Semua bayi baru lahir mengalami diuresis pasca lahir. Awitan (*onset*) diuresis tersebut dapat mengalami sedikit keterlambatan pada bayi yang mengalami sindrom distres pernapasan.<sup>17</sup> Perubahan komposisi tubuh yang berhubungan dengan perbaikan sindrom distres pernapasan dapat dinilai dari beberapa pengukuran terhadap rongga cairan tubuh yaitu volume plasma dengan cara dilusi *evans blue*, volume ekstraselular dengan cara dilusi sukrosa atau dilusi bromida, dan total air di dalam tubuh dengan cara dilusi deuterium oksida.<sup>11</sup>

Pengurangan cairan ekstraselular dapat dilakukan dengan cara memberi asupan energi/protein secara agresif. Hal ini akan menyebabkan pergeseran cairan ekstra ke intraselular, sehingga penurunan berat badan tidak terjadi.<sup>18</sup>

Banyak klinisi menghindari pemberian cairan berlebihan pada bayi prematur dengan *patent ductus arteriosus* (PDA) dan BPD.<sup>19</sup> Namun demikian, dari *randomized controlled trials study* tidak ada yang dapat membuktikan bahwa metode ini menurunkan morbiditas dan mortalitas kedua kondisi di atas.<sup>18,19</sup> Bayi prematur yang mengalami asfiksia perinatal dapat mengalami gangguan sistem multi-organ. Bayi tersebut cenderung mengalami *acute tubular necrosis* dan oliguria yang signifikan. Di sisi lain bayi tersebut dapat mengalami cedera sistem saraf pusat (SSP) yang menyebabkan *syndrome of inappropriate antidiuretic*

*hormone secretion* (SIADH). Dibutuhkan pemantauan balans cairan yang ketat pada bayi prematur dengan komorbiditas di atas.

## Pemantauan keseimbangan cairan

Parameter paling sering digunakan untuk pengawasan keseimbangan cairan adalah berat bayi. Perubahan cepat berat bayi akan menunjukkan perubahan dalam keseimbangan cairan. Pada beberapa hari pertama kehidupan, dilakukan pengukuran harian berat badan. Pengukuran dilakukan dua kali sehari pada bayi yang mengalami gangguan keseimbangan cairan.<sup>20</sup>

Beberapa hari setelah kelahiran, nilai serum natrium juga merupakan indikator yang berguna untuk menentukan status hidrasi. Peningkatan natrium menunjukkan dehidrasi, dan penurunannya menunjukkan overhidrasi. Untuk alasan ini, maka semua bayi harus memiliki perkiraan serum natrium saat masuk ke NICU sebagai patokan. Patokan tersebut berguna untuk menentukan interpretasi setelah dilakukan pemeriksaan ulangan, apakah meningkat atau menurun.<sup>20</sup>

Untuk bayi *extremely preterm*, direkomendasikan penghitungan serum natrium setidaknya tiga kali sehari sampai bayi stabil. Penghitungan serum urea dan kreatinin tidak selalu bermanfaat pada pengawasan keseimbangan cairan. Namun, nilai kreatinin harus dihitung setiap hari untuk menilai fungsi ginjal jangka panjang (misalnya dalam 1-2 minggu). Kreatinin cenderung meningkat dalam 2-3 hari pertama setelah kelahiran, namun kemudian akan menjadi normal di akhir minggu pertama. Pengukuran *urine output* harus dikerjakan pada semua bayi sakit.<sup>20,21</sup>

Pemilihan kecepatan awal pemberian cairan berdasarkan usia kehamilan dan lingkungan fisik. Untuk bayi kurang dari 1000 gram, secara umum dapat dimulai dengan memberikan cairan 100mL/kg/hari. Bayi dengan berat lahir sangat rendah yang dirawat pada *radiant warmer bed* harus diberi selimut plastik tipis.<sup>21-23</sup> Selama minggu pertama kehidupan, kelembaban relatif pada inkubator harus dijaga minimal 75% untuk bayi kurang dari 1000 gram dan selanjutnya dikurangi menjadi 50%. Pengaturan kelembaban berdasarkan kadar natrium bayi. Natrium dan kalium tidak diberikan pada bayi dengan berat badan lahir sangat rendah yang mengalami sindrom distres pernapasan sampai dengan dimulainya diuresis. Laju pemberian glukosa harus dipastikan cukup yaitu 4-6mg/kg/menit. Pemberian nutrisi parenteral dimulai secepatnya untuk mengurangi penurunan berat badan pasca natal dan menyediakan kalsium tambahan.<sup>20,21</sup> Pemantauan nilai kimiawi serum dilakukan minimal setiap 12 jam pada bayi *extremely preterm* selama beberapa hari kehidupan pertama pengaturan pemberian cairan/elektrolit sesuai dengan yang dibutuhkan.<sup>20,21</sup>

Untuk bayi *very preterm*, *urine output* dapat diawasi menggunakan kantong urin atau menghitung berat popok. *Urine output* harus diperiksa setiap 6-8 jam dengan tujuan mendapatkan *urine output* minimal 0,5 mL/kgBB/jam, tetapi lebih disarankan bila mendekati 1 mL/kgBB/jam. Nilai ini akan sangat berbeda pada bayi dengan asfiksia berat atau yang mengalami gangguan ginjal.<sup>20,21</sup>

**Tabel 4. Rekomendasi Cairan untuk Bayi Prematur pada Fase Transisi.**

Fase Transisi (Hari ke 3-5)					
Berat (gram)	Penurunan Berat Badan	Air (mL/kg/hari)	Na <sup>+</sup> (meq/kg/hari)	Cl <sup>-</sup> (meq/kg/hari)	K <sup>+</sup> (meq/kg/hari)
<1000	10%	90-140	0-1	0-1	0
1001-1500	8-10%	80-120	0-1	0-1	0-1
1501-2000	6-8%	70-100	0-1	0-1	0-1
>2000	6-8%	60-80	0-1	0-1	0-1

Sumber: Guidelines on pediatric parenteral nutrition.<sup>22</sup>

Akhir fase transisi ditandai dengan penurunan produksi urin ( $\sim 1\text{mL/kg/jam}$ ), peningkatan berat jenis urin ( $> 1.012$ ). dan penurunan  $\text{Fe}_{\text{Na}^+}$ .

**Tabel 5. Rekomendasi Cairan untuk Bayi Prematur pada Fase Stabilisasi.**

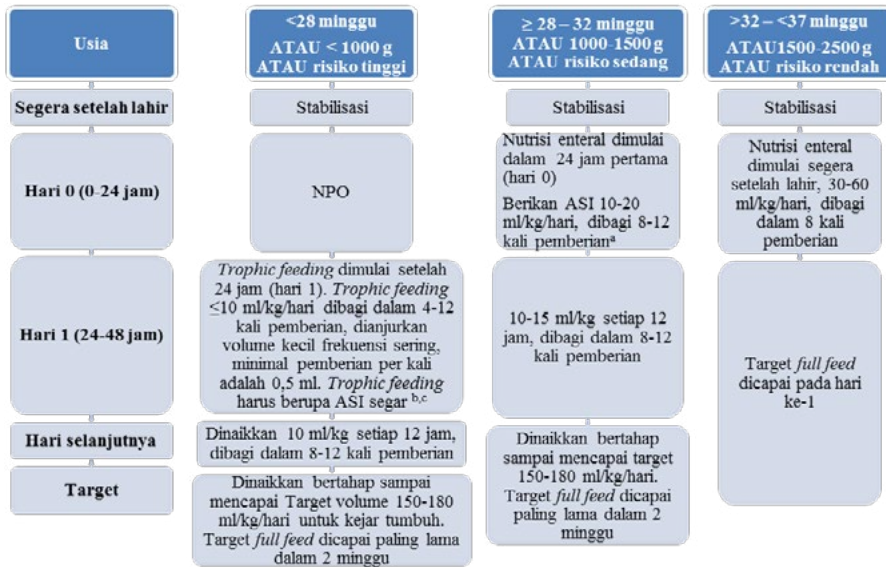
Fase Stabilisasi (Hari ke 5-14)					
Berat (gram)	Penurunan Berat Badan	Air (mL/kg/hari)	Na <sup>+</sup> (meq/kg/hari)	Cl <sup>-</sup> (meq/kg/hari)	K <sup>+</sup> (meq/kg/hari)
<1000	0%	80-120	2-3	2-3	1-2
1001-1500	0%	80-120	2-3	2-3	1-2
1501-2000	0%	80-120	2-3	2-3	1-2
>2000	0%	80-120	2-3	2-3	1-2

Sumber: Guidelines on pediatric parenteral nutrition.<sup>22</sup>

## Tata laksana pemberian cairan pada bayi prematur

Asupan nutrisi pada bayi prematur dapat berupa nutrisi enteral, parenteral, atau keduanya. Nutrisi enteral dan parenteral dimulai pada waktu yang berbeda berdasarkan usia gestasi, berat lahir, dan kondisi medis lainnya (Gambar 1). Pada umumnya dukungan nutrisi untuk bayi prematur diberikan setelah bayi dalam kondisi stabil. Keadaan stabil pada bayi prematur dinilai dengan menggunakan indikator STABLE (Gambar 2) dan perlu diusahakan tercapai dalam waktu 1 jam.<sup>23</sup>

Metode pemberian cairan pada bayi prematur dapat melalui berbagai cara pemberian. Pemberian nutrisi yang adekuat merangsang pertumbuhan mukosa sel epitel, sekresi *growth factor* lokal, hormon saluran cerna lainnya, dan



Gambar 1. Alur pemberian nutrisi enteral dan parenteral pada bayi prematur

Sumber: Panduan berbasis bukti: Asuhan nutrisi untuk bayi prematur<sup>23</sup>

<b>Sugar Level</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Target gula darah adalah 50-110 mg/dL (2.8-6.0 mmol/L)</li> <li>• Skrining gula darah dilakukan sebelum usia 1 jam terutama pada bayi berisiko (kecil masa kehamilan/KMK, prematur, bayi sakit, Ibu DM)</li> </ul>
<b>Temperature</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Target suhu tubuh adalah 36.5-37.5 C (aksila)</li> <li>• Khusus untuk bayi &lt;1500 g, gunakan pembungkus plastik transparan</li> </ul>
<b>Airway</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Target SpO2 88-92% dan tidak ada peningkatan usaha napas</li> <li>• Gunakan CPAP/intubasi (jika perlu)</li> </ul>
<b>Blood pressure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pastikan sirkulasi baik (frekuensi nadi 120-160x/menit, capillary refill time &lt;2 detik, pulsasi radialis kuat) dan ukur tekanan darah jika diperlukan (MAP: usia gestasi ±5 mmHg)</li> </ul>
<b>Laboratory Work</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darah perifer lengkap, analisis gas darah, septic work up (jika perlu)</li> </ul>
<b>Emotional Support</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jelaskan kondisi bayi dan tata laksana yang dilakukan kepada orang tua, beri dukungan emosi jika perlu</li> </ul>

Gambar 2 Kriteria STABLE

Sumber: Panduan berbasis bukti: Asuhan nutrisi untuk bayi prematur<sup>23</sup>

aktivasi jalur persarafan saluran cerna.<sup>24</sup> Pemberian nutrisi enteral ditunda pada kondisi asfiksia neonatorum berat yang ditandai dengan asidosis metabolik, peningkatan laktat dan keterlibatan multiorgan. Selain itu, pemberian nutrisi enteral juga ditunda pada PDA signifikan yang membutuhkan terapi indometasin atau ibuprofen dan instabilitas hemodinamik yang memerlukan pemberian inotropik.<sup>25,26</sup>

Pemberian nutrisi parenteral sebaiknya dimulai segera setelah bayi stabil.<sup>27</sup> Selain itu pemberian nutrisi parenteral perlu dipertimbangkan bagi bayi yang tidak dapat menerima nutrisi enteral lebih dari 3-5 hari, atau hanya dapat menerima kurang dari 50% total kebutuhan energi harian selama 7 hari kehidupan.<sup>28</sup> Kondisi malformasi gastrointestinal, misalnya omfalokel, gastroskisis, atresia intestinal, volvulus, penyakit *Hirschprung*, dan *necrotizing enterocolitis* (NEC), merupakan penyakit utama di NICU yang membutuhkan dukungan nutrisi parenteral.<sup>29</sup>

**Tabel 6. Panduan Pemberian Nutrisi Parenteral di RSCM**

Hari	Cairan (mL/kg)	GIR (mg/kg/menit)	Protein (g/kg)	Lipid (g/kg)	
Berat Lahir <1000 gram ATAU Usia Gestasi <28 minggu					
0	100	6-8	2,5	<700 gram	700-999 gram
1	110	7-8	3,5	1,0	1,0
2	130	8-9	4	1,5	2,0
3	140	9-10	4	2,0	2,5
4	150	10-11	4	2,5	3,0
5	160	11-12	4	3,0	3,0
Berat Lahir 1000-1499 gram atau Usia Gestasi 28-32 minggu					
0	80	6-8	2,5	1,0	
1	100	7-8	3	2,0	
2	120	8-9	3,5	3,0	
3	140	9-10	4	3,0	
4	150	10-11	4	3,0	
5	150	11-12	4	3,0	
Berat Lahir 1500-2499 gram ATAU Usia Gestasi 33-<37 minggu					
0	60	4-6	0	0	
1	80	6-8	1,5	1,0	
2	100	8-9	2,5	2,0	
3	120	9-10	3,0	3,0	
4	140	10-11	3,0	3,0	
5	150	11-12	3,0	3,0	
Berat Lahir ≥2500 gram ATAU Usia Gestasi 37-42 minggu					
0	60	4-6	0	0	
1	80	6-8	0	0	
2	100	8-9	1,0	1,0	
3	120	9-10	2,0	2,0	
4	140	10-11	3,0	3,0	
5	150	11-12	3,0	3,0	

**Kebutuhan cairan disesuaikan dengan status hidrasi dan balans diuresis.**

Kebutuhan cairan mengikuti usia gestasi.

Sumber: Panduan berbasis bukti: Asuhan nutrisi untuk bayi prematur<sup>23</sup>

Pemberian nutrisi parenteral sejak hari pertama kehidupan telah dibuktikan dapat ditoleransi baik oleh bayi prematur. Pendekatan ini

meningkatkan balans nitrogen positif dan mengoptimalkan pertumbuhan.<sup>30</sup> Pada beberapa institusi, cairan dimulai dari 80 mL/kgBB/hari dan ditingkatkan sesuai keadaan klinis bayi prematur tersebut. Hal ini untuk mengatasi kehilangan cairan lewat urin sebanyak 30-60 mL/kgBB/hari ditambah IWL pada kelembaban udara 70%. Cairan ini harus bebas dari elektrolit sampai terjadinya diuresis pasca lahir pertama.<sup>31</sup> Perubahan total asupan cairan harus dievaluasi ulang setiap hari. Selain itu, perlu dilakukan pemantauan berat badan serial, tanda vital, *urine output*, kadar elektrolit, urea, kreatinin, dan nilai hematokrit.<sup>32</sup> Dehidrasi sedang (10%) sampai berat (15%) dikoreksi secara bertahap dalam 24 jam. Pada bayi dengan syok, cairan normal salin 10-20 mL/kgBB diberikan segera dalam 1-2 jam diikuti koreksi sebagian dalam 8 jam. Kekurangan cairan sisanya diberikan dalam 16 jam.<sup>7</sup>

Tujuan perawatan bayi prematur sakit kritis adalah memfasilitasi kontraksi rongga cairan ekstraselular secara fisiologis. Konsentrasi glukosa bergantung pada pemilihan kecepatan pemberian cairan. Pemberian Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup> perlu dibatasi sampai diuresis berjalan dengan baik. Kalsium ditambahkan secara rutin ke dalam cairan intravena pada hari pertama kehidupan.

## Simpulan

Pengetahuan mengenai fisiologi cairan dan elektrolit pada bayi prematur merupakan aspek penting dalam manajemen cairan dan elektrolit. Pemberian cairan dengan cara dan jumlah yang tepat dapat memberikan luaran yang baik terutama dalam pertumbuhan dan mencegah luaran *neurodevelopmental* yang buruk. Bayi premature, terutama bayi sangat premature, membutuhkan pemantauan cairan ketat. Bayi sangat prematur dapat menerima nutrisi parenteral terlebih dahulu dan dilanjutkan dengan nutrisi enteral ketika sudah stabil.

## Daftar pustaka

1. WHO. Optimal feeding of low-birth-weight infants: technical review. Switzerland: WHO Press; 2006.
2. WHO. Preterm Birth. Didapat dari:
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en> (diakses pada 15 September 2016).
4. RSCM. Data Fetomaternal Divisi Perinatologi RSCM. 2016.
5. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastr Nutr.* 2005;41:S33-8.



6. Oh W, Guignard J, Baumgart S. Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012.
7. Bhatia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *J Perinatol.* 2006;26:S19-21.
8. Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Fluid and Electrolyte Management in Term and Preterm Neonates. *Indian J Pediatr.* 2008;75:255-9.
9. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: Changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics.* 1961;28:169-81.
10. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994;36:572-627.
11. Abitbol C, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate?. *J Pediatr.* 2014;164:1026-31.
12. Bauer K, Buschkamp S, Marcinkowski M, Kossel H, Thome U, Versmold HT: Postnatal changes of extracellular volume, atrial natriuretic factor, and diuresis in a randomized controlled trial of high-frequency oscillatory ventilation versus intermittent positive pressure ventilation in premature infants <30 weeks' gestation. *Crit Care Med.* 2000;28:2064-8.
13. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N: Randomised controlled trial of postnatal Sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F24-F28.
14. Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr.* 1992;120:99-106.
15. Parish A, Bhatia J. Nutritional considerations in the intensive care unit – science, rationale and practice. Dalam: Shikora SA, Martindale SD, Schwaitzberg SD, penyunting. *Nutritional considerations in the intensive care unit. Neonatal issues.* 2002. h. 297-309.
16. Sedin G, Hammerlund K, Nilson GE. Measurement of transepidermal water loss in newborn infants. *Clinics in Perinatology.* 1985;12:79-99.
17. Ambalavanan N. Fluid, Electrolyte, and Nutrition Management of the Newborn. Didapat dari: <http://emedicine.medscape.com/>
18. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev.* 2014;35:417-29.
19. Heimler R, et al. Relationship between nutrition, weight change, and fluid compartments in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr.* 1993;122:101-4.
20. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 2005. 3:CD004337.
21. Hartnoll G. The physiology of fluid management in preterm infants. *Current Paediatrics.* 2006;16:393-7.
22. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants [update of Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000503; 10796373]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;4:CD000503.
23. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*

- ESPGHAN.; 2005;41:33-38.
24. RSCM. Panduan berbasis bukti: Asuhan nutrisi untuk bayi prematur. Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik dan Divisi Perinatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo. 2015.
  25. Senterre T. Practice of Enteral Nutrition in Very Low Birth Weight and Extremely Low Birth Weight Infants. Dalam: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, penyunting. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:201-14.
  26. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA: Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;97:F56–F61.
  27. Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK: Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics.* 2009;123:51–7.
  28. Castrodale V, Rinehart S. The golden hour improving the stabilization of the very low birth-weight infant. *Adv in Neonat Care.* 2014;14:9-14.
  29. Shulman J, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2003;36:587-607.
  30. Nieman L. Parenteral nutrition in the NICU. *Nutrition Dimension.* 2011;1-16.
  31. Chow JM, Douglas D. Fluid and electrolyte management in the prematur infant. *Neonatal Network.* 2008;27:379-86.
  32. Hartnoll G. Basic principles and practical steps in the management of fluid balance in the newborn. *Seminars in Neonatolog.* 2008;8: 307–13.
  33. Kerr BA, Starbuck AL, BlockSM. Fluid and electrolyte management. Dalam: Merenstein GB, Gardner SL, penyunting. *Handbook of neonatal intensive care.* St. Louis: Mosby, 2006. h. 351–67.

---

# Clinical pictures and biomarkers of acute kidney injury

Sudung O. Pardede

Tujuan:

1. Mampu memahami gambaran klinis acute kidney injury
2. Mampu memahami diagnosis acute kidney injury
3. Mampu memahami biomarka acute kidney injury

Sebagai alat ekskresi, ginjal menerima aliran darah dalam jumlah besar sehingga fungsi ginjal sangat dipengaruhi oleh aliran darah ke ginjal dan ekskresi ginjal. Berbagai faktor dapat menyebabkan kerusakan ginjal, yang dapat mengenai glomerulus, tubulus, jaringan vaskular, atau jaringan interstisium, dan menyebabkan *acute kidney injury* (AKI) atau gangguan ginjal akut.<sup>1</sup> Gangguan ginjal akan menyebabkan gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, hipertensi, dan peningkatan sisa metabolisme tubuh, terutama sisa metabolisme protein, karena ekskresinya melalui ginjal menurun. Sebagian besar AKI bersifat asimtomatik sehingga sering luput dari pengamatan. Diagnosis AKI biasanya ditegakkan berdasarkan jumlah diuresis pada waktu tertentu dan peningkatan konsentrasi kreatinin, namun diagnosis AKI sudah terlambat kalau didasarkan pada peningkatan konsentrasi kreatinin.<sup>2</sup> Makin dini stadium AKI, makin baik prognosinya. Setelah diagnosis AKI ditegakkan, perlu ditentukan penyebabnya, apakah prerenal, intrinsik renal, atau pasca-renal. Diagnosis penyebab AKI ini sangat penting karena berkaitan dengan tata laksana dan prognosis. Untuk menegakkan diagnosis dini, berbagai penelitian telah dilakukan dengan memeriksa berbagai biomarka, namun hasilnya belum memuaskan dan tidak spesifik.<sup>3</sup>

## Etiologi

*Acute kidney injury* dapat disebabkan berbagai sebab yang dapat dibagi menjadi penyebab prerenal, intrinsik renal, dan pasca-renal. Penyebab AKI sering multifaktorial, seperti hipovolemia, sepsis, iskemik, hipoperfusi, kelainan intrinsik ginjal, maupun obstruksi saluran kemih.<sup>3,4,5,6</sup>

**Tabel 1. Penyebab acute kidney injury pada anak<sup>3</sup>**

Jenis	Etiologi
<b>Pra-renal</b>	
Volume intravaskular menurun	Perdarahan, pasca-operasi, trauma Dehidrasi: muntah-diare, drainase pipa nasogastrik, kehilangan cairan melalui drain toraks-abdomen, diuresis (diabetes insipidus, sindrom Bartter, pemberian diuretik <i>Third phase losses</i> : sepsis dan rembesan kapilar, luka bakar, trauma, hipoalbuminemia
Penurunan volume sirkulasi efektif	Disfungsi jantung: gagal jantung kongestif, tamponade jantung/perikarditis, disfungsi jantung berkaitan dengan sepsis
<i>Vascular insult</i>	Obstruksi arteri renal: stenosis, massa Sepsis Trombosis arteri dan vena renal
<b>Renal</b>	
Glomerulus	Glomerulonefritis
Vaskular	Sindrom hemolitik uremik <i>Vascular injury</i> : nekrosis kortikal, trombosis vena intrarenal, koagulasi intravaskular diseminata, penyakit trombotik, hipertensi maligna
Interstitial	Nefritis interstitial akut: obat, pasca-infeksi Infeksi/pielonefritis
Tubular	Nekrosis tubular akut: hipoksia/iskemia, obat, toksin eksogen (metal, venom, etilen glikol, metanil), toksin endogen (rabdomiolisis, hemolisis) Sindrom tumor lisis
<b>Pasca-renal</b> (Obstruksi saluran kemih)	
	Obstruksi uretra: katup uretra posterior, obstruksi kateter urin Obstruksi saluran kemih ginjal soliter: stenosis uretra, <i>ureteral-pelvic junction</i> , <i>ureterovesical junction</i> , batu saluran kemih Obstruksi ureter bilateral: massa, batu saluran kemih

Sumber: Goldstein dan Zappitelli, 2016

## Definisi acute kidney injury

*Acute kidney injury* diartikan sebagai peningkatan konsentrasi kreatinin serum ataupun produk metabolisme nitrogen dan ketidakmampuan ginjal untuk meregulasi cairan dan elektrolit ke keadaan homeostasis tubuh. Istilah AKI diperkenalkan oleh *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) pada tahun 2004, dengan kriteria RIFLE yakni singkatan dari *Risk*, *Injury*, *Failure*, *Loss* dan *End stage renal disease*. Kriteria ini ditetapkan sebagai kriteria standar AKI.<sup>7,8,9</sup> Kriteria RIFLE terdiri atas 3 stadium berdasarkan derajat keparahan yaitu *risk*, *injury* dan *failure* serta 2 variabel luaran yaitu *loss* dan penyakit stadium akhir (*end stage renal disease*) yang berhubungan dengan durasi hilangnya fungsi ginjal, yaitu 4 minggu dan 3 bulan.<sup>10,11</sup>

Kriteria *pediatric RIFLE* (pRIFLE) untuk anak mulai digunakan pada tahun 2007. Perbedaan antara RIFLE pada dewasa dan pRIFLE pada anak adalah nilai *cut-off* kreatinin serum yang lebih rendah serta waktu pengeluaran urin. Untuk kriteria risk (R) pada RIFLE diperlukan waktu 6 jam sedangkan untuk pRIFLE diperlukan waktu 8 jam; dan untuk menentukan *injury* (I) pada RIFLE diperlukan > 12 jam, sedangkan untuk pRIFLE diperlukan > 16 jam.<sup>7,8,9,12</sup>

**Tabel 2: Perbandingan klasifikasi RIFLE dengan modifikasi *pediatric RIFLE* pada AKI.<sup>12</sup>**

RIFLE			pRIFLE		
Kelas	Kreatinin serum (Scr) atau LFG	Keluaran urin	Kelas	Perkiraan klinis kreatinin (eCCL) dengan formula Schwartz	Pengeluaran urin
<i>Risk</i> (risiko)	Peningkatan kreatinin serum 150 % atau penurunan LFG 25 %	<0,5mL/kgBB/jam selama 6 jam	<i>Risk</i> (risiko)	Penurunan eCCL 25 %	<0,5mL/kgBB/jam selama 8 jam
<i>Injury</i> (cedera)	Peningkatan kreatinin serum 200 % atau penurunan LFG 50 %	<0,5mL/kgBB/jam selama > 12 jam	<i>Injury</i> (cedera)	Penurunan eCCL 50 %	<0,5mL/kgBB/jam selama 16 jam
<i>Fail</i> (gagal)	Peningkatan kreatinin serum 300 % atau kreatinin serum > 4,0 mg/dL (dengan peningkatan akut 0,5 mg/dL) atau penurunan LFG > 75 %.	<0,3mL/kgBB/jam selama > 24 jam atau anuria selama > 12 jam	<i>Fail</i> (gagal)	Penurunan eCCL 75 % atau < 35 mL/ menit/ 1,73m <sup>2</sup> LPB	<0,3mL/kgBB/jam selama > 24 jam atau anuria selama 12 jam
<i>Loss</i> (hilang)	Gagal > 4 minggu	-	<i>Loss</i> (hilang)	Gagal > 4 minggu	-
ESRD (penyakit ginjal tahap terminal)	Gagal > 3 bulan	-	ESRD (penyakit ginjal tahap terminal)	Gagal > 3 bulan	-

Sumber: Askenazi dkk., 2009

Pada neonatus, kejadian gagal ginjal akut berkisar antara 5%-60% tergantung pada populasi yang diteliti, seperti pada kasus bayi yang dirawat di unit neonatus atau neonatus dengan asfiksia berat. Definisi AKI pada neonatus tidak termasuk dalam kriteria AKI pada anak sebagaimana tercantum dalam kriteria *paediatric RIFLE*. Oleh karena itu, ada usulan kriteria AKI pada neonatus yang dibuat dengan modifikasi kriteria AKI pada anak. Definisi modifikasi ini didasarkan pada konsentrasi kreatinin. Sebagaimana diketahui, konsentrasi kreatinin serum pada neonatus akan menurun dengan cepat pada minggu pertama kehidupan sejalan dengan maturasi fungsi nefron dan tidak begitu dipengaruhi lagi oleh konsentrasi kreatinin ibu. Kriteria AKI pada neonatus dapat dilihat pada tabel berikut ini.<sup>3</sup>

Tabel 3. Batasan *acute kidney injury* pada neonatus<sup>3</sup>

Stadium (keparahan)	Kriteria
1	Kreatinin serum meningkat $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 $\mu$ mol/L) dari konsentrasi kreatinin serum sebelumnya atau Kreatinin serum meningkat hingga 1,5 mg/dL atau $< 2$ kali konsentrasi kreatinin serum sebelumnya
2	Kreatinin serum meningkat 2 hingga $< 3$ kali konsentrasi kreatinin serum sebelumnya
3	Konsentrasi kreatinin serum meningkat $\geq 3$ kali atau Kreatinin serum meningkat hingga $\geq 2,5$ mg/dL (221 $\mu$ mol/L) atau Inisiasi terapi pengganti ginjal untuk <i>acute kidney injury</i>

Sumber: Goldstein dan Zappitelli, 2016

## Gambaran klinis

Gambaran klinis AKI dapat berupa gejala utama yakni berkurangnya produksi urin atau oliguria (yang ditandai dengan produksi urin  $< 1$  mL/kgBB/jam pada anak atau  $< 0,5$  mL/kgBB/jam pada neonatus), atau tidak ada produksi urin (anuria), serta pada pemeriksaan laboratorium ditandai dengan peningkatan konsentrasi ureum dan kreatinin plasma. Selain gambaran klinis utama, manifestasi klinis AKI juga disertai manifestasi klinis lain yang bergantung pada derajat AKI maupun penyakit yang mendasarinya, seperti pernafasan Kussmall karena asidosis metabolik, gejala uremia, dan manifestasi gangguan elektrolit.

Pada AKI pra-renal, dapat ditemukan manifestasi klinis gangguan yang berhubungan dengan hipovolemia seperti gangguan saluran cerna yang ditandai dengan mual-muntah, diare, kembung, Keadan lain yang berhubungan dengan polyuria, seperti ketoasidosis diabetikum, asidosis tubulus renal, tubulopati kronik. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan manifestasi klinis hipovolemia, seperti kelopak mata cekung, mukosa kering, turgor berkurang, takikardia, nadi lemah, hipotensi, waktu pengisian kapilar menurun, turgor kulit menurun, membran mukosa kering, mata cekung,

Pada AKI renal atau intrinsik, dapat ditemukan manifestasi penyakit yang mendasari, seperti edema, hematuria, diare berdarah, riwayat infeksi saluran nafas atau kulit, kelainan di kulit, tanda vaskulitis, tanda intoksikasi, kejengkolan, atau tanda sepsis. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan edema, hipertensi, tanda infeksi kulit, *butterfly rash*, purpura, dan edema. Pada AKI pasca-renal, dapat ditemukan gejala oliguria atau anuria, hematuria gros, tanda kolik, urin dengan kristal dan manifestasi gangguan berkemih lain. Pada keadaan yang berat, dapat ditemukan manifestasi kllinis komplikasi seperti

kesadaran menurun, kejang, sesak nafas, atau tanda komplikasi *overload* cairan, hipertensi, gagal jantung, edema paru, ensefalopati, serta gangguan elektrolit dan metabolik.

Berbagai pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis maupun mencari penyebab AKI. Indikasi pemeriksaan penunjang tergantung pada manifestasi klinis AKI dan kecurigaan terhadap penyebabnya, yang berarti indikasi pemeriksaan penunjang bersifat individual sesuai dengan temuan klinis dan kecurigaan penyebab.<sup>3,4,5,6</sup> Jenis pemeriksaan penunjang pada AKI dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Pemeriksaan penunjang<sup>3</sup>**

<b>Urin</b>
Urinalisis leukosit, nitrit, leukosit esterase: infeksi glukosa, benda keton: diabetes melitus proteinuria: nefritis, sindrom nefrotik BJ $\leq$ 1.010: nefritis interstitialis
Urinalisis: mikroskopik hematuria: nefritis silinder granular: nekrosis tubular akut (NTA) eosinofilia: nefritis interstitial akut
Fraksi ekskresi FE Na: <1%: AKI pra-renal; > 2%: NTA atau penyakit tubulus FE ureum: < 35%: AKI pra-renal; >35%: NTA
<b>Darah</b>
Kreatinin: AKI, bandingkan dengan data dasar
Ureum: AKI
Darah tepi Hb dan trombosit rendah: sindrom hemolitik uremik Hb meningkat: dehidrasi
Elektrolit hiperkalemia, hipokalsemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipernatremia, hipokalemia, hipofosfatemia
Analisis gas darah: asidosis metabolik
Albumin rendah: sindrom nefrotik, penyakit hati/sindrom hepatorenal
Enzim hepar: meningkat pada penyakit hati
Konsentrasi obat: aminoglikosida, <i>calcineurin inhibitors</i>
Faktor koagulasi: koagulasi intravaskular diseminata
Imunologis: <i>antinuclear antibody</i> , <i>antinuclear cytoplasmic antibody</i> , komplemen C3 dan C4: glomerulonefritis
Kreatin kinase: rabdomiolisis
<b>Pencitraan</b>
Ultrasonografi: ekogenitas meningkat dan diferensiasi kortikomedular dengann NTA, glomerulomegali dan glomerulonefritis, dilatasi saluran kemih dengan obstruksi, displasia atau kelainan kongenital.
CT-scan/MRI: menilai vaskulatur ginjal
Radionucleotida scan: nekrosis kortikal, kelainan obstruksi kongenital, uropati obstruktif
Voiding cystourethrogram: katup uretra posterior, refluks vesikoureter
<b>Biopsi ginjal:</b> Glomerulonefritis, nefritis interstitial akut
Sumber: Goldstein dan Zappitelli, 2016

Mencari penyebab AKI sangat penting karena tata laksana tergantung pada penyebab AKI. Pada AKI dengan oliguria atau anuria yang disebabkan oleh pra-renal seperti hipovolemia, tata laksana adalah mengatasi hipovolemia dan bukan memberikan diuretik, demikian juga dengan penyebab pasca-renal. Pada AKI intrinsik karena kelainan di ginjal dengan oliguria atau anuria, terindikasi pemberian diuretik. Upaya untuk membedakan penyebab pra-renal, renal, maupun pasca-renal dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, maupun pemeriksaan penunjang. Jika ditemukan diare, muntah, poliuria, perdarahan, ataupun keadaan lain yang menyebabkan hipovolemia, maka penyebab AKI adalah pra-renal. Jika ditemukan tanda nefritis seperti hematuria, hipertensi, edema, atau penurunan fungsi ginjal, maka penyebab AKI adalah intrinsik, dan jika ditemukan manifestasi klinis obstruksi saluran kemih seperti tanda kolik, batu saluran kemih dan lain sebagainya, maka penyebab AKI merupakan penyebab pasca-renal. Tetapi dalam penanganan pasien, sering terjadi kesulitan membedakan antara pra-renal atau renal, misalnya pada AKI yang semula disebabkan pra-renal, kemudian berkembang menjadi renal.

Selain anamnesis dan pemeriksaan fisis, ada pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan untuk membedakan AKI pra-renal dengan AKI renal. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk membedakan AKI pra-renal dengan renal adalah *fluid challenge test*, yaitu memberikan cairan salin isotonik sebagai bolus 20 mL/kgBB selama 20 menit. Jika terjadi peningkatan diuresis, hal ini menandakan penyebab yang pra-renal, dan jika tidak terjadi peningkatan diuresis, menandakan penyebab renal dan terindikasi memberikan diuretik furosemid.<sup>3,4,5,6</sup> Beberapa pemeriksaan urin dapat digunakan untuk membedakan AKI prerenal dengan renal seperti terlihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Pemeriksaan urin untuk membedakan AKI pra-renal dengan renal**<sup>4,5,6</sup>

Uji laboratorium	Pra-renal	Renal
Natrium urin	< 10, neonatus < 20	>30, neonatus > 40
Fraksi ekskresi natrium	< 1%, neonatus < 2,5%	>2%, neonatus: > 3,5%
Fraksi ekskresi ureum	< 35%	>35%
Rasio kreatinin urin/plasma	>40	<20
Rasio ureum urin/plasma	>8	<3
Osmolalitas urin (mOsm/kg)	> 500; neonatus > 400	<350, neonatus < 400
Rasio osmolalitas urin/plasma	>1,15; neonatus: >1,2	<1,1; neonatus: <1,2
Sedimen urin	Normal, kadang-kadang silinder hialin atau granular	Sel epitel tubulus ginjal, silinder granular dan <i>muddy brown</i>

Sumber: Gupta dan Bitzan, 2014; Fitzpatrick dkk., 2003; Noer dkk, 2014, .

Secara klinis, AKI dapat dibagi menjadi 4 fase, yakni fase inisiasi, ekstensi, rumatan, dan *recovery* (pemulihan), yang berkaitan dengan *injury* dan pemulihan selular. Fase inisiasi AKI terjadi ketika aliran darah ginjal



menurun hingga tingkat yang menyebabkan depleksi ATP sel yang parah yang menyebabkan kerusakan dan disfungsi sel tubulus ginjal yang akut. Fase ekstensi yang terjadi selama reperfusi dicetuskan oleh hipoksia regional. Pada fase ini, kerusakan sel endotel vaskular memegang peran penting dalam iskemik tubulus renalis. Sel tubulus mengalami kerusakan dan kematian, yang didominasi proses nekrosis dan apoptosis. di *outer medullary*. Fase *maintenance* atau rumatan, yaitu fase sel tubulus mengalami dediferensiasi, *repair*, migrasi, dan proliferasi yang bertujuan untuk restorasi integritas tubulus dan sel. Laju filtrasi glomerulus stabil tetapi masih menurun. *Repair* dan reorganisasi sel yang terjadi pada fase ini merupakan stadium perbaikan fungsi organ. Aliran darah pun kembali normal. Fase *recovery* atau pemulihan, yaitu fase diferensiasi sel, polaritas epitel, fungsi sel dan organ kembali normal. Dengan demikian, terlihat bahwa fungsi ginjal berkaitan dengan siklus kerusakan dan pemulihan sel.<sup>1</sup>

## Biomarka AKI

Untuk mendiagnosis AKI, diperlukan biomarka yang dapat digunakan sebagai acuan atau dasar diagnosis. Biomarka adalah petanda yang dapat diukur secara objektif dan dapat dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, proses patogenik, respon farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Biomarka yang cepat untuk diagnosis dini penting untuk menunjukkan cedera dini proses penyakit, agar dapat segera melakukan intervensi saat *injury* untuk mencegah *failure*, serta memperkirakan prognosis. Biomarka gangguan ginjal akut yang baik hendaknya memenuhi kriteria berikut:<sup>2</sup>

- Tidak invasif, mudah dikerjakan dengan sampel yang mudah didapat
- Dapat diukur dengan cepat menggunakan standar klinik
- Sensitif untuk deteksi dini
- Spesifik untuk AKI, dapat membedakan intrinsik renal dari pra-renal dan penyakit ginjal kronik
- Dapat memprediksi luaran klinik seperti kemungkinan dialisis, lama rawat, dan mortalitas
- Dapat digunakan sebagai panduan memulai terapi
- Dapat memfasilitasi pemantauan respon untuk intervensi klinis

Biomarka yang biasa dipakai di klinik adalah kreatinin serum, namun kreatinin serum tidak mampu mendeteksi dini AKI. Penggunaan kreatinin sebagai petanda penurunan fungsi ginjal kurang akurat karena konsentrasi kreatinin serum dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti berat badan, massa otot, usia, metabolisme otot, dan volume total tubuh. Oleh karena itu, diperlukan petanda atau biomarka yang lebih akurat untuk menilai penurunan fungsi ginjal lebih dini.<sup>5</sup>

Dalam 15-20 tahun terakhir, berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi uji diagnostik terbaru terhadap AKI, karena konsentrasi kreatinin serum dan luaran urin merupakan biomarka fungsional AKI yang menggambarkan penurunan LFG, namun tidak dapat menggambarkan ada tidaknya kerusakan struktur atau jaringan ginjal yang sebenarnya. Selain itu, peningkatan kreatinin serum dan penurunan diuresis pada AKI terjadi 72 jam setelah ada kerusakan, sehingga penggunaan kreatinin serum sebagai petanda AKI sering sudah terlambat karena telah terjadi kerusakan ginjal.<sup>1</sup>

Biomarka yang diidentifikasi dapat mendeteksi AKI antara lain *cystatin-C*, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), interleukin-18, dan *kidney injury molecule-1* (KIM-1) Meskipun setiap biomarka mempunyai kekuatan dan kelemahan masing-masing, namun biomarka tersebut dapat digunakan untuk menentukan jenis dan keparahan kerusakan ginjal.<sup>2,3</sup>

## **Cystatin-C**

Cystatin-C (CysC) adalah protein dengan berat molekul rendah, 13-kDa, disintesis dan diekskresi oleh sel berinti, yang dalam keadaan normal difiltrasi bebas oleh glomerulus dan diabsorpsi serta dikatabolisme di tubulus proksimal, dan dapat digunakan sebagai biomarka pada anak dan dewasa.<sup>3,13</sup> Cystatin-C berfungsi sebagai inhibitor sistein protease lisosom. Perubahan Cys-C akut lebih akurat menentukan penurunan fungsi filtrasi ginjal. Konsentrasi Cys-C telah meningkat pada AKI 1-2 hari sebelum kreatinin serum meningkat, yang menggambarkan bahwa Cys-C dapat digunakan sebagai biomarka dini pada AKI. Namun demikian beberapa keadaan seperti keganasan, kortikosteroid, dan disfungsi tiroid dapat menyebabkan perubahan Cys-C. Cys-C lebih akurat sebagai biomarka untuk mendeteksi penurunan LFG dibandingkan dengan kreatinin serum. Pada anak dengan penyakit ginjal kronik, Cys-C merupakan petanda yang akurat untuk menentukan laju filtrasi glomerulus.<sup>14</sup>

Konsentrasi Cys-C dalam darah tidak dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, dan massa otot. Dalam keadaan normal, Cys-C ditemukan dalam urin. Peningkatan konsentrasi Cys-C dalam urin merefleksikan gangguan dan kerusakan tubulus ginjal.<sup>3,13</sup> Konsentrasi normal Cys-C: 0,57-0,96 mg/L.<sup>5</sup>

## **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin**

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) atau *lipocalin* adalah suatu protein yang terikat pada gelatinase, yaitu *lipocalin* 25- kDa yang disekresi oleh neutrofil teraktivasi, diekskresi pada banyak sel, meningkat pada keadaan infeksi, dan cedera tubulus.<sup>15-17</sup> *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

diproduksi oleh tubulus ginjal, terutama ansa Henle dan tubulus distal, difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubulus proksimal yang menyebabkan konsentrasinya rendah dalam urin. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* dapat membawa molekul lipofilik kecil, diekspresikan dengan cepat oleh sel ginjal sebagai respon terhadap berbagai stres.<sup>1</sup> *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* dapat menginduksi apoptosis, menekan pertumbuhan bakteri, modulasi respon inflamasi. Pada AKI, nefron distal meningkatkan ekspresi NGAL yang menyebabkan peningkatan NGAL serum.<sup>1</sup> Dalam keadaan normal, NGAL didapatkan dengan konsentrasi sangat rendah pada paru, trakea, gaster, kolon, ginjal, meningkat pada inflamasi dan cedera epitel.<sup>17,18</sup>

Penurunan absorpsi NGAL di tubulus proksimal pada AKI serta peningkatan produksi oleh sel epitel tubulus menyebabkan konsentrasi NGAL urin meningkat.<sup>1</sup> Pada AKI, NGAL terdeteksi 1-2 hari sebelum peningkatan konsentrasi kreatinin serum, sehingga dapat digunakan sebagai biomarka AKI stadium dini. Pada iskemik ginjal ringan, dalam waktu 2 hingga 6 jam, terdapat dalam urin dan plasma. NGAL adalah salah satu biomarka dalam urin dan serum untuk diagnosis dini AKI mendahului kenaikan kreatinin<sup>19</sup> Biomarka NGAL dapat diperiksa dalam serum maupun urin dengan cara ELISA. Konsentrasi dalam urin atau serum sama baiknya. Nilai *cut off* NGAL > 150 ng/mL.<sup>20</sup> Konsentrasi NGAL normal serum 37-106 ng/mL dan NGAL urin 0,7-9,6 ng/mL.<sup>5</sup>

## Interleukin-18

Interleukin-18 (IL-18) adalah sitokin proinflamasi dengan berat molekul 18 – kDa, diproduksi sistemik dan sel epitel tubulus ginjal dengan gangguan ginjal akut yang terinduksi dalam tubulus proksimal setelah terjadi AKI. Enzim sistein protease intrasel menginduksi IL-18 dan kemudian diekskresi ke dalam urin. Pada AKI terdapat peningkatan IL-18 terutama pada AKI iskemik.<sup>5</sup> Interleukin-18 segera dapat dideteksi di urin setelah AKI. Konsentrasinya meningkat 4-6 jam setelah operasi jantung dan mencapai puncaknya dalam 12 jam, dan jika tetap meningkat sampai 48 jam, perlu dicurigai sebagai gangguan ginjal akut.<sup>13,21</sup> Konsentrasi IL-18 urin meningkat 2 hari sebelum kenaikan kreatinin serum pada anak non-sepsis.<sup>3,18,22</sup> Konsentrasi IL-18 tidak meningkat pada infeksi saluran kemih, penyakit ginjal kronik, dan sindrom nefritik. Konsentrasi normal IL-18 serum adalah 1,2-16,7 pg/mL.<sup>5</sup>

## **Kidney injury molecule-1**

*Kidney injury molecule-1* (KIM-1) adalah glikoprotein transmembran, 104 – kDa, diupregulasi jika terjadi iskemia di membran apikal tubulus proksimal. Molekul KIM-1 didapat pada ginjal normal dengan konsentrasi rendah. Konsentrasinya meningkat di tubulus proksimal setelah gangguan ginjal akut iskemik atau toksik. Pada cedera tubulus ginjal, KIM-1 dilepaskan ke dalam lumen tubulus, sehingga dapat segera dideteksi dalam urin. Biomarka KIM-1 ini dapat dideteksi dalam urin pada keadaan dini bahkan pada kerusakan tubulus proksimal ringan. Peningkatan KIM-1 dalam urin yang menjadikannya sebagai biomarka urin noninvasif untuk AKI. Molekul KIM-1 lebih spesifik untuk menentukan AKI iskemik dan nefrotoksik, dan tidak meningkat pada infeksi saluran kemih.<sup>1,18,22</sup> Konsentrasi normal KIM-1: 60-837 pg/mL.<sup>5</sup>

## **Liver-type fatty acid binding protein**

*Liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) adalah protein yang diekspresikan di tubulus proksimal ginjal. Ekspresi dan ekskresinya dalam urin meningkat pada hewan coba dengan AKI. Pada anak dengan AKI, konsentrasi L-FABP urin meningkat dalam waktu 4 jam. Konsentrasi L-FABP merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya AKI. Pada pasien dengan syok septik dan AKI, konsentrasi L-FABP urin lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan yang tidak meninggal, dengan *area under curve* untuk prediksi mortalitas adalah 0,99. Data tentang L-FABP merupakan biomarka yang dapat digunakan untuk diagnosis AKI dan luaran AKI. Selain pada AKI, ekskresi L-FABP dalam urin dapat meningkat pada penyakit ginjal kronik.<sup>2,22,23</sup>

## **N-acetyl-β-D-glucosaminidase**

*N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG) adalah enzim lisosomal dengan berat molekul > 130 kDa, yang terdapat di tubulus renalis. Karena berat molekulnya yang besar, NAG tidak lolos filtrasi glomerulus. Enzim NAG berfungsi mengkatalisasi hidrolisis glukosa terminal pada glikoprotein. Jika NAG meningkat dalam urin, hal ini berarti terdapat kerusakan/*injury* sel tubulus atau peningkatan aktivitas lisosom tanpa kerusakan sel.<sup>24,25</sup>

Selain biomarka yang telah disebutkan di atas, pada literatur dilaporkan berbagai molekul lain yang dapat digunakan sebagai biomarka AKI, tetapi masih dalam penelitian. Alpha GST diekspresi di tubulus proksimal, terdapat dalam urin dengan pelepasan pasif. Konsentrasi yang tinggi dalam urin mengindikasikan *injury* tubulus proksimal. Biomarka Pi-GST diekspresi

di *thin limb loop of Henle*, duktus koligentes, dan tubulus distal, terdapat dalam urin dengan pelepasan pasif. Konsentrasi yang tinggi dalam urin mengindikasikan *injury* tubulus distal. Hep-25 diekspresi di *thick ascending limb*, duktus koligentes, dan pool sel apikal. Hep-25 menghambat absorpsi besi usus dan melepaskan dari makrofag/hepatosit, *upregulasi* oleh inflamasi. TIMP-2X adalah metalloproteinase dan IGFBP7 (*insulin-like growth factor-binding protein*) diekspresikan di tubulus ginjal dengan *injury*, menghambat efek *cyclin-dependent protein kinase complexes*.<sup>3</sup> Meskipun berbagai biomarka tersebut dapat digunakan untuk deteksi dini AKI, namun tidak ada biomarka tunggal yang *perfect* untuk diagnosis AKI, diperlukan kombinasi biomarka untuk menegakkan diagnosis AKI yang tepat.<sup>2</sup>

## Tata laksana

Upaya terbaik tata laksana AKI adalah mencegah terjadinya AKI dengan tata laksana faktor risiko supaya tidak timbul *injury*, dan AKI tidak berkembang menjadi fase *failure*. Salah satu upaya untuk mengatasinya adalah dengan pemeriksaan berkala konsentrasi kreatinin pada semua pasien non-kritis yang mendapat 3 macam obat nefrotoksik atau aminoglikosida intra vena yang lebih dari 3 hari. Upaya lain untuk mencegah AKI adalah mencegah hipotensi dan penggunaan obat nefrotoksik.

Tata laksana AKI tergantung pada penyebabnya, dan bersifat suportif untuk mempertahankan homeostasis cairan dan elektrolit, mencegah komplikasi yang mengancam jiwa, menghindari kerusakan ginjal lebih lanjut, menyiapkan nutrisi yang sesuai, dan mempersiapkan *renal replacement therapy* pada kasus yang berat

Pada keadaan kritis, hati-hati pemberian cairan karena dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi. Penentuan penyebab AKI sangat penting. Terapi cairan pada AKI pra-renal biasanya memberikan respon yang baik terhadap resusitasi cairan. Pada AKI renal seperti pada nekrosis tubular akut, pemberian cairan harus dibatasi karena akan menyebabkan *overload* cairan. Umumnya, diperhitungkan *insensible water losses* (400 mL/m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh) Pada keadaan *overload*, dilakukan balans cairan negatif.

Nutrisi yang adekuat diperlukan dalam tata laksana AKI dengan dosis protein 2-3 g/kgBB/hari. Tata laksana gangguan elektrolit pada AKI bergantung pada penyebabnya. Pada pasien dengan gagal ginjal oligo-anuria atau nekrosis tubular akut tidak diberi kalium atau fosfor kecuali terdapat hipokalemia atau hipofosfatemia. Asupan natrium perlu dibatasi menjadi 2–3 mEq/kgBB per hari, bersamaan dengan restriksi cairan untuk mencegah retensi natrium dan cairan yang dapat menyebabkan hipertensi.<sup>3-6,9</sup>

Hiperkalemia merupakan salah satu kelainan elektrolit yang sering. Hiperkalemia dapat ditata laksana dengan pemberian obat yang menyebabkan kalium masuk ke dalam sel, seperti natrium bikarbonat, *beta-2 agonist* atau insulin dengan glukosa. Hipokalsemia berat dapat menyebabkan defek konduksi jantung dan perlu segera dikoreksi terutama jika disertai hiperfosfatemia berat untuk menghindari pembentukan kristal. Perlu diketahui bahwa pemberian natrium bikarbonat dapat menyebabkan hipokalsemia. Hiperfosfatemia yang tidak berat dapat ditata laksana dengan pembatasan fosfat dan pemberian pengikat fosfat.<sup>3,9</sup>

Patogenesis AKI sangat kompleks dengan berbagai mekanisme, dan tidak ada terapi farmakologi spesifik untuk AKI.<sup>3,25</sup> Beberapa terapi farmakologi telah digunakan dalam pencegahan maupun terapi AKI, namun hasilnya belum memuaskan. Terapi tersebut dikelompokkan menjadi obat anti-inflamasi (*β-1 integrin antagonist, adenosine receptor antagonist, mesenchymal stem cells, IL-10, IL-6 antagonist, toll-like receptor blockers*), anti-apoptotik (*NGAL, caspase inhibitor, minocycline, guanosine, apotransferin*), iron scavenger, anti-oksidan (*edaravone, stobadine, deferoxamine*), vasodilator (*endothelin receptor antagonist, CO releasing compounds, fenoldopam, anti natriuretic peptide*), dan *growth factors* (*erythropoietin, hepatocyte growth factor*),<sup>25</sup>

Pemberian obat inotropik ditujukan untuk mempertahankan perfusi ginjal dalam kondisi kritis yang tidak responsif dengan terapi memperbaiki volume intravaskular. Dopamin meningkatkan *renal plasma flow* dan ekskresi natrium pada dosis rendah, biasa disebut dosis renal (0.5–2 mcg/kg/min). Pada peningkatan dosis, dopamin berikatan dengan reseptor adrenergik beta, kemudian reseptor alpha, dan menimbulkan efek dopaminergik dan efek inotropik. Dalam tata laksana AKI, dobutamin dan norepinefrin berfungsi meningkatkan *cardiac output* yang menyebabkan peningkatan aliran darah ginjal. Vasopresin meningkatkan resistensi vaskular sistemik dengan bekerja langsung pada sel otot polos vaskular, efektif mempertahankan perfusi ginjal pada syok septik yang tidak responsif dengan katekolamin. Pemberian furosemid baik secara bolus, intermiten bolus maupun infus berkelanjutan (0.1–0.3mg/kg/jam) dikombinasi dengan tiazida dapat mempertahankan pengeluaran urin pada pasien dengan anuria, sehingga bermanfaat dalam terapi nutrisi.

Pada AKI, pemberian obat nefrotoksik dihentikan. Jika laju filtrasi glomerulus kurang dari 50%, maka perlu dilakukan penyesuaian dosis obat yang diekskresi melalui ginjal, bukan hanya untuk mencegah kerusakan ginjal, tetapi juga menghindari penumpukan dosis dalam darah.<sup>3</sup>

Jika tata laksana konservatif tidak memberikan hasil yang diharapkan, maka pasien terindikasi untuk tindakan terapi pengganti ginjal seperti dialisis, baik dialisis peritoneal maupun hemodialisis intermiten atau *continuous renal replacement therapy*. Tindakan terapi pengganti ginjal dilakukan jika sudah terdapat indikasi.<sup>3</sup>

## Simpulan

Gambaran klinis AKI umumnya ditandai dengan oliguria/anuria dan peningkatan kreatinin plasma, disertai manifestasi klinis penyakit yang mendasarinya. Diagnosi AKI didasarkan pada diuresis dan kadar kreatinin plasma sesuai dengan kriteria RIFLE. Kadar kreatinin sebagai biomarker AKI terlambat mendiagnosis AKI stadium dini, dan ada beberapa biomarker lain yang dapat digunakan sebagai biomarker AKI, yakni cystatin C, NGAL, IL-18, KIM-1, L-FABP, dan NAG.

## Daftar pustaka

1. Basile DP, Sreedan R, Van Why SK. Pathogenesis of acute kidney injury. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, penyunting. *Pediatric Nephrology*, edisi ketujuh, New York, Springer Reference. 2016, h. 2101-38.
2. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:194-200.
3. Goldstein SL, Zappitelli M. Evaluation and management of acute kidney injury in children. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, penyunting. *Pediatric Nephrology*, edisi ketujuh, New York, Springer Reference. 2016, h. 2139-67.
4. Gupta I, Bitzan M. Acute kidney injury. Dalam: Padke K, Goodyer P, Bitzan M, penyunting, *Manual of Pediatric Nephrology*. Edisi pertama, Berlin, Springer Verlag, 2014, h. 349-71.
5. Noer MS, Soemyarso NA, Subandyah K, Prasetyo RV. Rekomendasi gangguan ginjal akut pada anak. Unit Kerja Koordinasi Nefrologi Ikatan Dokter Anak Indonesia, Surabaya, Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2014.
6. Fitzpatrick MM, Kerr SJ, Bradbury MG. The child with acute renal failure. Dalam: Webb N, Postlethwaite R, penyunting, *Clinical Paediatric Nephrology*, edisi ke-3, Oxford University Press, 2003, h. 405-26.
7. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of the new era. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2147-9.
8. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:253-63.
9. Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. Dalam: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, penyunting. *Pediatric Nephrology*, edisi ke-6, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009, h. 1603-18.
10. Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29:300-7.
11. Biesen WV, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1314-9.
12. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critical ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol*. 2009;24:265-74.

13. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, dkk. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:851-60.
14. Arevalo PS, Palijan A, Vertullo L, Devarajan P, Bennet MR, Sabbiseti V, dkk. Cystatin C in acute kidney injury diagnosis: early biomarkers or alternative to serum creatinine? *Pediatr Nephrol.* 2015;30:665-76.
15. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;Suppl 3:70-2.
16. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, dkk. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4)R84
17. Parravicini E. The clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:146-50.
18. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008;12:2151-7.
19. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, dkk. Kidney NGAL is a novel marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:856-63.
20. Haase M, Bellomo R, Devarajan R, Schkattman P, Haaze-Fielitz A, NGAL Metaanalysis investigator group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1012-24.
21. Al-Ismaili ZA, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:29-40.
22. Parmaksiz G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:97-193.
23. Ivanisevic I, Peco-Antic A, Vulicevic I, Hercog D, Milovanovic V, Kotur-Stevuljevic J, dkk. L-FABP can be an early biomarker of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:963-9.
24. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, dkk. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005;365:1231-8.
25. De Geus HRD, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012;5:102-8.



---

# Sepsis associated acute kidney injury

Irene Yuniar

Tujuan:

1. Mengetahui definisi, etiologi, penegakkan diagnosis, dan prognosis sepsis pada anak
2. Mengetahui insidens acute kidney injury (AKI) pada sepsis
3. Memahami manifestasi klinis AKI pada anak sepsis
4. Mengetahui pemeriksaan penunjang untuk diagnosis AKI terkait sepsis pada anak
5. Memahami tatalaksana AKI terkait sepsis pada anak

Sepsis pada anak masih merupakan masalah yang sering dijumpai pada praktik klinis sehari-hari. Sepsis berat dan syok sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas (60%) anak yang dirawat di ruang rawat intensif anak. Definisi sepsis terbaru merujuk kepada pedoman nasional pelayanan kedokteran IDAI tahun 2016 dengan titik berat sepsis adalah disfungsi organ akibat infeksi.<sup>1</sup> Disfungsi organ dipakai untuk memperkirakan beratnya sepsis dan luaran pasien dengan cara menghitung skor *PEdiatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD)-2.<sup>2</sup>

Disfungsi organ pada sepsis sering terjadi di ginjal yang pada akhirnya mengakibatkan cedera ginjal akut atau disebut *acute kidney injury* (AKI). *Acute Kidney Injury* (AKI) ditandai dengan meningkatnya konsentrasi kreatinin serum dan nitrogen sebagai produksi sisa serta ketidakmampuan ginjal untuk mengatur keseimbangan air dan elektrolit.<sup>3</sup>

*Acute kidney injury* (AKI) berhubungan erat dengan mortalitas yang tinggi, lama dan biaya perawatan yang meningkat, serta prognosis yang buruk.<sup>4,5</sup> Kondisi cedera ginjal dapat bersifat reversibel atau ireversibel. Pada tahun 2007, *Acute Dialysis Quality Initiative working group* mengemukakan istilah AKI dengan menggunakan kriteria RIFLE yang terdiri dari *risk*, *injury*, *failure*, *loss* dan *end-stage*.<sup>6</sup> Pada tahun yang sama, Akcan-Arikan. dkk. membuat modifikasi kriteria RIFLE untuk pasien pediatri yang disebut *pediatric RIFLE* (p-RIFLE) dengan memperhatikan produksi urin selama periode waktu tertentu ditambah dengan menilai bersihan kreatinin.<sup>7</sup>

Pada pasien sepsis, AKI dapat terjadi akibat *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), kondisi hipoksemia, ataupun akibat pemberian obat-obat

seperti inotropik atau vasopresor, antibiotik dan lain sebagainya. Diperlukan pengetahuan tentang AKI pada anak dengan sepsis sehingga kerusakan ginjal lebih lanjut dapat dicegah serta morbiditas dan mortalitas pasien dapat diturunkan.

## Definisi, etiologi, penegakkan diagnosis, dan prognosis sepsis pada anak

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh gangguan respon imun terhadap infeksi. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2 yang meliputi disfungsi sistem saraf pusat, kardiovaskular, renal, respiratori dan hematologi.<sup>2</sup> Skor PELOD-2 dapat dilihat pada tabel 1. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor PELOD-2  $\geq 11$  (atau  $\geq 7$  pada rumah sakit tipe B dan C yang tidak dapat melakukan pemeriksaan laktat).<sup>1</sup>

**Tabel 1. Skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2<sup>2</sup>**

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Neurologi</b>							
Glasgow Coma Score	$\geq 11$	5 - 10			3 - 4		
Pupillary reaction							
		Kedua-nya reaktif				Kedua-nya non-reaktif	
<b>Kardiovaskular</b>							
Laktatemia (mmol/L)	$< 5.0$	5.0 -			$\geq 11.0$		
Mean arterial pressure (mmHg)		10.9					
0 - < 1 bulan	$\geq 46$		31 - 45	17 - 30			$\leq 16$
1 - 11 bulan	$\geq 55$		39 - 54	25 - 38			$\leq 24$
12 - 23 bulan	$\geq 60$		44 - 59	31 - 43			$\leq 30$
24 - 59 bulan	$\geq 62$		46 - 61	32 - 44			$\leq 31$
60 - 143 bulan	$\geq 65$		49 - 64	36 - 48			$\leq 35$
$\geq 144$ bulan	$\geq 67$		52 - 68	38 - 51			$\leq 37$
<b>Renal</b>							
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )							
0 - < 1 bulan	$\leq 69$		$\geq 70$				
1 - 11 bulan	$\leq 22$		$\geq 23$				
12 - 23 bulan	$\leq 34$		$\geq 35$				
24 - 59 bulan	$\leq 50$		$\geq 51$				
60 - 143 bulan	$\leq 58$		$\geq 59$				
$\geq 144$ bulan	$\leq 92$		$\geq 93$				
<b>Respiratori</b>							
$\text{PaO}_2$ (mmHg)/ $\text{FiO}_2$	$\geq$		$\leq 60$				
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	$\leq$			$\geq 95$			
Ventilasi invasif	tidak	59 - 94		ya			
<b>Hematologi</b>							
Hitung sel darah putih ( $\times 10^9/\text{L}$ )	$> 2$		$\leq 2$				
Platelet ( $\times 10^9/\text{L}$ )	$\geq 142$	77 - 141	$\leq 76$				

Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (tabel 2).<sup>8, 9</sup> Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor.<sup>1</sup>

**Tabel 2. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia<sup>8,9</sup>**

---

<b>Bayi dan anak di komunitas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptococcus pneumoniae merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif</li> <li>• Neisseria meningitidis</li> <li>• Staphylococcus aureus dan Streptococcus grup A, pada anak sehat</li> <li>• Haemophilus influenzae tipe B</li> <li>• Bordetella pertussis (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)</li> </ul>
<b>Bayi dan anak di rumah sakit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesuai pola kuman di rumah sakit</li> <li>• Coagulase-negative Staphylococcus (akibat kateter vaskular)</li> <li>• Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</li> <li>• Organisme gram negatif: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, E.coli, dan Acinetobacter sp</li> </ul>
<b>Asplenia fungsional/aspleni</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis Salmonella (Salmonella osteomyelitis pada penyakit sickle cell)</li> <li>• Organisme berkapsul: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae</li> </ul>
<b>Organisme lain</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jamur (spesies Candida dan Aspergillus) dan virus (influenza, respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, varicella dan herpes simplex virus)</li> </ul>

---

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya infeksi dan adanya tanda disfungsi organ. Adanya infeksi didapatkan dari adanya faktor predisposisi infeksi, tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung dan respon inflamasi. Kecurigaan disfungsi organ secara awal dilakukan dengan melihat gejala klinis adanya *warning signs* yaitu bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis berupa penurunan kesadaran, gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau tekanan arterial rerata), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan *work of breathing*, sianosis).<sup>10</sup> Prognosis sepsis dapat diketahui dengan menghitung *predicted death rate* setelah didapatkan skor PELOD-2.<sup>2</sup> Hal ini penting diketahui supaya dapat melakukan edukasi kepada orang tua pasien mengenai tingkat keparahan penyakit pasien.

## Insidens AKI pada sepsis

Insidens AKI baik pada orang dewasa maupun yang dirawat di ruang rawat intensif berada dalam rentang 16-67%. Sayangnya insidens ini meningkat 2,8% tiap tahunnya. Di negara berkembang, AKI terjadi pada 26-50% pasien yang mengalami sepsis sementara hanya 7-10% yang mengalami AKI pada pasien dengan gangguan ginjal primer.<sup>5</sup> Studi yang dilakukan oleh Bagshaw dkk pada tahun 2007 dalam Beginning, Ending, Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators menemukan bahwa AKI terjadi pada

5,7% dari 29.000 pasien dengan sepsis menempati urutan pertama dari daftar penyebab yaitu sebesar 47,5%.<sup>11</sup> Saragih dkk. menemukan insidens AKI terjadi pada 32,5% dari 40 pasien yang dirawat di PICU dan 46,2% diantara pasien AKI mengalami sepsis.<sup>12</sup> Penelitian dengan jumlah subjek yang lebih banyak dilakukan oleh Naik S dkk. dengan menemukan 103 dari 252 (40,9%) pasien yang dirawat di PICU mengalami AKI. Pada penelitian ini ditemukan sepsis sebanyak 30 dari 103 (29,1%) pasien AKI.<sup>13</sup>

## Manifestasi klinis AKI terkait sepsis

Manifestasi klinis AKI terkait sepsis tidak berbeda dengan tanpa sepsis. Diagnosis AKI dibangun berdasarkan kriteria pRIFLE dengan klasifikasi yang dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Kriteria pediatric RIFLE (pRIFLE)<sup>7</sup>**

	Nilai bersihan kreatinin (eCCI)	Produksi urin ( <i>urine output, OU</i> )
Risk (R)	Berkurang 25%	< 0,5 ml/kg/jam dalam 8 jam
Injury (I)	Berkurang 50%	< 0,5 ml/kg/jam dalam 16 jam
Failure (F)	Berkurang 75% atau < 35mL/menit/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/jam dalam 24 jam atau anuri dalam 12 jam
Loss (L)	Menetap > 4 minggu	
End-stage (E)	Menetap > 3 bulan	

Waktu untuk terjadinya AKI pada pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif anak (*pediatric intensive care unit, PICU*) bervariasi. Akcan-Arikan dkk. melaporkan pasien yang masuk PICU terjadi AKI pada  $3,3 \pm 3,1$  hari,<sup>7</sup> tetapi Plótz dkk. melaporkan AKI terjadi pada  $1,9 \pm 1,6$  hari perawatan PICU.<sup>14</sup> Dibandingkan dengan AKI yang tidak mengalami sepsis, AKI pada sepsis mempunyai tingkat keparahan yang lebih tinggi. Hal ini dapat dilihat baik secara klinis maupun laboratoris. Pasien AKI yang mengalami sepsis memenuhi kriteria injuri 16,3% (dibandingkan 12,6% AKI non-sepsis) dan *failure* 9,6% (dibandingkan 5% AKI non sepsis).<sup>5</sup> Penelitian Saragih dkk. pada 40 pasien yang dirawat di PICU memperlihatkan bahwa pasien mengalami AKI klasifikasi *risk* sebanyak 15%, *injury* 2,5% dan *failure* 12,5% pada hari pertama rawat.<sup>12</sup>

## Pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis AKI terkait sepsis

Pemeriksaan biokimia urin diperlukan untuk menegakkan diagnosis AKI. Fraksi ekresi natrium (FeNa) dan urea (FeU) serta urinalisa lengkap tidak dapat membedakan AKI terkait sepsis dan bukan sepsis.<sup>5</sup> Beberapa pemeriksaan

*biomarker* dapat dipakai untuk mengetahui AKI terkait sepsis sebelum berubah menjadi serum kreatinin. Pemeriksaan *neutrophil gelatinase-associated lipocain* (NGAL) plasma dan urin pada pemeriksaan jam ke 0, 12 dan 24 secara bermakna lebih tinggi kadarnya pada 83 pasien AKI terkait sepsis dibandingkan dengan AKI tanpa sepsis<sup>15</sup>. Peningkatan NGAL akan terjadi apabila sel dalam keadaan stres, misalnya infeksi, inflamasi, iskemia, dan neoplasma. Bila terjadi kerusakan tubulus ginjal, kadar NGAL meningkat untuk menginduksi re-epitelisasi tubulus.<sup>16, 17</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Lawang SA dkk. menemukan bahwa semakin berat sepsis maka kadar NGAL urin semakin meningkat. Namun, tidak terdapat korelasi antara NGAL urin dengan kriteria pRIFLE. Dengan kata lain, bisa saja menurut kriteria pRIFLE masih normal belum terjadi AKI, tetapi NGAL sudah tinggi. Hal ini dikarenakan peningkatan NGAL lebih dulu terjadi dibandingkan kreatinin seperti yang digunakan dalam kriteria pRIFLE. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa pemeriksaan NGAL urin mempunyai sensitifitas 100%, spesifisitas 63%, *positive predictive value* 27,27%, dan *negative predictive value* 100%. Dengan demikian, pemeriksaan NGAL urin baik buat skrining tetapi tidak baik untuk diagnostik.<sup>18</sup>

Marker spesifik untuk melihat adanya cedera tingkat selular akibat sepsis terhadap organ ginjal telah banyak disebutkan seperti *E-selectin*, *cell-cycle arrest marker tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2* (TIMP-2), dan *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFB 7). Marker-maker ini disebutkan lebih superior daripada pemeriksaan NGAL, interleukin 18, dan *kidney injury molecule* (KIM)-1.<sup>19</sup>

## Tata laksana AKI terkait sepsis

Tidak ada tatalaksana khusus untuk AKI terkait sepsis.<sup>5</sup> Pada pasien dilakukan balans cairan ketat, pemantauan elektrolit, pengurangan konsumsi obat-obat yang mengganggu fungsi ginjal atau menyesuaikan dosis antibiotik dengan fungsi ginjal pasien. Karena ginjal meregulasi keseimbangan kalium dan mengeksresikannya di ginjal, maka pada AKI sering terjadi hiperkalemia yang biasanya mengancam nyawa dan perlu segera ditatalaksana.<sup>3</sup> Beberapa obat yang dipakai dalam tatalaksana hiperkalemia terdapat pada tabel 4.

Terapi sulih ginjal atau *continuous renal replacement therapy* (CRRT) dilakukan untuk pasien AKI terkait sepsis dengan kondisi kritis dan tidak stabil. Kebutuhan *Renal Replacement Therapy* (RRT) bervariasi antara 24-89% pada AKI terkait sepsis dan renjatan sepsis.<sup>20</sup> Terapi CRRT pada anak yang mengalami AKI terkait sepsis meningkatkan keberhasilan tatalaksana.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan Naik dkk. pada tahun 2014 mendapatkan bahwa RRT diperlukan pada 5,8% pasien yang mengalami AKI. Indikasi RRT pada penelitian ini adalah gangguan elektrolit, asidosis, dan kelebihan cairan. Tidak

**Table 4. Obat-obat yang digunakan dalam tatalaksana hiperkalemia<sup>3</sup>**

Nama Obat	Mekanisme	Dosis	Onset (min)	Komplikasi
Sodium bikarbonat	Influks K <sup>+</sup> ke dalam sel	1 mEq/kg IV selama 10-30 menit	15-30	Hipernatremia
Albuterol	Influks K <sup>+</sup> ke dalam sel	400 µg melalui nebulizer	30	Takikardi, hipertensi
Glukosa dan insulin	Influks K <sup>+</sup> ke dalam sel	Glukosa 0.5g/kg, Insulin 0,1 U/kg IV selama 30 menit	30-120	Hipoglikemi
Kalsium glukonat 10%	Stabilisasi membran	0,5-1 mL/kg IV selama 5-15 menit	Segera	Bradikardi, aritmia, hiperkalsemia
Kalsium klorida	Stabilisasi membran	10 mg/kg selama 5-15 menit	Segera	Bradikardi, aritmia, hiperkalsemia
Sodium polistirene sulfonat (Kayexalate®)	Pertukaran Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> di mukosa kolon	1 g/kg PO atau PR di dalam sorbitol	30-60	Hipernatremia, konstipasi, iritasi membran kolon jika diberikan PR

K<sup>+</sup> = potasium; IV = intravena; Na<sup>+</sup> = sodium; PR = per rektum

ada hubungan antara kelas dalam pRIFLE dengan RRT. Mortalitas pasien yang dilakukan RRT sebesar 60%.<sup>13</sup>

## Prognosis

Pasien yang mengalami AKI terkait sepsis mempunyai prognosis yang lebih buruk daripada pasien sepsis yang tidak mengalami AKI.<sup>21</sup> Pada anak, angka kematian dengan sepsis menjadi > 10 kali lipat apabila disertai AKI.<sup>22, 23</sup> Lama rawat pasien yang mengalami AKI dua kali lebih panjang daripada pasien sepsis tanpa AKI.<sup>21</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Lopes dkk. tahun 2009 menemukan bahwa perbaikan fungsi ginjal terjadi di 95,7% pasien AKI terkait sepsis pada hari ke 10,1 ± 8.<sup>24</sup> Mortalitas pasien AKI terkait sepsis lebih tinggi dibandingkan pasien AKI tanpa sepsis, yaitu 19,8% dibandingkan dengan 13,4%.<sup>25</sup>

## Simpulan

*Acute Kidney Injury* (AKI) terkait sepsis merupakan masalah yang banyak ditemukan dalam praktik klinis sehari-hari. Terjadinya AKI pada sepsis disebabkan oleh banyak faktor diantaranya proses inflamasi akibat sepsis, pemakaian obat-obatan selama perawatan, serta kondisi hipoksia jaringan yang juga mengenai jaringan ginjal. Sebagai seorang klinisi, kita harus mampu mengenali AKI terkait sepsis ini sehingga dapat dilakukan penanganan segera dan pasien tidak mengalami gangguan ginjal yang lebih berat hingga

kematian. Sampai saat ini belum ada pengobatan spesifik untuk AKI terkait sepsis. Penanganan sepsis yang optimal, pengurangan konsumsi obat-obat yang merusak ginjal, serta perbaikan kondisi hipoksia adalah usaha-usaha yang dapat dilakukan untuk menatalaksana AKI pada anak. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai *biomarker* yang secara cepat dapat mengenali kondisi AKI pada sepsis serta tatalaksana lebih lanjut di tingkat molekuler untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas AKI terkait sepsis.

## Daftar pustaka

1. Hadinegoro SR CA, Latief A, Pudjiadi AH, Satari IH, dkk. KONSENSUS Diagnosis dan Tata Laksana Sepsis pada Anak. In: Hadinegoro SR CA, Latief A, Pudjiadi AH, Malisie RF, Alam A, editor. 1 ed. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016. p. 28.
2. Leteurtre S DA, Salleron J, et al. PELOD-2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med.* 2013;41:13.
3. SP A. Management of acute kidney injury in children : a guide for a pediatrician. *Pediatr Drugs.* 2008;10:12.
4. Palmieri T LA, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med.* 2009;35:5.
5. Alobaidi R B, RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 2015;35:10.
6. Bellomo R RC, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Workgroup Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:7.
7. Akcan-Arikan A ZM, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;10:8.
8. Mayr FB YS, Angus DC Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;;5:7.
9. Plunkett A TJ. Sepsis in children. *BMJ* 2015;350:1.
10. Gold DL MK, Cohen DM. Evaluating the pediatric early warning score (PEWS) system for admitted patients in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014 November ;(11);: 21:8.
11. Bagshaw SM US, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M. Beginning, Ending, Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcome *Clin J AM Soc Nephrol.* 2007;2:9.
12. Saragih RA MJ, Yuniar I, Dewi R, Pardede SO, Pudjiadi AH, et al. Using pRIFLE criteria for acute kidney injury in critically ill children. *Paediatr Indones.* 2013;53:5.
13. Naik S SJ, Yengkom R, Kalrao V, Mulay A. Acute kidney injury in critically ill children: risk factors and outcomes. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:5.

14. Plótz FB BA, vanWijk JA, Kneyber MC, Bokerkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria *Intensive Care Med.* 2008;34:5.
15. Bagshaw SM BM, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010 36:10.
16. Bolignano D DV, Coppolino G, Campo S, Buemi A. Neutrophil gelatinase-associated (NGAL) as a marker kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:11.
17. Clerico A GC, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristic and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:13.
18. Lawang SA PA, Latief A. Neutrophil gelatinase associated lipocalin urin sebagai deteksi dini acute kidney injury. *Sari Pediatri.* 2014;16:6.
19. Kashani K A-KA, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. . Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:1.
20. Rangel-Frausto MS PD, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273:7.
21. Hoste EA LN, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:9.
22. H A. Gagal ginjal akut. Edisi. Noer S AN, Subandiyah K, editor. Jakarta: IDAI; 2011. h.207-14.
23. SL G. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif.* 2012;33:7.
24. Lopes JA JS, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis.* 2009;13:6.
25. Bagshaw SM GC, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care Med.* 2008;12:1.



---

---

# Gangguan ginjal akut pada neonatus

Eka Laksmi Hidayati

## Tujuan

1. Mampu menegakkan diagnosis gangguan ginjal akut pada neonatus
2. Mampu memberikan tata laksana preventif dan kuratif gangguan ginjal akut pada neonates

Gangguan ginjal akut (GnGA) atau AKI (*acute kidney injury*) adalah kelainan kompleks dengan manifestasi klinis yang bervariasi dari disfungsi ginjal ringan sampai gagal ginjal anurik. Gangguan ginjal akut ini masih merupakan masalah kesehatan karena berhubungan dengan tingginya mortalitas dan morbiditas. Anak dengan GnGA memiliki angka kematian tertinggi pada periode neonatus dan anak sakit kritis dengan GnGA berat yang membutuhkan dialisis, yaitu mencapai 30-50%.<sup>1</sup> Banyak penyakit yang dasarnya bukan pada ginjal dapat mengalami komplikasi GnGA, salah satu yang tersering adalah sepsis. Dan sepsis ini juga merupakan masalah tersering dijumpai pada neonatus, namun demikian penelitian multisenter dengan sampel besar tentang GnGA pada neonatus sakit berat masih jarang. Secara umum data memperlihatkan bahwa anak dengan GnGA menjalani masa perawatan yang lebih panjang, termasuk durasi rawat di ICU, dan juga memiliki kebutuhan lebih tinggi terhadap ventilator.<sup>2</sup>

Masalah GnGA pada neonatus bukan hanya mortalitas dan morbiditas, tetapi juga dalam hal diagnosis. Definisi GnGA yang digunakan saat ini tidak dapat sepenuhnya diterapkan pada neonatus karena berbagai perbedaan mendasar antara neonatus dengan kelompok umur lainnya. Makalah ini membahas tentang diagnosis dan tata laksana GnGA pada pasien neonatus.

## Epidemiologi

Kohort nasional di Amerika Serikat menunjukkan insidens GnGA yang tinggi pada kelompok neonatus, yaitu 19%.<sup>1</sup> Neonatus sakit berat memiliki risiko untuk mengalami GnGA karena beberapa faktor berikut: laju filtrasi glomerulus (LFG) yang masih rendah, imaturitas tubulus, risiko trombosis arteri dan vena renalis akibat kateter akses vaskular umbilikus, umumnya mereka

terpapar dengan berbagai obat nefrotoksik, serta adanya infeksi berulang yang menyebabkan kegagalan multi-organ. Insiden GnGA pada neonatus kemungkinan lebih tinggi dari yang dilaporkan, karena bayi sering mengalami gagal ginjal yang non-oliguria. Hal lain yang juga dapat menyebabkan laporan insidens yang lebih rendah adalah pada penelitian terdahulu kriteria GnGA menggunakan kreatinin yang tinggi (1,5 mg/dL) dan adanya indikasi dialisis. Penelitian pada neonatus sakit berat memperlihatkan tingginya insidens GnGA serta angka kematian sebagai akibat GnGA. Agra dkk mendapatkan angka kematian pasien neonatus yang mengalami GnGA sebesar 25%, dan 47% GnGA yang dilaporkan tersebut tidak mengalami oliguria.<sup>3</sup> Penelitian lain, yaitu pada neonatus cukup bulan yang mengalami sepsis, mendapatkan angka insidens GnGA 26%, dengan angka kematian yang tinggi pada kelompok GnGA dibanding tanpa GnGA (70,2% vs 25%,  $P < 0,0001$ ).<sup>4</sup> Faktor yang berhubungan dengan kematian adalah kegagalan fungsi multi-organ, hipotensi, kebutuhan akan inotropik, instabilitas hemodinamik, serta kebutuhan akan ventilasi mekanik dan dialisis. Bila ditelaah lebih jauh, GnGA jarang menjadi penyebab utama kematian, prognosis dan penyembuhan dari GnGA tergantung pada penyebab yang mendasarinya dan umumnya akan kembali sempurna bila penyakit utamanya teratasi. Hal ini mempertegas pentingnya pengenalan dini faktor risiko GnGA dan memberikan tata laksana pencegahan progresifitas penurunan fungsi ginjal.

## Patogenesis

Bayi baru lahir memiliki laju filtrasi glomerulus yang rendah, dan bahkan sangat rendah pada bayi kurang bulan karena nefrogenesis baru selesai pada usia gestasi 34 minggu (Tabel 1). Dengan fungsi ginjal fisiologis yang masih sangat terbatas ini, maka dapat dimengerti bahwa berbagai kondisi seperti

**Tabel 1. Laju filtrasi glomerulus berdasarkan bersihan inulin bayi sehat<sup>6</sup>**

Usia	Klirens (mL/menit/1,73m <sup>2</sup> )
Bayi kurang bulan	
1-3 hari	14,0 ± 5
1-7 hari	18,7 ± 5,5
4-8 hari	44,3 ± 9,3
3-13 hari	47,8 ± 10,7
1,5-4 bulan	67,4 ± 16,6
Bayi cukup bulan	
1-3 hari	20,8 ± 5
4-14 hari	36,8 ± 7,2
1-3 bulan	85,3 ± 35,1
4-6 bulan	87,4 ± 22,3
7-12 bulan	96,2 ± 12,2
12 tahun	105,2 ± 17,3

sepsis, hipoksia, hipotensi, duktus arteriosus persisten, ventilasi mekanik, dan asidosis, akan cepat menimbulkan gangguan fungsi ginjal.<sup>5</sup>

Patogenesis terjadinya GnGA dimulai dengan penurunan perfusi ginjal yang juga menyebabkan nefropati vasomotor selanjutnya terjadi juga trauma pada tubulus akibat iskemia dan hipoksia. Nefropati vasomotor adalah vasokonstriksi arteriol aferen dan eferen, sehingga idealnya terapi ditujukan untuk mengatasi vasokonstriksi aferen tanpa mempengaruhi secara bermakna terhadap eferen, dan dengan demikian tekanan filtrasi pada kapiler glomerulus dapat mempertahankannya.<sup>6</sup> Hal yang ideal ini telah diuji dalam penelitian, namun sampai saat ini belum ada agen yang dapat digunakan pada kondisi klinis nyata.

## Diagnosis

Kriteria GnGA yang digunakan saat ini adalah berdasarkan definisi yang dikembangkan pada tahun 2004 oleh sebuah grup berisi nefrologis dan intensivis, yaitu RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end stage renal disease*). Selanjutnya di tahun 2007 *the acute kidney injury network (AKIN)*, yang juga merupakan kolaborasi antara nefrologis dan intensivis dari berbagai negara, mengajukan penyempurnaan dari kriteria RIFLE. Secara spesifik rekomendasinya adalah perubahan kecil dalam kadar kreatinin ( $\geq 26,2$   $\mu\text{mol/L}$  = 0,3 mg/dL) dipakai sebagai batas untuk definisi GnGA, sehingga masuk pada stadium 1 (setara RIFLE-*risk*), dan pasien yang memerlukan dialisis masuk dalam stadium 3 (RIFLE-*failure*). Pada populasi dewasa penelitian memperlihatkan korelasi yang baik antara 2 kriteria ini dengan konsekuensi klinis, angka kematian dan prognosis.<sup>7</sup> Untuk anak, Akcan-Arikan dkk mengajukan modifikasi RIFLE pediatrik (pRIFLE), dengan pertimbangan bahwa kadar kreatinin untuk

Tabel 2. Perbandingan pRIFLE<sup>8</sup> dan AKIN<sup>7</sup>

pRIFLE	Kriteria kreatinin serum (eCCI dengan Formula Schwartz)	Keluaran urin
Risk (R)	Peningkatan serum kreatinin $\geq 1,5$ x nilai normal atau penurunan eCCI 25%	<0,5ml/kg/jam selama 6 jam
Injury (I)	Peningkatan serum kreatinin $\geq 2$ x dari nilai normal atau penurunan eCCI 50%	<0,5ml/kg/jam selama 12 jam
Failure (F)	Peningkatan serum kreatinin $\geq 3$ x dari nilai normal atau penurunan eCCI 75% atau eCCI < 35 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	<0,3ml/kg/jam selama 24 jam atau anuria selama 12 jam
<b>AKIN</b>	<b>Kriteria kreatinin serum</b>	<b>Keluaran urin</b>
Stadium 1	Peningkatan kreatinin serum $\geq 26,2$ $\mu\text{mol/L}$ (=0,3mg/dL) atau peningkatan $\geq 150$ -199% dari nilai dasar	<0,5ml/kg/jam selama 6 jam
Stadium 2	Peningkatan kreatinin serum 200-299% dari nilai dasar	<0,5ml/kg/jam selama 12 jam
Stadium 3	Peningkatan kreatinin serum $\geq 300$ % dari nilai dasar atau peningkatan kreatinin serum $\geq 354$ $\mu\text{mol/L}$ dengan peningkatan akut minimal 44 $\mu\text{mol/L}$ atau inisiasi RRT	<0,3ml/kg/jam selama 24 jam atau anuria selama 12 jam

mencapai kriteria F lebih rendah, tidak setinggi 4 mg/dL, sehingga dipakai  $LFG < 35 \text{ mLmenit}/1,73\text{m}^2$  (Tabel 2).<sup>8</sup>

Berbagai model klasifikasi GnGA ini belum pernah ada penelitian dalam skala besar pada populasi neonatus, namun terdapat data dari subkelompok neonatus tertentu, misalnya pada BBLR, neonatus yang mengalami ensefalopati hipoksik iskemik, atau asfiksia. Dari salah satu penelitian subkelompok tersebut, yaitu yang dilakukan pada BBLSR, didapatkan modifikasi kriteria AKIN yang saat ini dapat diterapkan pada kelompok neonatus (Table 2).<sup>9</sup>

**Tabel 3. Klasifikasi definisi gangguan ginjal akut pada neonatus (modifikasi KDIGO)<sup>9</sup>**

Stadium	Kreatinin serum	Produksi urin
0	Tidak ada perubahan atau kenaikan <0,3mg/dL	≥0,5 mL/kg/jam
1	Kenaikan 0,3mg/dL atau 150-<200% dari nilai sebelumnya	< 0,5 mLkg/jam selama 6-12 jam
2	Kenaikan 200-300% dari nilai sebelumnya	< 0,5 mLkg/jam selama ≥ 12 jam
3	Kenaikan >300% dari nilai sebelumnya atau 2,5 mg/dL atau dialisis	< 0,5 mLkg/jam selama ≥ 24 jam atau anuria ≥ 12 jam

Dalam kriteria RIFLE maupun AKIN, dasar definisi GnGA adalah perubahan kadar kreatinin serum dan produksi urin, kemudian perhitungan menggunakan formula Schwartz untuk estimasi bersihan kreatinin, atau berdasarkan kenaikan kreatinin serum lebih dari 0,3 mg/dL dari nilai dasar dalam periode 48 jam. Kesulitan penerapan kriteria ini adalah bahwa formula Schwartz belum divalidasi penggunaannya pada bayi kurang dari 30 hari, dan data memperlihatkan bahwa kejadian GnGA pada neonatus, bahkan yang bermakna pun, dapat terjadi tanpa kenaikan kreatinin serum >0,3 mg/dL dari nilai dasar pada saat baru lahir. Hal ini berhubungan dengan pola kreatinin serum pada bayi baru lahir di minggu pertamanya, bahwa kreatinin bayi baru lahir merupakan refleksi kreatinin ibu yang ditransfer melalui plasenta kemudian akan terjadi penurunan sebagai hasil dari bersihan ginjal yang efektif pada kondisi normal. Berdasarkan pengetahuan tentang penurunan kreatinin serum di minggu pertama kehidupan ini, dilakukan penelitian dan diperoleh pola yang dapat dipertimbangkan sebagai salah satu kriteria untuk diagnosis GnGA pada bayi cukup bulan.<sup>10</sup> Penelitian ini mendapatkan penurunan kreatinin ≥ 50% atau mencapai nilai 0,6 mg/dL sebelum hari ke 7 berkorelasi dengan luaran klinis yang baik, dan ini dianggap sebagai kontrol fungsi ginjal yang normal. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan untuk kewaspadaan terhadap GnGA, meskipun belum secara resmi digunakan sebagai kriteria diagnosis.

## Tata laksana

Gangguan ginjal akut adalah komplikasi dari berbagai kondisi klinis pada

neonatus sakit berat, tidak pernah merupakan diagnosis tunggal. Upaya pencegahan dan kewaspadaan dini terhadap timbulnya GnGA pada neonatus berisiko merupakan langkah awal yang harus dilakukan. Pemeriksaan fisis rutin berfokus pada status hidrasi dan tanda vital, juga pengkajian harian terhadap balans cairan, perhitungan diuresis dan berat badan. Kecukupan cairan untuk menjaga stabilitas hemodinamik merupakan tata laksana utama, pertimbangkan inotropik bila diperlukan untuk menjaga tekanan darah pada nilai normal. Tidak ada tanda dan gejala dini yang menunjukkan awal terjadinya GnGA, sehingga tidak ada panduan kapan pemeriksaan kreatinin dilakukan.

Sesudah diagnosis GnGA ditegakkan, fokus utama tata laksana adalah mencegah terjadinya progresifitas penurunan fungsi ginjal dan sekuele jangka panjang. GnGA seringkali didahului dengan kondisi hipoperfusi, sehingga saat terjadi GnGA pasien umumnya mendapat cairan dalam jumlah yang banyak, yang pada akhirnya menyebabkan kelebihan cairan, yang berhubungan dengan mortalitas.<sup>11</sup> Untuk mengatasinya, pembatasan cairan segera dilakukan dengan memberi cairan sesuai *insensible water loss* (preterm 50-70 mL/kg/hari; term 30 mL/kg/hari), ditambah urin dan cairan yang hilang dari tubuh,<sup>12</sup> misalnya diare atau selang nasogastrik. Diuretik sering digunakan untuk neonatus dengan GnGA untuk mempertahankan produksi urin. Furosemid merupakan diuretik pilihan yang banyak digunakan pada neonates,<sup>13</sup> atas dasar bukti pada populasi dewasa dapat mengubah GnGA oliguria menjadi non-oliguri yang memiliki prognosis lebih baik. Bukti ini bahkan menyimpulkan bahwa sangat beralasan untuk menggunakan furosemid segera setelah terjadi oliguria, meskipun belum ditegakkan diagnosis GnGA. Rekomendasi secara umum dosis yang digunakan adalah dimulai dari 0,5-1 mg/kgBB, namun umumnya dibutuhkan dosis lebih besar yaitu 2-5mg/kgBB, dapat diberikan tiap 6 jam pada bayi cukup bulan, sedangkan bayi kurang bulan  $\geq 32$  minggu tiap 12 jam dan  $< 32$  minggu tiap 24 jam. Untuk mencegah efek samping ototoksitas, dianjurkan pemberian terus menerus (*continuous*) dibandingkan dengan bolus, dimulai dengan dosis 0,1 mg/kgBB/jam, dan menghindari penggunaan obat yang juga ototoksik seperti aminoglikosida. Efek samping lain adalah imbalance elektrolit yaitu hiponatremia dan hipokalemia, sehingga diperlukan pemantauan berkala.

Hiponatremia, hiperkalemia, hiperfosfatemia dan hipokalsemia dapat terjadi seperti umumnya GnGA.<sup>12</sup> Hiponatremia dengan gejala letargi atau kejang dan hiponatremia  $< 120$  mEq/L dikoreksi dengan NaCl 3% selama 6 jam sesuai perhitungan berikut:

$$\text{Na yang dibutuhkan (mEq)} = (\text{Na yang diinginkan} - \text{Na aktual}) \times \text{BB kg} \times 0,8$$

Hiperkalemia dapat teratasi dengan diuretik dan pemberian biknat untuk sekaligus koreksi asidosis metabolik, dapat juga diberikan kalsium glukonas

0,5-1 mL/kg IV selama 10 menit. Hiperfosfatemia diterapi dengan pengikat fosfat, yaitu kalsium karbonat. Sedangkan untuk hipokalsemia diberikan terapi intravena bila ada tetani atau kejang, yaitu dengan kalsium glukonas 10% 40 mg/kg.<sup>12</sup>

Pemberian nutrisi merupakan hal yang juga penting, dengan protein 1-2 g/kg/hari. Asidosis metabolik dikoreksi dengan bikarbonat sesuai rumus berikut:

$$\text{Bikarbonat (mEq)} = (24 - \text{kadar HCO}_3 \text{ serum}) \times \text{BB (kg)} \times 0,5$$

Definisi hipertensi pada neonatus bervariasi, yang paling sederhana adalah tekanan darah sistolik >90 mmHg dan diastolik >60 mmHg untuk bayi cukup bulan, sedangkan untuk bayi kurang bulan sistolik >80 mmHg dan diastolik > 50 mmHg.<sup>12</sup> Antihipertensi pilihan pada neonatus GnGA adalah golongan *calcium channel blocker*, misalnya amlodipin atau nikardipin.

Pada keadaan GnGA berat, adakalanya indikasi dialisis tak terhindarkan, misalnya asidosis, uremia, imbalance elektrolit, dan kelebihan cairan yang refrakter, serta adanya kesulitan untuk pemberian nutrisi.<sup>12</sup> Secara umum pada pusat kesehatan yang telah maju, tata laksana GnGA berat pada dewasa dan anak mengalami perubahan dalam menempatkan dialisis yang dahulu dianggap sebagai usaha akhir bila konservatif tidak berhasil, sekarang menjadi terapi suportif yang dapat diberikan lebih awal. Salah satu bukti yang mendasari perubahan posisi dialisis dalam terapi adalah penelitian yang dilakukan oleh *The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry group (ppCRRT)*. Registri prospektif 227 anak ini mendapatkan bahwa peningkatan persentasi kelebihan cairan >20% saat inisiasi CRRT berhubungan dengan angka kesintasan yang lebih rendah (46% vs 68%,  $p < 0,0001$ ).<sup>14</sup> Untuk populasi neonatus prinsip dialisis lebih dini tidak dapat diterapkan karena masalah teknis alat dan mesin dialisis yang justru dapat meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas. Untuk itu modalitas dialisis yang banyak dipilih adalah dialisis peritoneal yang pelaksanaannya lebih mudah, tidak perlu akses vaskular atau sirkuit darah ekstrakorporal. Di Indonesia, hemodialisis dan *continuous renal replacement therapy (CRRT)* belum dapat dilakukan karena kesulitan pemasangan akses dan tidak tersedianya alat yang berukuran kecil. Sementara untuk dialisis peritoneal juga masih terbatas karena kurangnya tenaga medis yang mampu melakukan prosedur ini.

## Prognosis jangka panjang

Pengamatan jangka panjang pada neonatus yang mengalami GnGA menunjukkan hasil bahwa secara umum terdapat risiko timbulnya sekuele pada ginjal, yaitu penyakit ginjal kronik (PGK). Petanda PGK yang ditemukan meliputi albuminuria persisten dengan rasio albumin kreatinin pada urin

sewaktu (mikroalbuminuria)  $>30\text{mg/g}$ , penurunan ringan LFG ( $60\text{-}90\text{ mLmenit/1,73m}^2$ ), hiperfiltrasi (LFG  $> 150\text{ mL/menit/1,73m}^2$ ) dan hipertensi. Terdapat kelemahan pada bukti timbulnya PGK pada kelompok anak yang mengalami GnGA saat neonatus, yaitu berbagai penelitiannya berskala kecil *single-center* dengan kriteria GnGA yang tidak sama, dan variasi dalam berbagai hal lain meliputi populasi neonatus (BBLR, bayi asfiksia, bayi pasca-operasi), durasi pemantauan dan petanda PGK yang dinilai.<sup>15</sup>

Mengingat dampak PGK yang bermakna terhadap beban masalah kesehatan dan kualitas hidup, maka pemantauan jangka panjang pada neonatus yang mengalami GnGA tetap dianjurkan. Panduan GnGA yang dikeluarkan KDIGO merekomendasi evaluasi kondisi ginjal pada 3 bulan pasca GnGA<sup>16</sup>, dan selanjutnya rutin tiap tahun minimal tekanan darah dan albumin urin.<sup>15</sup>

## Simpulan

Telah disampaikan pengertian dan permasalahan gagal ginjal akut pada neonatus. Karena tanda dan gejalanya tidak khas, deteksi dini dan tata laksana awal sangat penting dan menentukan prognosis pasien.

## Daftar pustaka

1. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, dkk. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical association in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1661-9.
2. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, dkk. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15:R146.
3. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gurakan B, Saatci . Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail*. 2004;26:305-9.
4. Mathur NB, Agarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2006; 73:499-502.
5. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:227-39.
6. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1839-48.
7. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1569-74.
8. Akcan-Arkan A, Zappitellu M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein LS. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028-35.

9. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014;40:1481–8.
10. Gupta C, Massaro AN, Ray PE. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Ped Nephrol.* 2016;31:1167-78.
11. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonates. *Pediatr Nephrol.* 2013;661-6.
12. Friedlich PS, Evans JR, Tulassay T, Seri I. Acute and chronic renal failure. Dalam: *Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA, penyunting. Avery's Diseases of the Newborn. Edisi ke-8. Elsevier; 2004. h. 1303-6.*
13. Moghal NE, Shenoy M. Furosemid and acute kidney injury in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed.* 2008;93:F313-6.
14. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:316–25.
15. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal prespective. DOI 10.1007/s00467-015-3298-9. *Pediatr Nephrol.* Published online: 25 January 2016.
16. Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138



---

---

# Pendekatan diagnosis trombositopenia pada anak

Novie Amelia Chozie

## Tujuan:

1. Mengetahui etiologi dan mekanisme trombositopenia pada anak.
2. Mengetahui algoritma pendekatan diagnosis trombositopenia pada anak.
3. Mengetahui tujuan tata laksana trombositopenia secara umum dan tata laksana penyakit-penyakit tersering dengan gejala trombositopenia pada anak.

Trombositopenia pada bayi dan anak merupakan keadaan yang sering dihadapi oleh dokter dalam praktik sehari-hari. Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit kurang dari 150.000/uL (rentang nilai normal 150.000–400.000/uL).<sup>1,2</sup> Trombositopenia adalah penyebab tersering gangguan hemostasis primer pada anak, yang menyebabkan terjadinya perdarahan. Namun demikian, seringkali kita jumpai dalam praktik sehari-hari anak dengan trombositopenia tanpa keluhan atau gejala, yang diketahui tanpa sengaja dari hasil pemeriksaan darah tepi untuk tujuan lain.<sup>2</sup>

Trombositopenia ringan dapat merupakan tanda dari penyakit serius, sebaliknya trombositopenia berat dapat merupakan bagian dari penyakit yang bersifat *self-limiting*.<sup>1,2</sup> Pemahaman mengenai etiologi dan patofisiologi terjadinya trombositopenia dan langkah-langkah pendekatan diagnosis yang tepat sangat membantu kita menegakkan diagnosis dan memberikan tata laksana optimal.

## Mekanisme dan Etiologi

Trombosit adalah fragmen selular yang diproduksi oleh megakariosit di dalam sumsum tulang. Trombosit berukuran sekitar seperlima ukuran eritrosit normal, dengan volume 7–9 fL, dan beredar di sirkulasi darah selama kira-kira 7–10 hari sebelum mengalami degradasi oleh sistem monosit-makrofag terutama di limpa. Trombosit mempunyai peran esensial dalam hemostasis primer, yaitu mempertahankan integritas endotel vaskular dan menghentikan perdarahan

yang berasal dari trauma pembuluh darah kecil melalui pembentukan sumbat trombosit (*platelet plug*). Pada trauma yang lebih berat dan melibatkan pembuluh darah besar, selain trombosit diperlukan juga faktor koagulasi untuk membentuk sumbat fibrin yang stabil (hemostasis sekunder).<sup>2</sup>

Mekanisme terjadinya trombositopenia secara garis besar dibagi menjadi dua, yaitu adanya peningkatan destruksi dan berkurangnya produksi trombosit (lihat Tabel 1).

**Tabel 1. Mekanisme terjadinya trombositopenia<sup>a</sup>**

Peningkatan destruksi trombosit	Penurunan produksi trombosit
<p><b>Proses imun :</b> Purpura trombositopenia imun (PTI), <i>neonatal alloimmune thrombocytopenia</i> (NAIT), <i>neonatal autoimmune thrombocytopenia</i>, <i>drug-induced</i></p> <p><b>Platelet activation/consumption:</b> Koagulasi intravaskular diseminata, sindrom hemolitik-uremik, purpura trombositopenik trombotik, trombotik, enterokolitis nekrotikans</p> <p>Destruksi mekanis: <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>, <i>cardiopulmonary bypass</i>, hemodialisis, aferesis dan transfusi tukar</p> <p><b>Sekuestrasi :</b> Penyakit hati kronik, malaria, penyakit von Willebrand tipe 2B</p>	<p><b>Infeksi</b> <b>Penyakit jantung bawaan sianotik</b> <b>Infiltrasi/kegagalan sumsum tulang :</b> leukemia, anemia aplastik</p> <p><b>Gangguan trombopoiesis herediter/genetik</b> <i>Thrombocytopenia with absent radii syndrome</i>, <i>congenital amegakaryocytic thrombocytopenia</i>, sindrom Wiscott-Aldrich, <i>X-linked thrombocytopenia</i></p>

Walaupun jumlah normal trombosit adalah 150.000 – 450.000/uL, hemostasis primer tidak akan terganggu sampai jumlah trombosit menurun di bawah 75.000/uL. Perdarahan spontan baru terjadi bila trombosit < 50.000/uL, dan perdarahan yang signifikan jarang terjadi kecuali trombosit < 20.000/uL. Perdarahan yang mengancam jiwa umumnya terjadi jika trombosit < 10.000/ $\mu$ L (lihat Tabel 2). Risiko perdarahan akan meningkat bila terdapat gangguan koagulasi maupun gangguan fungsi trombosit, demikian pula kelainan vaskular.<sup>1</sup>

**Tabel 2. Hubungan jumlah trombosit dan risiko perdarahan<sup>a</sup>**

Jumlah trombosit (/ $\mu$ L)	Gejala perdarahan
>100.000	Tidak ada
50.000-100.000	Minimal (pasca-trauma yang berat atau operasi)
20.000-50.000	Perdarahan ringan (kulit)
5.000-20.000	Perdarahan sedang (kulit dan mukosa)
<5.000	Perdarahan berat (perdarahan mukosa dan SSP)

## Trombositopenia neonatal

Dalam keadaan normal, jumlah trombosit pada neonatus (sekali pun prematur) sama dengan pada bayi dan anak yang lebih besar, yaitu  $> 150.000/uL$ . Pada neonatus perlu diperhatikan usia awitan terjadinya trombositopenia dan keadaan umum, yaitu pada neonatus yang sakit (*sick baby*) atau “sehat” (*well baby*). Trombositopenia yang paling sering dijumpai adalah pada neonatus yang sakit. Selain penilaian keadaan umum, pada pemeriksaan fisis perlu tanda-tanda perdarahan, gejala dan tanda infeksi kongenital, hepatosplenomegali, ikterus, malformasi kongenital seperti defek pada ekstremitas.<sup>3,4</sup>

Trombositopenia pada neonatus yang terjadi sebelum usia 72 jam (*early neonatal thrombocytopenia*) umumnya disebabkan oleh insufisiensi plasenta, asfiksia perinatal dan infeksi perinatal. Biasanya trombositopenia bersifat lebih ringan, *self-limiting* dan akan membaik dalam waktu 10 hari. Sebaliknya trombositopenia yang terjadi pada usia lebih dari 72 jam (*late onset*) sebagian besar ( $> 80\%$ ) disebabkan oleh sepsis dan NEC (*necrotizing enterocolitis*), bisa menjadi berat dan lama bila penyebab belum dapat diatasi.<sup>5-7</sup>

Pada neonatus aterm yang tampak sehat (*well baby*), pada usia  $< 72$  jam dapat terjadi trombositopenia berat yang terjadi akibat proses imun (*neonatal alloimmune thrombocytopenia/NAIT*).<sup>5</sup> Kejadian NAIT termasuk jarang, yaitu 1: 1.000–1.500 kelahiran. Trombosit janin yang mengandung antigen masuk ke sirkulasi ibu yang tidak mengandung antigen tersebut, sehingga ibu membentuk antibodi (IgG) terhadap antigen tersebut dan menyebabkan destruksi trombosit pada janin. Hal ini disebut sebagai inkompatibilitas terhadap *human platelet antigen* (HPA), yang tersering yaitu 75% kasus adalah HPA-1a (HPA 1a), sedangkan kasus lainnya yaitu HPA-5b 16% dan HPA-15b 4%.<sup>8</sup> NAIT dapat menyebabkan perdarahan intrakranial pada janin pada 10-20% kasus. Diagnosis ditegakkan dengan diketahuinya terdapat inkompatibilitas HPA pada ayah dan ibu. Untuk mencegah perdarahan intrakranial, pada neonatus yang lahir dengan *isolated thrombocytopenia* tanpa adanya kelainan lainnya, sebaiknya dianggap sebagai NAIT dan dilakukan pemeriksaan USG kepala untuk melihat ada tidaknya perdarahan intrakranial. Bila trombosit  $< 30.000/uL$  perlu diberikan terapi dan transfusi trombosit.<sup>9</sup> Bila memungkinkan, transfusi trombosit menggunakan trombosit ibu (*washed*) namun bila tidak memungkinkan dapat menggunakan HPA-compatible platelet atau trombosit biasa dengan disertai imunoglobulin dan kortikosteroid.<sup>5,10</sup>

## Pada bayi dan anak

Trombositopenia merupakan salah satu masalah hematologis tersering pada bayi dan anak. Mekanisme utama terjadinya trombositopenia pada usia bayi dan

anak adalah penurunan produksi dan meningkatnya destruksi trombosit (baik karena mekanisme imun maupun non-imun/mechanis). Trombositopenia akibat perdarahan berat, dilusi (pada transfusi masif) maupun karena hipersplenisme (pada splenomegali berat) lebih jarang dijumpai.<sup>11</sup>

Menghadapi kasus trombositopenia pada bayi dan anak, perlu dipikirkan terlebih dahulu adalah trombositopenia didapat (*acquired thrombositopenia*). Pada bayi dan anak, penyebab utama trombositopenia didapat adalah infeksi virus akut dan ITP.<sup>2,12</sup>

Trombositopenia kongenital relatif jarang, yaitu sekitar 5% dari seluruh kasus trombositopenia pada anak dan seringkali merupakan trombositopenia herediter, disertai dengan kelainan kongenital lainnya seperti *absent radii*, retardasi mental, kelainan ginjal, gangguan pendengaran, katarak dan lain-lain, serta terdapat riwayat keluarga.<sup>13</sup> Manifestasi klinis trombositopenia kongenital bervariasi, berupa gejala perdarahan yang berat sejak usia neonatus hingga tanpa gejala dan baru terdeteksi secara tak sengaja pada usia dewasa, misalnya pada saat pemeriksaan rutin, atau terdapat gejala perdarahan yang sulit berhenti pada saat trauma atau operasi atau menstruasi.<sup>12</sup>

Salah satu penyebab trombositopenia didapat pada anak melalui mekanisme destruksi trombosit akibat proses imun adalah purpura trombositopenik imun (PTI). Definisi PTI primer berdasarkan konsensus internasional tahun 2009 adalah kelainan didapat ditandai dengan trombositopenia  $< 100.000/\mu\text{L}$  akibat proses imun tanpa adanya penyebab lain yang diketahui. Bila terdapat penyebab lain (misalnya akibat obat-obatan atau kelainan lain) disebut sebagai PTI sekunder.<sup>14</sup> PTI primer dan sekunder sangat berbeda tata laksana dan prognosinya. Pada anak yang paling sering dijumpai adalah PTI primer, dengan angka kejadian PTI simtomatik sebesar 3–8 kasus per 100.000 anak.<sup>1,2,9</sup> PTI primer umumnya dialami anak berusia 2–10 tahun dengan insidens puncak 2–5 tahun. Tidak ada perbedaan insidens berdasarkan jenis kelamin anak.<sup>5,10</sup> Manifestasi klinis yang khas ditandai dengan timbulnya perdarahan mukokutanus secara mendadak pada anak yang tampak “sehat”, umumnya didahului oleh infeksi virus 2–3 minggu sebelumnya. PTI juga dapat timbul pasca-vaksinasi terutama vaksin yang berasal dari virus hidup yang dilemahkan, seperti vaksin MMR (*measles mumps rubella*), meskipun juga dilaporkan dapat terjadi pasca-vaksinasi DPT dan hepatitis B. Biasanya tidak dijumpai adanya gejala lain seperti demam, nyeri tulang, penurunan berat badan, hepatosplenomegali maupun limfadenopati. Bila terdapat salah satu dari gejala lain tersebut, perlu dipikirkan diagnosis selain PTI (lihat Tabel 3).<sup>2,15</sup> Pada dasarnya diagnosis PTI dapat ditegakkan berdasarkan dua kriteria: (1) *Isolated* trombositopenia dengan gambaran darah tepi dan hasil pemeriksaan darah tepi lainnya dalam batas normal, (2) Tidak disertai dengan gejala/penyakit lain yang mungkin dapat menyebabkan trombositopenia.<sup>2,15,16</sup>

Tabel 3. "Red flags" gejala/tanda penyerta trombositopenia yang mencurigakan diagnosis lain selain PTI<sup>2,15</sup>

Anamnesis	Pemeriksaan fisis
Demam	Limfadenopati
Nyeri tulang	Splenomegali
Penurunan berat badan	Pembengkakan sendi
Fatigue	Perawakan pendek
	Defek pada ekstremitas, termasuk agenesis radialis dan ibu jari
	Katarak
	Tuli sensorineural
	Eczema
	Hemangioma

PTI primer saat ini diklasifikasikan berdasarkan lamanya penyakit sampai sembuh paripurna, yaitu *newly diagnosed*, persisten (3–12 bulan) dan kronik (> 12 bulan). Sebagian besar (80%) anak dengan PTI primer akan sembuh paripurna dalam waktu 3 bulan, baik dengan maupun tanpa terapi. Anak dengan PTI persisten dan kronik perlu dirujuk ke spesialis hematologi anak untuk evaluasi lebih lanjut.<sup>14</sup>

Tata laksana PTI bergantung pada berat-ringannya gejala perdarahan dan jumlah trombosit saat diagnosis. Pada anak dengan PTI, jarang sekali terjadi perdarahan berat walaupun jumlah trombosit <10.000/ $\mu$ L. Walaupun demikian risiko perdarahan semakin meningkat dengan makin rendahnya jumlah trombosit. Anak dengan trombosit > 30.000/ $\mu$ L dan asimtomatik tidak membutuhkan terapi maupun transfusi trombosit, kecuali pembatasan aktivitas dan menghindari obat-obatan yang mengganggu fungsi trombosit seperti asam asetil salisilat dan beberapa jenis antiinflamasi non-steroid. Perlu dilakukan pemantauan berkala sampai jumlah trombosit kembali normal.<sup>15</sup>

Pada anak dengan trombosit < 30.000/ $\mu$ L, pemberian terapi dan transfusi trombosit bergantung pada derajat perdarahan.<sup>3,5</sup> Pada anak dengan trombosit <30.000/ $\mu$ L disertai dengan perdarahan kulit (petekie/ekimosis) dapat diberikan terapi tanpa transfusi trombosit. Terapi dan transfusi trombosit perlu diberikan pada anak dengan perdarahan mukokutanus dan trombosit < 30.000/ $\mu$ L, atau pada anak dengan perdarahan berat (perdarahan intrakranial, perdarahan saluran cerna, saluran napas, perdarahan retina). Menurut berbagai guideline dan konsensus yang ada saat ini,<sup>17-20</sup> terapi lini pertama untuk *newly diagnosed* PTI adalah kortikosteroid. Namun demikian tidak ada kesepakatan mengenai jenis, dosis dan lama pemberian kortikosteroid. Pemberian prednison perora 14 mg/kgBB jangka pendek (4 hari) dilaporkan dapat meningkatkan jumlah trombosit dan mencegah pemberian kortikosteroid berkepanjangan sehingga mencegah timbulnya efek samping.<sup>15,21</sup>

Bila terdapat kontraindikasi pemberian steroid, dapat diberikan imunoglobulin intravena dengan dosis 0,8 mg/kgBB, bila trombosit belum

meningkat dan risiko perdarahan berat tetap ada, dapat diberikan dosis ke-2. Pemberian imunoglobulin intravena juga dapat diberikan bersama dengan kortikosteroid bila terdapat perdarahan berat yang mengancam jiwa. Perlu diperhatikan efek samping imunoglobulin intravena seperti *flu-like syndrome*, sakit kepala, menggigil dan lain-lain. Terapi anti-D imunoglobulin pernah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada PTI *newly diagnosed*, namun dengan mempertimbangkan efek samping yang cukup berat (hemolisis intravaskular, gagal ginjal sampai menimbulkan kematian) saat ini di AS anti-D direkomendasikan hanya untuk PTI berat yang refrakter dengan terapi lainnya.<sup>1,15</sup>

Terapi PTI kronik saat ini masih merupakan tantangan karena belum memperlihatkan hasil yang diharapkan dengan obat-obatan yang ada. Beberapa jenis obat seperti antibodi monoklonal (rituximab) dan immunosupresif (siklosporin, azathioprin, danazol, siklofosamid) belum menunjukkan hasil yang memuaskan.<sup>2</sup> Obat-obatan golongan trombopoietin reseptor agonis seperti *romiplostim* dan *eltrombopag* dilaporkan menunjukkan angka keberhasilan yang cukup baik pada pasien dewasa (80%), namun penelitian pada anak masih sangat sedikit dan saat ini penggunaannya masih terbatas untuk pasien refrakter yang mengalami perdarahan mengancam jiwa.<sup>2,11,22,23</sup>

*Drug induced thrombocytopenia* lebih jarang terjadi pada anak dibandingkan pada orang dewasa. Pada anamnesis perlu ditanyakan obat-obatan yang dikonsumsi dalam 1 bulan terakhir. Mekanisme terjadinya adalah adanya *drug dependent antibodies* yang dibentuk terhadap antigen di permukaan trombosit, akibat ikatan antara obat dengan protein di permukaan trombosit. Beberapa obat yang dilaporkan dapat menyebabkan trombositopenia pada anak adalah karbamazepin, fenitoin, asam valproat, trimetoprim/sulfametoksazol, vankomisin dan heparin.<sup>2,24</sup> Bila pemakaian obat dihentikan, trombosit akan kembali normal dalam waktu sekitar 1 minggu.<sup>2</sup>

Selain melalui proses imun, trombositopenia pada anak juga dapat terjadi melalui mekanisme *platelet activation/consumption*, destruksi mekanis dan sekuestrasi (lihat Tabel 1).<sup>1,2</sup> Pada sepsis dan keadaan lain yang disertai koagulasi intravaskular diseminata, pemberian transfusi trombosit diperlukan bila terdapat klinis perdarahan. Transfusi trombosit dapat memperberat koagulasi patologis yang telah terjadi dan memperburuk prognosis sehingga pertimbangan pemberian transfusi harus berdasarkan indikasi yang kuat. Demikian pula pada sindrom hemolitik uremik (akibat verotoksin dari bakteri *Escherichia coli* yang menyebabkan mikrotrombi di ginjal) pemberian transfusi trombosit dapat memperburuk prognosis karena dapat menyebabkan bertambahnya trombus intravaskular. Dalam tata laksana trombositopenia akibat keadaan-keadaan tersebut, perlu dipertimbangkan patofisiologi kelainan yang mendasari penyakit primernya dan tata laksana yang utama adalah mengatasi penyakit primer tersebut.<sup>1,2</sup>

Trombositopenia pada keadaan infeksi (yang tidak disertai koagulasi intravaskular diseminata) umumnya disebabkan oleh supresi sumsum tulang atau kombinasi supresi sumsum tulang dengan destruksi trombosit akibat proses *infection-induced immune-mediated* atau hiperaktivitas sistem retikuloendotelial (terutama bila terdapat splenomegali). Infeksi virus yang dapat menyebabkan supresi sumsum tulang adalah virus Epstein-Barr, *cytomegalovirus*, parvovirus, varisela dan riketsia. Pada infeksi HIV (*human immunodeficiency virus*) sering dijumpai trombositopenia dan disebabkan oleh gangguan produksi di sumsum tulang dan meningkatnya destruksi trombosit.<sup>2,25</sup>

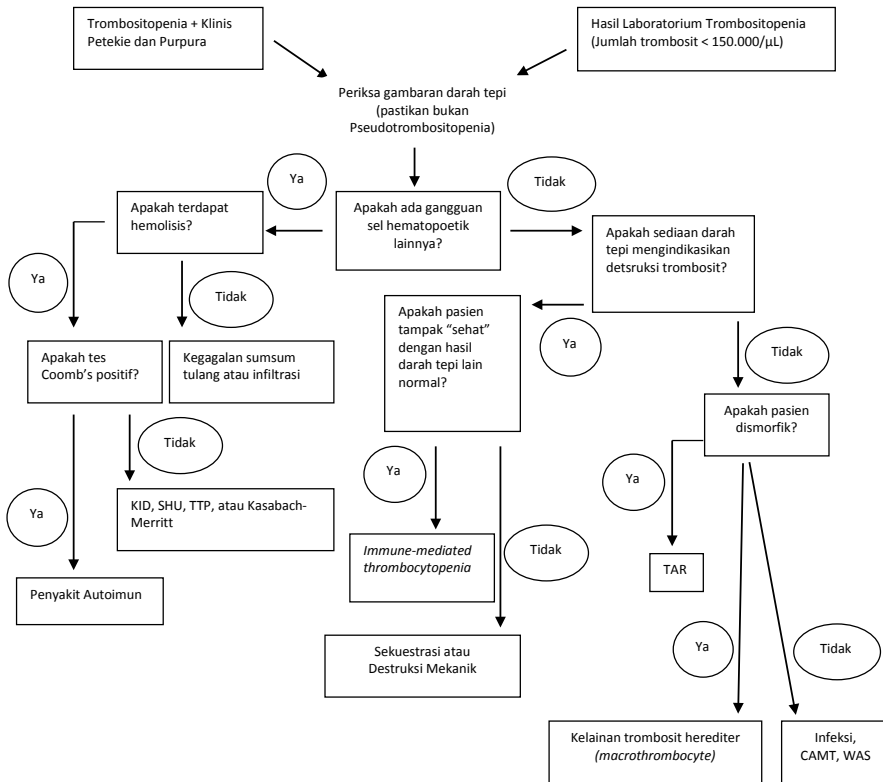
Pada infeksi virus dengue, mekanisme trombositopenia masih belum sepenuhnya diketahui, namun berdasarkan bukti-bukti penelitian yang ada diduga multifaktorial, yaitu kombinasi gangguan produksi trombosit di sumsum tulang, destruksi trombosit di sirkulasi yang melibatkan antiplatelet antibodies, lisis trombosit oleh sistem komplemen, meningkatnya apoptosis dan meningkatnya konsumsi bila terjadi koagulasi intravaskular diseminata.<sup>26-28</sup> Selama volume intravaskular adekuat jarang sekali terjadi perdarahan walaupun dalam kondisi trombositopenia berat  $< 10.000/\mu\text{L}$ . Pemberian transfusi trombosit pada demam berdarah dengue masih kontroversi, terutama transfusi trombosit sebagai profilaksis terjadinya perdarahan pada trombositopenia berat ( $< 10.000\text{--}20.000/\mu\text{L}$ ), penelitian pada anak menunjukkan transfusi trombosit untuk mencegah perdarahan tidak terbukti efektif.<sup>29,30</sup> Indikasi transfusi trombosit pada infeksi dengue adalah bila terjadi perdarahan berat.

## Pendekatan diagnosis

Diagnosis umumnya dapat ditegakkan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis yang baik disertai pemeriksaan penunjang sesuai indikasi.<sup>2,5</sup> Pada anamnesis perlu ditanyakan gejala perdarahan pada saat ini maupun riwayat perdarahan sebelumnya, adanya gejala penyerta seperti gejala infeksi akut, penggunaan obat-obatan, riwayat imunisasi dan riwayat trombositopenia dalam keluarga. Perdarahan khas akibat trombositopenia berupa perdarahan mukokutan, yang sering dijumpai adalah petekie, purpura, perdarahan gusi dan epistaksis.<sup>1,2</sup>

Pemeriksaan penunjang inisial adalah pemeriksaan darah tepi lengkap dan gambaran darah tepi. Dari pemeriksaan darah tepi lengkap dapat diketahui kadar hemoglobin, leukosit dan hitung jenis leukosit untuk menilai sistem hematologi lainnya. Pemeriksaan gambaran darah tepi sangat penting untuk konfirmasi hitung trombosit dan mengeksklusi adanya *pseudotrombositopenia*. Pseudotrombositopenia atau trombositopenia 'palsu' adalah keadaan hasil hitung trombosit seakan-akan kurang dari normal, yang disebabkan kurang tepatnya pengambilan spesimen darah untuk pemeriksaan darah tepi, sehingga

terdapat bekuan darah (*platelet clumping*) yang terhitung sebagai leukosit oleh mesin pemeriksa.<sup>2,5</sup> Selain untuk konfirmasi jumlah trombosit, dari gambaran darah tepi dapat dinilai adanya ukuran dan bentuk trombosit, jika ditemukan banyak *giant trombosit* (trombosit berukuran besar) hal ini dapat menjadi tanda adanya destruksi trombosit sehingga trombosit muda yang berukuran besar lebih cepat dilepaskan ke sirkulasi dari sumsum tulang.<sup>25</sup> Tanda hemolisis (gambaran eritrosit anisopoikilositosis) dapat ditemukan pada keadaan sindrom hemolitik-uremik, TTP, sindrom Evans atau penyakit autoimun hemolitik lainnya, serta penyakit infeksi. Bila didapatkan gambaran hemolisis maka perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan seperti uji Coomb's.<sup>1,2</sup> (lihat Gambar 1).



**Gambar 1. Algoritma Diagnosis Trombositopenia pada anak<sup>2</sup> (dikutip dengan modifikasi)**

KID=koagulasi intravaskular diseminata, SHU=sindrom hemolitik uremik, TAR= *thrombocytopenia with absent radii syndrome*, TTP = *thrombotic thrombocytopenic purpura*, CAMT = *congenital amegakaryocytic thrombocytopenia*, WAS= *Wiscott-Aldrich syndrome*



## Tata laksana

Tujuan tata laksana trombositopenia pada anak adalah mengatasi perdarahan serius atau mencegah perdarahan pada keadaan yang berisiko tinggi, bukan untuk mencapai jumlah trombosit yang normal. Hal yang paling utama adalah mengatasi penyakit dasar yang menyebabkan trombositopenia.<sup>2,5</sup> Pada anak dengan trombositopenia asimtomatik, perlu diberikan edukasi untuk pembatasan aktivitas dan mencegah penggunaan obat-obatan yang mengganggu fungsi agregasi trombosit seperti asam asetil salisilat dan golongan antiinflamasi non-steroid.<sup>1,2,15</sup> Pada Tabel 4 dapat dilihat indikasi transfusi trombosit pada anak dengan trombositopenia.

**Tabel 4. Indikasi transfusi trombosit pada anak trombositopeni.<sup>3</sup>**

Trombosit < 10.000/ $\mu$ L pada keadaan terdapat gangguan produksi trombosit, tanpa adanya faktor risiko lain terhadap timbulnya perdarahan*
Trombosit < 50.000/ $\mu$ L disertai perdarahan aktif atau direncanakan menjalani tindakan/prosedur minor
Trombosit < 100.000/ $\mu$ L disertai perdarahan, koagulasi intravaskular diseminata atau gangguan koagulasi lainnya
Operasi kardiovaskular dengan perdarahan masif, berapa pun jumlah trombosit

\*Keadaan yang meningkatkan risiko perdarahan: demam, perdarahan aktif, operasi, gangguan koagulasi

Asam traneksamat (antifibrinolitik) peroral/intravena 10–15 mg/kgBB tiga kali sehari sebagai *adjunctive treatment* dilaporkan bermanfaat membantu mengatasi perdarahan mukosa pada trombositopenia, terutama pada kasus menoragia.<sup>2,15</sup> Dalam beberapa tahun terakhir dilaporkan keberhasilan penggunaan faktor VIIa rekombinan untuk mengatasi perdarahan masif pada anak dan orang dewasa dengan trombositopenia berat. Namun demikian masih diperlukan evaluasi dan penelitian klinis lebih lanjut sebelum obat ini dapat digunakan secara rutin dalam praktek sehari-hari.<sup>15,31</sup>

Tata laksana trombositopenia pada neonatus pada prinsipnya sama dengan pada bayi dan anak yang lebih besar. Beberapa *guideline* merekomendasikan tranfusi trombosit sebagai profilaksis pada keadaan tertentu jika trombosit < 20.000/ $\mu$ L atau < 30.000/ $\mu$ L walaupun tidak ada perdarahan atau rencana prosedur medis. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan justifikasi transfusi trombosit sebagai profilaksis pada pasien yang tidak mengalami perdarahan.<sup>4,7,9</sup>

## Tata laksana kegawatdaruratan

Anak dengan trombositopenia berat dan mengalami perdarahan serius memerlukan transfusi trombosit segera, apapun penyebab trombositopenia

yang dialaminya. Perdarahan intrakranial adalah salah satu komplikasi serius trombositopenia berat pada anak, dengan angka kejadian < 1% pada anak dengan PTI. Bila terjadi perdarahan intrakranial disertai peningkatan tekanan intrakranial yang berat, konsultasi dengan sejawat bedah saraf diperlukan untuk tindakan kraniotomi darurat. Pada anak dengan PTI yang mengalami perdarahan intrakranial, selain transfusi trombosit perlu diberikan kortikosteroid dosis tinggi yaitu metilprednisolon 30 mg/kgBB atau deksametason 1–2 mg/kgBB intravena, dan imunoglobulin intravena 0,8–1 mg/kgBB.<sup>1,2,15</sup>

## Simpulan

Trombositopenia pada anak merupakan tanda klinis penting yang dapat merupakan bagian dari penyakit hematologis maupun non-hematologis. Perdarahan spontan (minor) umumnya baru terjadi bila trombosit kurang dari 50.000/ $\mu$ L dan risiko perdarahan yang serius/mengancam jiwa biasanya terjadi bila trombosit kurang dari 10.000/ $\mu$ L. Tujuan tata laksana trombositopenia pada anak adalah mengatasi perdarahan serius atau mencegah perdarahan pada keadaan yang berisiko tinggi sesuai dengan panduan praktik klinis, bukan untuk mencapai jumlah trombosit yang normal. Hal yang paling utama adalah mengatasi penyakit dasar yang menyebabkan trombositopenia.

## Daftar pustaka

1. Buchanan GR. Thrombocytopenia during childhood: what the pediatrician needs to know. *Pediatr Rev.* 2005;26:401-9.
2. Consolini DM. Thrombocytopenia in infants and children. *Pediatr Rev.* 2011;32:135-51.
3. Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bühner C, Dame C. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:10-8.
4. Holzhauser S, Zieger B. Diagnosis and management of neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:305-10.
5. van Ommen CH, Peters M. Clinical Practice. The bleeding child. Part I: primary hemostatic disorders. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1-10.
6. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Boom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014;7:387-95.
7. Sola MC. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. *Clin Perinatol.* 2004;31:1-14.
8. Ulusoy E, Tüfekçi Ö, Duman N, Kumral A, Irken G, Ören H. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol.* 2013;92:961-7.
9. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:256-64.

10. Gera R, Kulkarni R, Hemker B, Scott A. Neonatal hematology. *Int J Child Health Hum Dev.* 2016;9:103-19.
11. Buchanan GR. Immune thrombocytopenia during childhood: new approaches to classification and management. *J Pediatr.* 2014;165:437-9.
12. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood.* 2004;103:390-8.
13. Cines DB, Bussel JB, McMilan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *Hematology.* 2004;2004:390-406.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2016;113:2386-93.
15. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014;165:756-67.
16. Elalfy MS. Three decades of experience in managing immune thrombocytopenia in children in Arab countries. *Semin Hematol.* 2013;50:S22-5.
17. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574-96.
18. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996;88:3-40.
19. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther Jr, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190-207.
20. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette V, Bolton-Maggs PHB, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-86.
21. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M, Blanchette V. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr.* 1998;424:71-4.
22. Gernsheimer T. The pathophysiology of ITP revisited: ineffective thrombopoiesis and the emerging role of thrombopoietin receptor agonists in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2008;1:219-26.
23. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1649-58.
24. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A. Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management. *Cleve Clin J Med.* 2005;72:S31-6.
25. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology.* 2012:192-7.
26. de Azeredo EL, Monteiro RQ, de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in dengue: interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* vol.2015,

- Article ID 313842, 16 pages, ePub 2015, doi:10.1155/2015/313842.
27. Murgue B, Cassar M, Guigon M, Chungue E. Dengue virus inhibits human hematopoietic progenitor growth in vitro. *J Infect Dis.* 1997;175:1497-501.
  28. Nakao S, Lai C-J, Young NS. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bonemarrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood.* 1989;74:1235-40.
  29. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees SB, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue fever: a randomized controlled trial. *Transfus Med Hemother.* 2013;40:362-8.
  30. Lum LCS, Abdel-Latif ME-A, Goh AYT, Chan PWK, Lam SK. Preventive transfusion in dengue shock syndrome-is it necessary? *J Pediatr.* 2003;143:682-4.
  31. Saxonhouse M, Slayton W, Sola MC. Platelet transfusion in the infant and child. Dalam: Hillyer CD, Strauss RG, Luban Naomi LC, editors. *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine.* Amsterdam: Elsevier; 2004. hal. 248-64.

---

# ***Ethic for pediatrician: palliative treatment for children***

**Irawan Mangunatmadja**

*Tujuan:*

1. *Memahami etika dasar dalam praktik kedokteran.*
2. *Memahami tata laksana paliatif pada anak dan pendekatannya.*
3. *Memahami persiapan yang harus dilakukan dalam tata laksana paliatif*

Kemajuan teknologi saat ini telah dapat mendeteksi kelainan kongenital, dan menyembuhkan penyakit berat. Selain itu, kasus penyakit yang belum dapat disembuhkan semakin meningkat jumlahnya baik pada pasien dewasa maupun anak. Dalam rangka meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan bagi pasien dengan penyakit yang belum dapat disembuhkan selain dengan perawatan kuratif dan rehabilitatif juga diperlukan perawatan paliatif bagi pasien dengan stadium terminal.<sup>1</sup>

Pada makalah ini akan dibahas masalah perawatan paliatif pada anak, persiapannya dan masalah etika yang dapat timbul dalam perawatan paliatif anak.

## **Kasus**

**Kasus 1.** Seorang anak laki-laki usia 14 tahun, terbaring di tempat tidur dengan keluhan nyeri diseluruh tubuh disertai sesak napas. Pasien menderita tumor paru yang sudah menyebar keseluruh tubuh. Pengobatan kuratif tidak memungkinkan lagi. Orangtua menginginkan perawatan di rumah. Apa yang dokter harus kerjakan ?.

**Kasus 2.** Bayi usia 1 hari, masa gestasi 26 minggu, berat lahir 1500 gram, dengan kelainan kongenital multipel (labiognatopalatoschisis, jantung, atresia esofagus). Orangtua pasien menolak untuk operasi. Apa yang harus dokter lakukan?.

## Etika perawatan di Rumah Sakit

Pada dasarnya azas umum Etika perawatan di Rumah Sakit sama dengan azas umum etika yaitu:<sup>2</sup>

- a. **Beneficence.** Kewajiban berbuat baik dalam melayani pasien maupun masyarakat. Diharapkan semua tindakan pengobatan dan perawatan bermanfaat untuk pasien dalam rangka kesembuhannya dari penyakit.
- b. **Non maleficence.** Diharapkan semua tindakan pengobatan dan perawatan tidak menimbulkan atau menambah penderitaan pasien.
- c. **Respect for persons**, yang terdiri dari:
  - 1) *Autonomi*, menghormati hak pasien atau keluarga mengambil keputusan untuk dan tentang perawatan dirinya sendiri atau anaknya.
  - 2) *Privacy*, hak pasien untuk dilayani sebagai pribadi tersendiri.
  - 3) *Telling the truth*, berkata jujur dan benar kepada pasien atau keluarga tentang penyakitnya.
  - 4) *Confidentiality*, menjaga kerahasiaan kondisi pasien saat ini.
- d. **Justice.** Berlaku adil kepada semua pasien tanpa memandang latar belakang (agama, ras, suku, kebangsaan, sosial ekonomi atau pendidikan).

## Definisi

Perawatan paliatif adalah perawatan medis khusus untuk pasien dengan penyakit berat. Perawatan ditujukan untuk menghilangkan gejala penyakit dan psikis pada pasien dengan penyakit berat. Tujuan akhir adalah peningkatan kualitas hidup pasien dan keluarga. Perawatan paliatif diberikan oleh tim yang terdiri dari dokter, perawat, pekerja sosial dan spesialis lain yang bekerjasama untuk memberikan perawatan pasien dan keluarga.<sup>3,4</sup>

Menurut Kepmenkes RI no 812 tahun 2007, Perawatan paliatif adalah pendekatan yang bertujuan memperbaiki kualitas hidup pasien dan keluarga yang menghadapi masalah yang berhubungan dengan penyakit yang dapat mengancam jiwa, melalui pencegahan dan peniadaan melalui identifikasi dini dan penilaian yang tertib serta penanganan nyeri dan masalah masalah lain, fisik, psikososial dan spiritual.<sup>1</sup>

Pelaksanaan perawatan paliatif kadang berbenturan dengan etik kedokteran, terutama dalam perawatan paliatif pasien neonatus, kanker atau kelainan jantung. Perawatan paliatif pasien dengan penyakit berat atau kondisi terminal, sering menimbulkan perdebatan etika.<sup>5</sup>

Perawatan paliatif anak, merupakan kombinasi pengobatan aktif dan kompensasi yang bertujuan memberikan kebaikan dan dukungan terhadap anak, sebagai anggota keluarga dalam kehidupannya. Manajemen nyeri, dan gejala lain bersamaan dengan psikososial dan spiritual. Pendekatan perawatan dilakukan secara holistik dengan mendampingi anak dan keluarga secara fisik, sosial, psikologis, perkembangan, pendidikan dan keagamaan.<sup>3,4</sup>

## Perawatan paliatif anak

Perawatan paliatif bertujuan meningkatkan kualitas hidup pasien pada kondisi terminal. Pengobatan paliatif ditujukan untuk mengurangi gejala (nyeri, sesak) dan kondisi (kesendirian) yang dapat menyebabkan gangguan psikis dan terpisah dari kehidupan anak yang menyenangkan. Perawatan paliatif bertujuan mengontrol nyeri dan gejala lain selain psikologikal, sosial atau masalah keagamaan pada anak dan keluarga yang hidup dalam keadaan terancam atau kondisi terminal. Tujuan akhirnya adalah peningkatan kualitas hidup pasien dan keluarga.<sup>3</sup>

*The American Academy of Pediatric* sebelumnya telah menekankan keterbatasan perawatan. Perawatan paliatif meliputi tatalaksana nyeri, sesak napas, agitasi, lapar, nuntah, kejang, depresi dan lainnya. Adapun tenaga minimal dari tim perawatan paliatif anak terdiri dokter, pekerja sosial, penasehat agama, terapis anak.<sup>6</sup>

Adapun kualitas hidup anak berbeda satu dengan yang lain. Perawatan paliatif anak yang terpenting adalah kualitas perawatan dan bukan kuantitas perawatan, Diharapkan dengan kualitas perawatan anak yang baik dapat berpengaruh terhadap perjalanan penyakitnya. Perawatan tim paliatif anak berdedikasi untuk “ *helping children and families live to their fullest while facing complex medical condition*”. Komunikasi adalah hal terpenting dalam perawatan paliatif anak. Berbicara dengan anak dan keluarganya tentang harapan dan keinginan dalam hidup ini.<sup>7</sup>

Perawatan paliatif anak yang menderita kanker adalah memberikan perhatian, kompeten dan konsisten kepada anak yang menderita kanker dan keluarganya. Perawatan paliatif kanker anak meliputi perawatan fisik, psikologis, pendidikan, sosial, dan spiritual.<sup>8</sup> Perawatan paliatif anak dengan leukemia misalnya: a) transfusi darah, b) menggunakan handuk gelap meminimalkan perdarahan pada mata, c) pemberian oksigen bila pasien sesak, d) membuat tinja lebih lunak. Adapun perawatan paliatif tumor otak pada anak adalah a) manajemen nyeri, b) pemberian steroid dan c) posisi kepala 30° lebih tinggi.<sup>8</sup>

Adanya kemajuan teknologi, berdasarkan pemeriksaan amniosintesis dan ultrasonografi perkembangan neonatus yang terganggu intrauterin dapat dinilai. Tim perawatan paliatif sudah mulai diperkenalkan untuk mempersiapkan ibu melahirkan, serta rumah sakit tempat melahirkan dan tim yang akan menangani bayi yang lahir dengan kelainan yang ada. Tim perawatan paliatif terdiri dari perawat dan tim kesehatan departemen meliputi *maternal fetal medicine, obstetrics, dan neonatal* yang akan melakukan komunikasi dengan keluarga pasien.<sup>9</sup>

Setelah kelahiran perlu ditentukan apakah bayi akan dirawat di NICU atau dapat di rumah. Perawatan bayi akan dilakukan oleh tim yang telah terlatih menangani perawatan paliatif bayi. Perawatan bayi terutama ditujukan untuk pemberian nutrisi dan cairan.<sup>9</sup>

Penelitian Pierucci dkk. (2001)<sup>10</sup> mendapatkan perawatan paliatif neonatus terbanyak berusia di bawah 1 tahun. Pemakaian alat lebih sedikit pada neonatus dengan perawatan paliatif.

## Analisa kasus

**Kasus 1.** Perawatan yang diberikan kepada pasien sesuai dengan autonomi orangtua yang menginginkan perawatan konservatif pada keadaan terminal. Perawatan paliatif dilakukan oleh dokter, perawat, fisioterapis, dan rohaniawan. Perawatan paliatif yang diberikan terutama ditujukan untuk manajemen nyeri, pemberian oksigen dan nutrisi. Komunikasi dengan pasien dan keluarga perlu dibina agar menghilangkan rasa tertekan, menghadapi penyakit terminal.

**Kasus 2.** Perawatan pada neonatus yang diberikan adalah perawatan paliatif. Perawatan ini sesuai dengan keputusan autonomi orangtua yang tidak bersedia dilakukan operasi. Perawatan paliatif ini tentu berlawanan dengan etik kedokteran sesuai lafal sumpah dokter dan etika kedokteran Indonesia.. Tim paliatif terdiri dari neonatologist, perawat, pekerja sosial dan rohaniawan.

## Simpulan

Dari uraian di atas, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- Perawatan paliatif pada anak merupakan pilihan pengobatan yang dapat diajukan untuk pasien dengan stadium terminal
- Perlu adanya tim perawatan paliatif untuk pasien anak
- Autonomi orangtua pasien perlu dihormati walaupun kadangkala berhadapan dengan etik kedokteran



## Daftar pustaka

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor : 812/Menkes/SK/VII/2007 Tentang Kebijakan perawatan paliatif.
2. Panduan pelaksanaan Etik dan Hukum RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo. Damping CE, Zubier F, Irvianita V, penyunting. Edisi ke-3. Jakarta: RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo, 2014. h. 1-4.
3. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care. 2013. National Consensus Project for Quality Palliative Care.
4. Standards of Practice for Pediatric Palliative Care and Hospice. 2009: National Hospice and Palliative Care Organization.
5. Feudtner C, Nathanson PG. Pediatric Palliative Care and Pediatric Medical Ethics: Opportunities and Challenges. serve patients and families facing difficult decisions. *Pediatrics*. 2014;133: S1–S7.
6. American Academic of Pediatric: Palliative Care for Children *Pediatrics*. 2000; 106: 351-7.
7. Crozier F, Hancock L E. Pediatric palliative care: Beyond the end of life. *Pediatric nursing*. 2012; 38: 198-227.
8. Foster TL, Lafond DA, Reggio C, Hinds PS. Pediatric palliative care in childhood cancer nursing from diagnosis to cure or end of life. *Seminars in Oncology Nursing*. 2010; 26: 205-21.
9. Anita C; Debra B; Charlotte W; Joana M. Palliative and end-of-life care for newborns and infants: From the National Association of Neonatal Nurses. *Advances in Neonatal Care*. 2015; 15: 239–40.
10. Pierucci RL, Kirby RS, Leuthner SR. End-of-life care for neonates and infants: The experience and effects of a palliative care consultation service. *Pediatrics*. 2001; 16:28-33.

---

---

## **Growth Failure: Causes, symptoms and treatment**

**Aman B. Pulungan, Ireska T. Afifa**

*Tujuan:*

1. *Memahami definisi perawakan pendek pada anak.*
2. *Memahami penegakkan diagnosis perawakan pendek pada anak.*
3. *Memahami pelbagai etiologi perawakan pendek pada anak.*
4. *Memahami tata laksana perawakan pendek pada anak.*

Tinggi badan yang kurang adalah alasan yang sering dikeluhkan orang tua ketika datang berobat ke dokter anak. Alasan ini biasanya diperkuat dengan pernyataan bahwa anak tersebut lebih pendek dibandingkan dengan saudara kandungnya (saat seumur dengan anak tersebut), atau dibandingkan teman sebayanya. Padahal, tidak semua anak yang pendek itu mengalami gangguan pertumbuhan. Seringkali, anak-anak tersebut berada dalam kisaran normal potensi genetik. Tinggi badan yang kurang akan menjadi masalah bila kepercayaan diri anak tersebut turun dan terutama bila keterbatasan tinggi badan ini menjadi hambatan untuk mengikuti berbagai macam kegiatan dan kesempatan sehingga mengganggu pencapaian keberhasilan.

Selama masa hidupnya, anak akan terus tumbuh dan berkembang. Salah satu indikator pertumbuhan yang paling gampang dinilai adalah tinggi badan. Dalam suatu populasi, tinggi badan atau perawakan sangat penting karena dapat digunakan sebagai parameter tingkat kesejahteraan. Semakin banyak penduduk yang tingginya di bawah rata-rata, maka semakin rendah kesejahteraan negara tersebut. Ada tiga faktor yang memengaruhi tinggi badan anak, yaitu genetik, endokrin, dan lingkungan. Faktor lingkungan yang paling berperan selama pertumbuhan adalah nutrisi selama intra dan ekstrasuterin. Adanya penyimpangan pertumbuhan, baik tinggi maupun berat badan, menandakan terjadi suatu masalah kesehatan anak.

Perawakan pendek bukan merupakan diagnosis klinis. Perawakan pendek merupakan keadaan tinggi badan seseorang dibawah ukuran normal sesuai umur dan jenis kelamin, serta mudah diketahui segera. Seorang anak memiliki perawakan pendek apabila tinggi badan berada di bawah 2 standar deviasi (SD) dari rata-rata populasi, atau dibawah persentil 3 kurva pertumbuhan sesuai usia dan jenis kelamin.

Malnutrisi adalah penyebab perawakan pendek yang paling mudah ditemui, terutama di negara berkembang. Kondisi pendek akibat malnutrisi ini disebut dengan *stunting*, yang terjadi akibat malnutrisi kronik intra dan ektrauterin, terutama selama 1000 hari pertama kehidupan. Defisiensi nutrisi yang berkepanjangan dapat menyebabkan deselerasi kecepatan pertumbuhan akibat defisiensi kalori, protein, dan nutrisi lain yang penting dalam pertumbuhan seperti kalsium, vitamin D, dan seng. Asupan kalsium yang adekuat dibutuhkan untuk pertumbuhan normal tulang, sementara kadar vitamin D yang adekuat berfungsi untuk optimalisasi absorpsi kalsium di saluran cerna. Keduanya penting untuk pertumbuhan tulang normal. Adanya kekurangan vitamin D dan kalsium dapat berakibat penyakit rickets, osteomalasia, dan osteoporosis. Akibatnya, terjadi deformitas tulang dan bermanifestasi sebagai perawakan pendek. Selain itu, terdapat kondisi malnutrisi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit kronis seperti gangguan kardiovaskular, gangguan ginjal, kelainan darah, dan infeksi kronik.

Perawakan pendek juga dapat disebabkan oleh gangguan endokrin seperti hipotiroidisme, defisiensi hormon pertumbuhan, gangguan hormon paratiroid, dan kelebihan hormon kortisol. Kelainan atau gangguan yang terjadi pada pintas hormon pertumbuhan mulai dari tingkat hipotalamus hingga perifer, termasuk *growth hormone releasing hormone* (GHRH), hormon pertumbuhan atau *growth hormone* (GH), *insulin like growth factor-1* (IGF-1), dan kompleks protein transpor GH maupun IGF-1 (seperti *growth hormone binding protein/ GHBP* dan *IGF-1 binding protein/ IGFBP*), dapat menyebabkan perawakan pendek. Adanya mutasi juga dapat menyebabkan gangguan pada pintas tersebut.

## Fase-fase pertumbuhan

### Fase bayi (*infant*)

Pertumbuhan dan ukuran tubuh neonatus merupakan hasil interaksi lingkungan intrauterin dengan hormon pertumbuhan tidak memiliki peran penting dalam fase tersebut. Dua pertiga bayi normal akan mencari kanalisasi genetiknya pada usia 12-18 bulan. Di usia satu tahun, pertumbuhan akan terjadi sangat cepat, sekitar 23-28 cm per tahun. Pada fase ini, kerja hormon pertumbuhan dan peran *insulin-like growth factors* (IGF-1) belum jelas. Pada usia dua tahun, hormon pertumbuhan baru mulai memiliki peran penting dalam menentukan pertumbuhan seorang anak.

Bayi akan melakukan kejar tumbuh mulai usia 6 bulan sampai 18 bulan hingga ia mencapai tinggi badan midparental sesuai dengan genetik masing-masing. Bila kejar tumbuh ini tidak terjadi, maka akan terjadi perawakan

pendek. Bayi yang besar dan panjang saat lahir, akan cenderung terjadi perlambatan pertumbuhan (*catch down*).

### **Fase anak (*childhood*)**

Mulai tahun kedua dan ketiga, pertumbuhan akan terjadi lebih lambat, hingga kecepatan 7,5-13 cm pertahun. Di akhir tahun ketiga, kecepatan pertumbuhan akan menetap hingga fase anak berlangsung. Penambahan tinggi badan pada fase anak berkisar 5-6,6 cm pertahun pada usia 4 tahun dan bertahan pada kecepatan 5-7 cm pertahun hingga awal masa pubertas. Pertumbuhan pada fase ini sudah dipengaruhi oleh hormon pertumbuhan dan hormon tiroid, selain juga oleh faktor psikososial.

### **Fase pubertas**

Fase ini dimulai dengan terjadinya pubertas hingga tinggi badan dewasa dicapai. Karakteristik fase ini adalah pertumbuhan seks sekunder dan akselerasi tinggi badan. Dua kejadian penting pertumbuhan tulang selama masa pubertas ini, yaitu: (1) akselerasi kecepatan tumbuh tinggi badan yang sangat pesat, dan (2) peningkatan maturasi tulang yang berujung pada penutupan epifisis. Pacu tumbuh pada fase ini ditentukan oleh interaksi beberapa hormon, yaitu: (1) hormon pertumbuhan, (2) IGF-1, dan (3) hormon seks steroid (testosteron dan estradiol). Rata-rata penambahan tinggi badan pada perempuan adalah 8,3 cm dan pada laki-laki adalah 9,5 cm pertahun. Awitan masa pubertas biasanya lebih awal pada anak perempuan, tetapi berakhir lebih lambat pada anak laki-laki, menyebabkan anak laki-laki lebih tinggi sekitar 13 cm di usia dewasa.

Pertumbuhan akan berhenti saat tulang sudah mencapai maturasi dan epifisis menutup. Tulang belakang akan terus bertumbuh hingga beberapa saat sesudah pertumbuhan tulang panjang berhenti. Pertumbuhan disebut berhenti bila penambahan tinggi badan kurang dari 1 cm pertahun.

### **Bagaimana cara memprediksi tinggi seorang anak?**

Rumus prediksi tinggi akhir anak sesuai potensi genetiknya berdasarkan data tinggi badan orangtua dengan asumsi semuanya tumbuh optimal sesuai potensinya adalah:

$$\text{Anak perempuan} : \frac{(\text{Tinggi Ayah} - 13) + \text{tinggi ibu}}{2} \pm 8,5 \text{ cm}$$

$$\text{Anak laki-laki} : \frac{(\text{Tinggi ibu} + 13) + \text{tinggi ayah}}{2} \pm 8,5 \text{ cm}$$

Potensi genetik didefinisikan sebagai target tinggi badan setelah dikurang dan ditambah 8,5 cm (batas atas dan batas bawah). Idealnya tinggi badan anak sesuai dengan target tinggi badannya atau dalam kisaran potensi genetiknya.

## **Keadaan apa saja yang dapat meyebabkan anak menjadi pendek?**

Kejadian perawakan pendek cukup sering, namun tidak banyak data tentang epidemiologi perawakan pendek. Secara umum penyebab perawakan pendek adalah organik, familial/CDGP, pertumbuhan janin terganggu (PJT), defisiensi hormon pertumbuhan, dan yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik/*idiopathic short stature – ISS*).

Klasifikasi penyebab perawakan pendek adalah:

1. Variasi normal perawakan pendek
  - 1.1 Perawakan pendek keturunan (*Familial short stature – FSS*)
  - 1.2 *Constitutional delayed growth and puberty (CDGP)*
  - 1.3 Perawakan pendek idiopatik
2. Gangguan pertumbuhan primer
  - 2.1 Pertumbuhan janin terhambat
  - 2.2 Displasia skeletal
  - 2.3 Sindrom/kelainan kromosom
3. Gangguan pertumbuhan sekunder
  - 3.1 Malnutrisi
  - 3.2 Penyakit kronik
4. Kelainan endokrin
  - 4.1 Defisiensi hormon pertumbuhan (*Growth hormone deficiency – GHD*)
  - 4.2 Defisiensi hormon tiroid
  - 4.3 Diabetes Mellitus
  - 4.4 Kelebihan kortikosteroid

Kebanyakan pasien yang datang dengan keluhan perawakan pendek memiliki variasi normal, seperti FSS, CDGP, atau ISS. Hanya sekitar 5-10% anak yang diketahui mengalami penyebab patologis.

Penelitian oleh Song dkk di Korea menunjukkan bahwa di antara 3.371 pasien yang datang dengan keluhan utama perawakan pendek, sebanyak 3.015 anak (89,4%) memiliki tinggi badan yang normal dan hanya 356 (10,6%) yang memiliki perawakan pendek (tinggi di bawah persentil 3). Dari 356 anak tersebut, sebanyak 159 pasien (44,7%) memiliki variasi normal perawakan pendek, 192 pasien (54,2%) memiliki perawakan pendek patologis, sementara 4 pasien (1,1%) sisanya tidak berhasil diidentifikasi.

Dari penelitian tersebut, beberapa etiologi berhasil diketahui. Pada kelompok dengan variasi normal, sebanyak 82 pasien (23%) memiliki perawakan pendek turunan, 63 pasien (17,7%) memiliki CDGP, dan 14 pasien (3,9%) memiliki keduanya. Di antara kelompok patologis, penyebab terbanyak adalah GHD (38,9%), diikuti oleh ISS (23,2%), pertumbuhan janin terhambat (PJT, 11,3%), dan sindrom Turner (9,3%)

Penelitian lain oleh Sultan dkk di Pakistan menunjukkan bahwa dari 214 anak dengan keluhan perawakan pendek, 37,4% memiliki variasi normal, 46,7% memiliki penyebab nonendoktrin (malnutrisi, penyakit coeliac), dan 15,9% memiliki penyebab endokrin (6,1% anak memiliki GHD).

Beberapa penyebab perawakan pendek akan dibahas selanjutnya pada makalah ini.

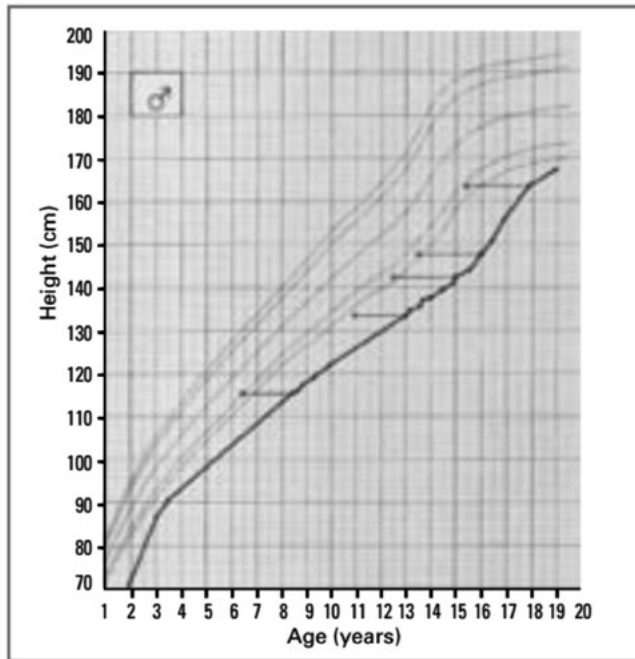
## **Perawakan pendek turunan (*familial short stature*)**

Perawakan pendek turunan (*familial*) merupakan diagnosis yang tersering ditemukan pada pasien dengan keluhan pendek. Kondisi ini ditunjang dengan riwayat adanya keluhan serupa/perawakan pendek pada orang tua dan keluarga lain, seperti paman, bibi, kakak, dan nenek.

Ciri-ciri dari kondisi ini adalah tinggi badan anak berada dibawah rata-rata, akan tetapi kecepatan tumbuh sesuai untuk umurnya (*normal*). Berat badan akan menyesuaikan tinggi badan (sehingga juga tampak seolah dibawah *normal*) dan usia tulang sesuai dengan usianya. Anak dengan FSS biasanya memiliki tinggi badan yang berada di rentang potensi genetiknya. Namun, pada masa dewasa biasanya anak tetap pendek.

## **Constitutional delay growth and puberty (CDGP)**

Ciri-ciri dari kondisi ini adalah: (1) tinggi badan anak dibawah rata-rata, (2) kecepatan tumbuh periode prapubertas tidak sesuai dengan umurnya, dan (3) perkembangan pubertas terlambat tetapi tinggi badan akhir akan mencapai batas-batas normal. Biasanya anak dengan CDGP lahir dengan ukuran normal, lalu terjadi perlambatan pertumbuhan yang bersifat sementara pada usia 3 tahun.



**Gambar 1.** Kurva pertumbuhan anak yang mengalami CDGP dengan koreksi terhadap usia tulang

Di usia 3-4 tahun, anak dengan CDGP memiliki kecepatan tumbuh sekitar 4-5 cm/tahun untuk anak perempuan dan 4,5 cm/tahun pada anak laki-laki. Hasilnya akan didapatkan kurva pertumbuhan yang berada di bawah persentil tiga untuk tinggi, walaupun tetap paralel terhadap garis tersebut.

Perlambatan ini akan terjadi lagi pada usia 11-12 tahun, biasanya disertai dengan adanya riwayat pertumbuhan atau pubertas yang terlambat pada keluarga. Usia tulang (*bone age*), usia tinggi (*height age*, usia di mana tinggi tersebut berada pada persentil 50), dan kecepatan pertumbuhan dapat membantu membedakan antara FSS dengan CDGP. Berikut adalah perbedaan yang dapat ditemukan:

**Tabel 1.** Perbedaan CDGP dengan FSS

	CDGP	FSS
Tinggi badan	Pendek	Pendek
Usia tulang	Terlambat	Tidak terlambat
Kecepatan pertumbuhan	Lambat	Normal
Usia tinggi	Sesuai dengan usia tulang	Kurang dari usia tulang
Prognosis tinggi badan	Baik	Buruk

## Pertumbuhan janin terhambat (PJT)

Kelompok ini berkaitan dengan berat badan lahir yang tidak sesuai dengan masa kehamilannya. Penyebabnya dapat bermacam-macam, mulai dari malnutrisi maternal, defisiensi vitamin, merokok, dan infeksi intrauterin. Berdasarkan data dari Christian dkk, diketahui bahwa risiko *stunting* postnatal di negara berpenghasilan rendah sampai menengah, meningkat pada bayi-bayi yang lahir preterm [OR 1,93 (95% CI 1,71-2,18)], Kecil Masa Kehamilan (KMK) 2,43 (95% CI 2,22-2,66), dan keduanya 4,51 (95% CI 3,42-5,93), dibandingkan bayi yang lahir sesuai masa kehamilan (SMK) dan aterm.

Pertumbuhan janin terhambat dibagi menjadi 3 kelompok yaitu simetris, asimetris, dan kombinasi keduanya. Bayi yang lahir dengan PJT membutuhkan pemantauan intensif agar dapat mencapai kejar tumbuh sehingga pertumbuhan dapat sesuai dengan potensi genetiknya. Diperkirakan sebanyak 90% pasien dengan PJT akan mengalami kejar tumbuh dan dapat mempertahankan tinggi badan normal. Sebagian besar kejar tumbuh (40%) terjadi pada umur sebelum 6 bulan dan sebelum umur 3 tahun (25%). Setelah umur 3 tahun, kejar tumbuh masih terjadi pada 20% kasus, walau pada 10-15% kasus tidak terjadi kejar tumbuh sama sekali.

## Sindrom Russell-Silver (SRS)

Sindrom ini merupakan sindrom yang ditemukan pada kondisi PJT. Insidensnya tidak diketahui pasti karena kasusnya sangat jarang, meskipun diperkirakan 1 di antara 3000 – 100.000 kelahiran.

Penyebabnya adalah kelainan genetik yang berada pada kromosom 7 dan 11. Kebanyakan pasien (30-50%) diketahui memiliki hipometilasi pada kromosom 11p15 *imprinting center 1* (IC1), yang mengganggu regulasi H19 dan IGF-II. Sebagian pasien lain (7-10%) memiliki *maternal uniparental disomy of chromosome 7* (mewarisi 2 duplikat kromosom 7 maternal, tanpa kontribusi paternal). Sisanya (40% kasus), penyebab SRS belum diketahui.

Berikut adalah kondisi klinik yang dapat ditemukan pada pasien dengan SRS:

1. Gagal tumbuh berat pada masa prenatal dan postnatal
2. Kesulitan pemberian makan sejak lahir
3. Perawakan pendek tanpa disproporsi antara batang tubuh dan ekstremitas
5. Penambahan berat badan yang inadeguat
6. Hemi-atrofi yang menyebabkan asimetri panjang tungkai
7. Lingkaran kepala yang normal dan dahi yang besar; kepala tampak relatif besar bila dibandingkan dengan wajah dan tubuh
8. Bagian bawah wajah berbentuk segitiga, dagu sempit, rahang kecil, ujung bibir tampak melengkung ke bawah



9. Klinodaktili
10. Awitan pubertas pada usia normal yang berkontribusi pada gangguan tinggi badan dewasa
11. Bercak-bercak *cafe-au-lait*

## Penyakit kronis

Mekanisme yang menyebabkan perawakan pendek pada penyakit kronis antara lain penurunan asupan dan penyerapan kalori serta peningkatan keperluan energi. Penyakit kronik yang sering menjadi penyebab perawakan pendek adalah anemia, penyakit celiac (*celiac disease*), gagal ginjal kronik, dan penyakit inflamasi usus besar (*inflammatory bowel disease*–IBD). Di awal penyakit, kurva pertumbuhan yang terganggu adalah berat badan, kemudian bila malnutrisi terjadi secara kronik maka kurva tinggi badan juga akan terganggu.

Penelitian oleh Rabbani dkk di Pakistan menunjukkan bahwa penyakit kronik yang paling sering menyebabkan gangguan perawakan pendek adalah Diabetes Mellitus tipe 1, diikuti dengan epilepsi, defek septum ventrikel (VSD), talasemia, dan berbagai penyakit kronis lain.

## Displasia skeletal, kondodistrofi dan penyakit tulang lainnya

Kelainan pada perkembangan tulang akan menyebabkan hambatan pertumbuhan. Displasia skeletal dapat dicurigai pada pasien dengan perawakan pendek yang tidak proporsional, biasanya dengan ekstremitas atas yang pendek atau batang tubuh pendek dan riwayat positif dalam keluarga. Kelainan ini dapat meliputi epifisis, metafisis, dan diafisis. Walaupun demikian, hipokondroplasia dan akondroplasia lebih sering ditemukan. Anak-anak dengan kelainan tersebut memiliki pertumbuhan normal tapi gagal memiliki penambahan tubuh pubertas yang optimal, walau perkembangan pubertasnya sesuai. Tinggi badan dewasa rerata untuk akondroplasia adalah 130 cm untuk laki-laki dan 125 cm untuk perempuan. Contoh lain dari kelainan tulang adalah osteogenesis imperfekta dan kondrodistrofi.

## Perawakan pendek yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik/*idiopathic short stature* – ISS)

Perawakan pendek idiopatik adalah perawakan pendek yang tidak jelas diketahui penyebabnya. ISS didefinisikan sebagai tinggi badan di bawah -2 SD

sesuai dengan usia dan jenis kelamin, tanpa bukti adanya kelainan sistemik, endokrin, nutrisi, maupun kelainan kromosom, dan memiliki kadar hormon pertumbuhan yang normal. Diagnosis idiopatik ditegakkan apabila semua penyebab perawakan pendek lain sudah dieksklusi.

## **Defisiensi hormon pertumbuhan (*growth hormone deficiency/GHD*)**

Defisiensi hormon pertumbuhan merupakan salah satu penyebab hormonal perawakan pendek. Berdasarkan data klinik, hampir 30% anak dengan perawakan pendek disebabkan oleh faktor endokrin. Beberapa penelitian menunjukkan 21,7% anak dengan perawakan pendek termasuk CDGP, sedangkan sisanya patologis. Prevalensi GHD diperkirakan 23% dari yang mengalami perawakan pendek patologis.

Manifestasi klinis GHD bergantung pada etiologi, usia awitan, dan berat ringannya GHD. Pengukuran antropometri yang baik dan berkala sangat dibutuhkan untuk membantu diagnosis perawakan pendek akibat GHD.

Penderita GHD kongenital biasanya lahir dengan ukuran dan berat badan normal. Gangguan pertumbuhan baru terlihat di usia 6 bulan. Meskipun demikian, seringkali orangtua baru menyadari adanya gangguan pertumbuhan di usia 3 tahun akibat perbedaan mencolok tinggi badan sang anak dengan teman sebayanya.

Gejala klasik GHD adalah: (1) anak pendek, (2) tampak gemuk tapi proporsional, (3) wajah tampak lebih muda dari usianya, (4) montok (*chubby*), serta (5) suara yang melengking. Retardasi pertumbuhan tulang-tulang wajah menyebabkan *frontal bossing* (jidat nonong), pertumbuhan gigi terlambat, dan/atau terlambatnya tanggal gigi sulung. Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan kadar faktor dependen hormon pertumbuhan yang rendah (IGF-1, IGFBP-3), kadar hormon pertumbuhan rendah, dan kelainan pada gambaran radiologis (misalnya *bright spot* ektopik pada hipofisis posterior). Pasien GHD biasanya berespon baik pada pemberian hormon pertumbuhan.

## **Pintas *growth hormone-insulin-like growth factor-1 (GH-IGF-1)***

Pintas GH-IGF-1 merupakan salah satu sistem endokrin yang mengatur pertumbuhan dan perawakan tubuh. Pintas ini sempat menjadi fokus penelitian untuk mengetahui mekanisme terjadinya perawakan pendek dalam beberapa tahun terakhir. Eksplorasi biologi molekuler terhadap gen-gen yang terlibat

di dalam pintas ini memungkinkan pemahaman yang lebih baik terhadap penyebab perawakan pendek akibat GHD.

Sel somatomotropik yang berada di hipofisis anterior akan menyekresi *Human Growth Hormone* (hGH) dengan pola pulsatil akibat suatu perubahan ritmis disequilibrium diurnal antara dua hormon hipotalamus, yaitu *GH-releasing hormone* (GHRH) dan *GH release-inhibiting hormone* (somatostatin/SMS). SMS berperan penting dalam sekresi hGH. Aktivitas somatostatinerjik yang rendah dapat memicu sekresi hGH, melalui mekanisme kerja GHRH saja atau kombinasi dengan ghrelin (GH-S). Meskipun begitu, kerja SMS juga dipengaruhi oleh hormon lain, yaitu IGF-1 yang dapat merangsang sekresi SMS dan GH-S yang menghambat sekresinya. Gangguan pertumbuhan dapat disebabkan kelainan dalam berbagai tingkat pintas GH-IGF-1, mulai dari hambatan pembentukan GH atau gangguan fungsi IGF-1. Gangguan pertumbuhan yang disebabkan oleh faktor pemicu sekresi GH, antara lain berupa gangguan pada peptida ghrelin, gangguan pada GHRH, atau kelainan pada reseptor GHRH. Pada tingkat GH, kelainan dapat berbentuk defisiensi hormon akibat defek gen ataupun mutasi pada reseptornya yang menyebabkan insensitivitas GH dan salah satunya dikenal sebagai sindrom laron (*Laron syndrome/LS*). Defek gen juga dapat terjadi pada IGF-1 maupun reseptornya.

Berat badan lahir normal sering ditemukan pada kelainan yang terjadi di setengah atas pintas GH-IGF-1, misalnya mutasi pada gen GH-1, sementara berat badan lahir rendah dapat diakibatkan kelainan pada setengah bawah pintas tersebut, misalnya mutasi pada gen IGF-1 atau IGF-1R.

Defisiensi hormon pertumbuhan terisolasi adalah kondisi yang diakibatkan oleh kekurangan hormon pertumbuhan dalam jumlah banyak atau ketidakhadiran sama sekali. Berdasarkan beratnya kondisi, gen yang terlibat, dan pola pewarisan, ada empat jenis defisiensi hormon pertumbuhan terisolasi, yaitu tipe IA, IB, II, dan tipe III. Tipe IA dan II disebabkan oleh mutasi pada gen GH1, tipe IB disebabkan oleh mutasi pada gen GH1 atau GHRHR, sementara tipe III disebabkan oleh mutasi pada gen BTK.

## Defisiensi hormon pertumbuhan terisolasi tipe IA

Defisiensi GH terisolasi tipe IA adalah kelainan hormonal yang diakibatkan oleh tidak adanya gen hGH-1 dan merupakan kondisi yang paling berat di antara jenis yang lain. Kondisi ini pertama kali diketahui oleh Illig dkk pada keluarga Swiss yang melakukan perkawinan konsanguinisme. Berdasarkan analisis genetik, terjadi delesi 6,7 kb pada sebagian besar pasien defisiensi GH tipe I (70-89%), sedangkan sisanya (20-30%) mengalami delesi 7,6 kb atau 7,0 kb. Insidens delesi gen hGH-1 sebagai penyebab GHD juga cukup tinggi pada populasi. Sebanyak 9,4 % pasien GHD terisolasi berat (SDS tinggi di

bawah 4) berasal dari Eropa bagian utara, 13,6 % Mediterania, 16,6 % Turki, 38 % Yahudi oriental, dan 4-12 % Cina.

Bayi yang mengalami GHD tipe IA dapat diketahui sejak lahir, yaitu dengan berbagai manifestasi klinis berikut: bayi terlahir pendek dan obesitas, mikrosefali, mikropenis bila bayi laki-laki, mengalami hipoglikemia yang berat, dan tumbuh sangat lambat. Tanpa terapi, bayi dengan GHD tipe IA akan kerdil ( $TB < -4SDS$ ), mengalami akromikria, obesitas, dan mikropenis. Tulang wajah juga tidak berkembang sehingga setelah dewasa, penderita akan tampak memiliki dahi menonjol, hidung pelana kuda, dan rambut rontok.

Diagnosis dapat ditegakkan bila pada pemeriksaan laboratorium tidak ditemukan respons GH serum terhadap uji stimulasi GH dan/atau uji GHRH. Kadar IGF-1 akan meningkat setelah pemberian GH selama 4-8 hari. Pada anak usia lebih muda, pemeriksaan kadar serum basal IGF-1 saja dapat menipu. Diagnosis pasti dilakukan melalui analisis DNA gen hGH.

## **Defisiensi hormon pertumbuhan terisolasi tipe IB**

Pada defisiensi GH terisolasi tipe IB, kadar hormon pertumbuhan yang diproduksi sangatlah rendah sehingga penderita biasanya pendek meskipun tidak seberat tipe IA. Kondisi ini masih belum memiliki definisi yang jelas. Berbeda dengan tipe IA, defisiensi GH terisolasi tipe IB diwariskan secara autosomal resesif dan ditandai oleh kadar hGH serum rendah yang masih dapat dideteksi setelah stimulasi (defisiensi GH parsial),

Pasien yang tidak memberikan respons terhadap insulin, klonidin, dan hanya berespon sebagian terhadap GHRH harus dicurigai mengalami defek gen GHRH atau reseptor GHRH. Namun, tetap dibutuhkan pemeriksaan DNA untuk memastikan diagnosis.

## **Defisiensi growth hormone tipe II**

Berlawanan dengan defisiensi GH terisolasi tipe I, pewarisan defisiensi GH terisolasi tipe II bersifat autosomal dominan. Kriteria diagnosis mirip defisiensi GH terisolasi tipe IB. Pasien memiliki perawakan pendek tetapi tidak sependek tipe IA dan berespon terhadap terapi hGH. Perawakan pendek biasanya baru mulai tampak pada pertengahan masa kanak-kanak. Diperkirakan hampir pada setengah pasien dengan GHD tipe II terjadi hipoplasia hipofisis yang menyebabkan terjadinya penurunan sekresi hormon pertumbuhan. Penyebab utama kelainan ini adalah mutasi yang memengaruhi *splicing* GH1.

## Defisiensi *growth hormone* tipe III

Defisiensi tipe ini belum banyak dipahami, hanya saja diketahui bahwa pola pewarisannya terhubung dengan kromosom X (*X-linked*). Kondisi ini dilaporkan terjadi pada laki-laki yang mengalami agammaglobulinemia.

## Tipe lain defisiensi *growth hormone*

Sebuah penelitian tahun 1998 menemukan 4 pasien dengan delesi 22q11.2 yang bermanifestasi sebagai perawakan pendek dan defisiensi GH. Pemeriksaan lanjutan menunjukkan adanya hipoplasia kelenjar hipofisis anterior pada 2 subjek. Satu pasien menunjukkan adanya insersi abnormal tangkai infundibulum. Defek lain yang ditemukan pada tipe lain ini adalah kelainan kongenital, meliputi anoftalmia, displasia digital, obesitas, obesitas mellitus, sindrom Robinow dan defek jantung kongenital.

## Kelainan genetik dan kromosom

Berbagai kelainan genetik menyebabkan perawakan pendek, antara lain:

- Genetik (defek diketahui)
  - Sindrom Down (trisomi 21)
  - Sindrom Silver-Russell
  - Hipokondroplasia
  - Mutasi gen *SHOX*
  - Sindrom Turner
  - Diskondrosteosis Leri-Weill
  - Mutasi gen reseptor hormon pertumbuhan (sindrom Laron)
  - Mutasi gen *IGF1*
  - Mutasi gen *IGF1R*
  - Mutasi gen *PROP1*
  - Mutasi gen *POU1F1*
  - Mutasi gen *GHRH*
  - Mutasi gen GH
  - Mutasi gen reseptor insulin (*leprechaunism*)
- Genetik (defek belum diketahui)
  - Sindrom Silver-Russell
  - Sindrom Shwachman-Diamond

## Defisiensi hormon pertumbuhan akibat mutasi gen

Kasus perawakan pendek lain yang disebabkan oleh GH inaktif dilaporkan pertama kali oleh Takahashi dkk. Laporan tersebut menceritakan dua orang anak yang terlahir dari pasangan non-konsanguinisme. Anak pertama lahir dengan panjang badan 39 cm, tetapi tinggi badannya di usia 4,9 tahun hanya 81,7cm (-6,1 SDS). Ciri-ciri yang ditemukan pada anak ini adalah dahi menonjol, kadar hGH serum awal 7-14  $\mu\text{g}/\text{mL}$  yang naik menjadi 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$  setelah stimulasi, serta kadar *GH-binding protein* (GH-BP) yang rendah. Pemberian terapi hGH pada anak ini hanya memberikan respons yang bersifat sementara. Pada pemeriksaan molekuler, ditemukan adanya mutasi *missense* heterozigot di gen hGH, yang mengubah kodon 77 di ekson 4 dari Arg menjadi Cys.

Anak kedua berjenis kelamin perempuan, lahir dengan panjang badan normal, tapi mengalami penurunan kecepatan tumbuh sehingga di usia 3 tahun tinggi badannya hanya 79,4 cm (-3,6 SDS). Pemberian injeksi hGH tiga kali sehari berhasil meningkatkan kadar IGF-1 secara bermakna. Dalam setahun, anak tersebut mengalami peningkatan tinggi badan sebanyak 11 cm. Pada analisis molekuler, ditemukan adanya mutasi *missense* heterozigot yang mengubah kodon 112 di ekson 4 dari Asp menjadi Gly.

Pemeriksaan isoelektrik menjadi kunci ditemukannya keberadaan gen mutan pada kedua anak di atas. Pada pemeriksaan tersebut, diketahui pula bahwa mutan 112 G cenderung membentuk kompleks GH-GHBP dengan perbandingan 1:1, bukan 1:2 seperti hGH *wild type*. hGH mutan juga kurang poten dalam proses fosforilasi JAK2 dan aktivasi STAT5b di sel IM-9. Afinitas hGH mutan terhadap GHBP pada anak pertama enam kali lebih tinggi dibandingkan *wild-type* hGH, sehingga hGH mutan bekerja sebagai suatu antagonis yang gagal menstimulasi fosforilasi tirosin dan menghambat aktivitas *wild-type* hGH secara *in vitro*. Pendapat lain menyatakan bahwa penurunan aktivitas biologis hGH juga dapat disebabkan oleh defek pada proses pasca-translasi hGH.

## Defek molekular reseptor hormon pertumbuhan manusia

### Sindrom Laron (resistensi primer hormon pertumbuhan, insentitivitas primer *growth hormone*)

Sindrom ini pertama kali dilaporkan oleh Laron dkk pada tahun 1966 dan pada tahun 1968, dengan jumlah 22 pasien. Fenotip pasien dengan sindrom ini menyerupai pasien defisiensi GH terisolasi, tetapi kadar GH yang dimiliki sangat tinggi dengan kadar IGF-1 sangat rendah dan tidak responsif

terhadap pemberian GH eksogen. Sindrom Laron banyak ditemukan pada orang-orang yang melakukan pernikahan antarkeluarga, misalnya di Mediterania, Timur Tengah, dan Asia Selatan.

Sindrom Laron merupakan bentuk defisiensi GH dan IGF-1 primer. Gambaran klinisnya dapat berupa gagal tumbuh berat (TB antara -4 sampai -10 SDS), mikrosefalia, dahi menonjol, hidung pelana kuda akibat tulang wajah yang tidak berkembang sempurna, gigi penuh dan tidak sempurna, akromikria, serta gonad dan genital yang kecil. Penderita juga memiliki laring yang sempit sehingga menyebabkan suara mereka melengking. Dapat ditemukan pula disproporsi tubuh dengan rasio tubuh bagian atas/bawah yang besar dan pematangan tulang rangka yang lambat.

Gejala lain yang dapat ditemui adalah nekrosis vaskular di caput femur, osteopenia dan osteoporosis di usia muda, obesitas sejak lahir dan masa anak-anak yang bertambah berat saat remaja, serta resistensi insulin meski terdapat kecenderungan hipoglikemia. Keterlambatan perkembangan motorik dan retardasi intelektual dapat ditemui di beberapa penderita. Otak kurang berkembang dan terdapat kelemahan otot. Tinggi badan final yang mungkin dicapai adalah 108-136 cm pada perempuan dan 119-142 cm pada laki-laki. Beberapa penderita mungkin tampak lebih tinggi akibat adanya GHBP serum atau tidak terlalu obesitas akibat efek langsung GH terhadap jaringan lemak.

### **Defek spesifik reseptor hormon pertumbuhan**

Jenis efek molekuler yang terjadi dapat berupa delesi, *nonsense-frameshift*, penggabungan, dan mutasi *missense*. Kebanyakan efek terjadi pada domain ekstraselular gen GHR. Hampir semua mutasi yang terjadi bersifat homozigot sesuai pola pewarisan hereditas resesif, meskipun belakangan ini juga ditemukan pada pasien heterozigot.

Dua mutasi yang menyebabkan efek pada reseptor GH adalah mutasi regio transmembran, berupa mutasi 3' *acceptor site* intron 7 yang menyebabkan ekson 8 dilewati, serta mutasi pada 5' tempat donor penyambung intron 8. Mutasi lain yang terjadi adalah mutasi domain ekstraselular (ekson 9 dataun 10), dilaporkan pada dua kasus. Kadar serum GHBP dapat normal atau tinggi pada semua pasien. Pengukuran kadar GHBP dilakukan sebagai skrining sederhana untuk memastikan adanya efek molekul domain ekstraselular GHR (rendah atau tidak terdeteksi) dan normal/tinggi di efek transmembran atau intraseluler serta identifikasi untuk efek heterozigot.

### **Insensitivitas atau resistensi parsial primer *growth hormone***

Insensitivitas GH parsial sebagai salah satu penyebab perawakan pendek idiopatik telah dijelaskan tahun 1995-1999. Anak dengan ISS tidak berespon

terhadap pemberian hGH eksogen. Penelitian oleh Goddard dkk menunjukkan bahwa semua anak dengan ISS (TB antara -1,6 sampai -5,5 SDS) memiliki kadar GBHP yang rendah, walau kadar GH berada dalam batas normal.

Sebanyak 5 mutasi GHR ditemukan pada 4 pasien dengan insensitivitas GH parsial. Satu pasien ditemukan mengalami dua mutasi, yaitu berupa mutasi *missense* heterozigot ganda di ekson 4 yang mengubah Glu44 menjadi Lys dan mutasi *missense* di ekson 6 (Arg 161 menjadi Cys). Mutasi ekson 4 diwariskan secara paternal sementara mutasi ekson 6 diwariskan secara maternal. Namun demikian, gagal tumbuh yang dialami pasien tersebut tidak terlalu berat (TB akhir -2,8 SDS). Sisa tiga pasien lagi mengalami mutasi heterozigot *nonsense* di ekson 5 yang menyebabkan suatu stop kodon prematur (Cys 122 stop) dan dua pasien lainnya dengan mutasi *missense* heterozigot di ekson 7 (Aeg 211 menjadi His atau Glu224 menjadi ASP), tanpa efek pada alel lain.

Belum ada bukti yang mengemukakan bahwa mutasi heterozigot satu alel menyebabkan resistensi GH, sementara adanya satu alel GHR normal menyebabkan respons positif dalam penelitian. Respons positif tersebut dilihat dari meningkatnya kadar serum IGF-1 dan percepatan pertumbuhan. Gambaran klinis dan biokimia lain dari kelainan tipe insensitivitas parsial primer GH ini belum dapat didefinisikan secara jelas. Resistensi GH mungkin terjadi pada pasien dengan penyakit kronik seperti sirosis hepatis, diabetes, dan malnutrisi.

### **Defek gen *insulin-like growth factor-1* dan reseptornya**

Di tahun 1996, Woods dkk melaporkan kasus anak laki-laki usia 15 tahun 8 bulan yang sangat pendek (tinggi badan 119 cm atau -6,9 SDS), mengalami mikrosefali, rahang kecil, hipogonadisme, retardasi mental, dan tuli sensorineural berat bilateral. Kadar hGH serum tinggi (mencapai  $>175\mu\text{g/mL}$  pada puncak stimulasi), kadar IGF-1 serum tidak terdeteksi, dan hiperinsulinemia. Pada analisis molekuler DNA, ditemukan adanya delesi ekson 4 dan 5 gen IGF-1. Dengan terapi selama 1 tahun, ditemukan pasien tersebut mengalami resistensi GH dan berespons parsial terhadap terapi IGF-1. Anak yang mengalami tanda-tanda defisiensi IGF-1 primer berupa obesitas dan defek kongenital (misalnya tuli), mengalami gangguan pertumbuhan postnatal, dan memiliki riwayat panjang lahir sangat pendek (TB  $\leq -6$  SDS) perlu mendapatkan pemeriksaan gen IGF-1.

### **Pendekatan diagnosis perawakan pendek**

Perawakan pendek sering dapat didiagnosis sejak lahir, terutama pada anak-anak dengan sindrom atau anak dengan penanda yang khas. Meskipun demikian,



diagnosis dini sulit dilakukan tanpa adanya pemantauan pertumbuhan berkala yang dilaksanakan dengan baik. Padahal, diagnosis dini sangat menguntungkan pasien, menurunkan kemungkinan adanya komplikasi, dan memberikan efek terapi jangka panjang terbaik, terutama bila terapi dapat dilakukan segera.

Pemantauan tinggi badan yang kini dianggap sebagai standar emas adalah metode *automated growth monitoring* (AGM), yaitu suatu metode yang dikembangkan di Finlandia untuk memantau pertumbuhan anak. Metode ini menggabungkan pemantauan pertumbuhan ke dalam rekam medis elektronik yang dikirim dari layanan kesehatan primer dan terhubung langsung dengan ahli endokrinologi anak. Sistem AGM dapat mendeteksi adanya kelainan pertumbuhan menggunakan kriteria-kriteria yang disesuaikan dengan populasi. Dari data yang ada, diketahui bahwa angka diagnosis gangguan pertumbuhan di Finlandia naik dari 5,9% menjadi 13,4% setelah menggunakan sistem ini.

Tiga kriteria yang dapat digunakan untuk pemantauan pertumbuhan yang ditemukan terbaik di tiga negara (Belanda, Finlandia, Inggris) adalah: (1) skor SD (SDS) tinggi badan, (2) selisih antara SDS tinggi badan dengan SDS target tinggi badan, dan (3) penurunan kecepatan tumbuh. Batas selisih SDS TB dengan SDS target TB disesuaikan dengan negara pengguna kriteria ini, sebagai contoh di Belanda batas yang digunakan untuk menyatakan ada gangguan pertumbuhan adalah bila selisih SDS TB dan SDS target TB  $< -1,6$ , di Finlandia  $< -2,2$ , dan Inggris  $< -2$ .

Untuk menghindari pemborosan pemeriksaan serta sebaliknya kemungkinan terlewatkan diagnosis patologik yang dapat menyebabkan hilangnya kesempatan untuk meningkatkan tinggi badan, maka langkah awal adalah menentukan apakah perawakan pendek pada anak merupakan patologis atau normal.

Kriteria awal untuk melakukan pemeriksaan terhadap anak pendek :

1. Tinggi badan terletak dibawah persentil 3 atau dibawah tinggi rata-rata populasi ( $< -2SD$ )
2. Kecepatan tumbuh dibawah persentil 25 kurva kecepatan tumbuh atau kurang dari 5 cm/tahun pada anak berumur 3 – 10 tahun.
3. Prakira tinggi dewasa dibawah potensi tinggi genetiknya.
4. Kecepatan tumbuh melambat setelah umur 3 tahun dan turun menyilang garis persentilnya pada kurva panjang/tinggi badan.

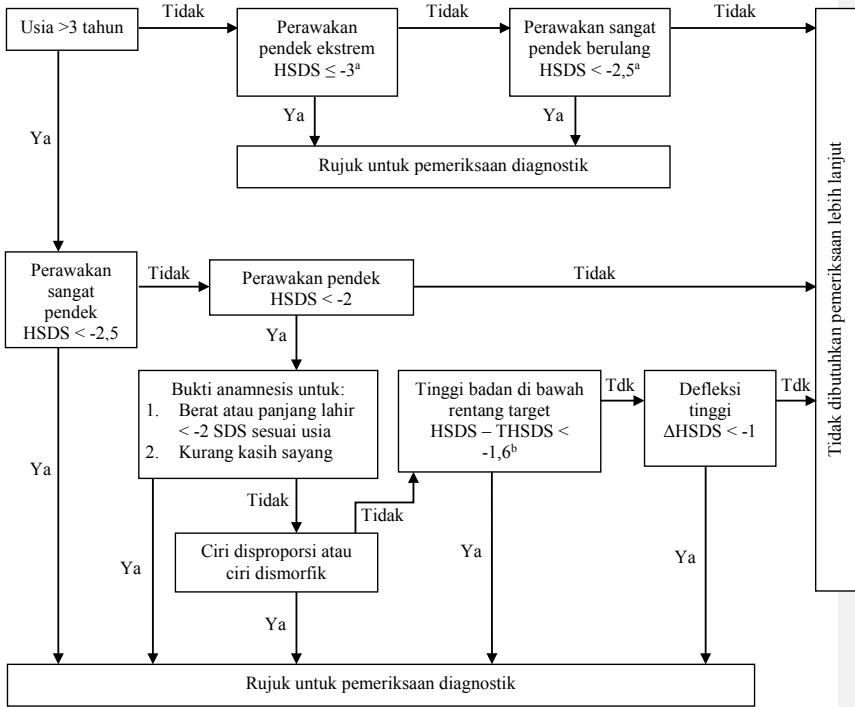
Setelah mengetahui 4 kriteria di atas, ada dua pertanyaan tambahan yang dapat membantu diagnosis, yaitu apakah ada tanda atau gejala yang mengarah ke variasi normal perawakan pendek dan apakah ada tanda atau gejala yang mengarah ke kondisi patologis.

Setelah berhasil melakukan diagnosis awal atau berhasil menemukan adanya gangguan pertumbuhan, harus segera dilakukan rujukan pada ahli endokrinologi anak. Grote dkk mengeluarkan suatu panduan rujukan berbasis bukti yang dihimpun dari penelitian di Belanda. Algoritma ini dibuat sangat mudah namun memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik (Gambar 2).

## Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mengetahui penyebab utama perawakan pendek pada anak antara lain:

- Pengukuran kadar *insulin-like growth factor-I (IGF-I)* serum, dan IGFBP-3
  - Digunakan untuk diagnosis GHD
  - Pada pasien dengan keganasan sistem saraf pusat, mungkin ditemukan kadar faktor pertumbuhan yang normal saat pubertas
  - Uji stimulasi sebaiknya dilakukan pada pasien dengan fungsi tiroid normal tapi dicurigai GHD
  - Konsentrasi serum IGF-1 rendah dapat ditemukan pada pasien dengan gizi buruk sehingga hasil lab harus diinterpretasikan dengan hati-hati
  - Konsentrasi IGFBP-3 serum memiliki spesifisitas yang lebih besar dibandingkan konsentrasi IGF-I serum dalam diagnosis GHD.
- Kariotipe dengan *G-banding*
  - Pada pasien dengan sindrom Turner ditemukan pola 45X
  - Karena 10% pasien dengan sindrom Turner memiliki kariotipe mosaik (misal 45X, 46 XX), maka sebaiknya dilakukan pemeriksaan terhadap minimal 30 sel untuk mengurangi kemungkinan kegagalan identifikasi pasien dengan sindrom tersebut.
- Mengukur kadar hormon pertumbuhan serum
  - GH endogen akan mulai disekresi dalam pola pulsatil pada usia satu bulan. Kadar puncak intermitten paling tinggi ditemukan setelah olahraga, makan (saat kadar glukosa darah turun), dan selama fase tidur dalam. Akibatnya, pengukuran GH serum untuk evaluasi perawakan pendek sebaiknya dilakukan lebih dari sekali.
- Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan:
  - Pemeriksaan darah lengkap untuk penyakit hematologi.
  - Kadar tiroksin serum total (T4 total) dan tirotropin (TSH) untuk hipotiroidisme.
  - Pemeriksaan urin lengkap dan fungsi ginjal
  - Pencitraan, direkomendasikan pada anak dengan perawakan pendek yang tidak proporsional. Berikut adalah pemeriksaan yang disarankan:



Gambar 2. Petunjuk rujukan berbasis bukti untuk anak dengan perawakan pendek usia 3-10 tahun. <sup>a</sup>Kriteria rujuk hanya dapat digunakan pada anak dengan berat lahir  $\geq 2500$  gram. <sup>b</sup>Anak dengan gangguan pertumbuhan dan orang tua yang tinggi mungkin tidak terdeteksi bila usia anak  $\geq 3$  tahun dan TB anak  $> 2,5$  SD di bawah target tinggi badan. Pada anak-anak seperti ini, rujukan harus dilakukan, terlepas dari berapapun tinggi badan anak tersebut. <sup>c</sup>Panduan ini dibuat hanya untuk skrining. Pada kasus-kasus tertentu, terutama bila defleksi pertumbuhan baru terjadi, rujukan dan pemeriksaan lebih lanjut harus dilakukan, terlepas dari berapapun tinggi badan anak

Jenis foto radiologi	Poin yang dievaluasi
Kepala (PA, lat)	Bentuk, kraniositosis, ukuran fontanel
Vertebra dan costae (AP, lat)	Bentuk vertebra, lebar kanalis spinalis, bentuk dan ukuran dari seluruh vertebra
Thorax (AP)	Kelainan costae, skapula, atau klavikula
Pelvis (AP)	Ukuran dan bentuk krista iliaka dan pola osifikasi
Tulang panjang: 1 lengan dan 1 tungkai (AP)	Pengukuran panjang tulang untuk diferensiasi antara pemendekan rhizomelik dan akromelik
Tangan kiri (PA)	Usia tulang, pemendekan metakarpal, oligodaktili, sindaktili, deformital Madelung

MRI dari pintas hipotalamus-hipofisis penting dilakukan pada anak dengan GHD untuk mengeksklusi kelainan seperti kraniofaringioma dan germinoma. Anak dengan GHD idiopatik sering memiliki kelainan pada pintas hipotalamus-hipofisis pada gambaran MRI, misalnya adanya *bright spot* ektopik di hipofisis posterior.

## Tata laksana

Setiap anak dengan perawakan pendek harus diketahui penyebabnya dan keluarga perlu dijelaskan mengenai potensi normal pertumbuhan seorang anak sesuai dengan potensi genetiknya. Sebagian kasus tidak perlu langsung diterapi dan dapat ditatalaksana hanya dengan pemantauan berkala, meskipun sebagian kasus yang jelas penyebabnya dapat diterapi sesuai penyebabnya.

Investigasi mengenai penyebab perawakan pendek harus dilakukan pada setiap anak dengan keluhan tersebut, serta perlu dilakukan diskusi mengenai potensi pertumbuhan seorang anak dengan keluarga. Tidak semua kasus perlu mendapatkan terapi hormon, beberapa hanya dilakukan pemantauan berkala atau diterapi sesuai dengan penyebabnya, bila bukan diakibatkan kelainan hormon pertumbuhan.

Perawakan pendek akibat kelainan endokrin, seperti GHD dan hipotiroid, maupun sekunder akibat malnutrisi dan penyakit kronis harus segera diterapi sesuai dengan penyebabnya.

Penderita GHD dapat diberikan terapi substitusi hormon pertumbuhan. Hormon yang diberikan adalah somatotropin rekombinan dengan dosis 15-20U/m<sup>2</sup>/minggu dan diberikan sebanyak 6-7 kali per minggu. Efek terapi dapat dinilai dengan perubahan kecepatan pertumbuhan. Terapi dinilai responsif bila kecepatan tumbuh minimal 2cm/tahun di atas kecepatan tumbuh sebelum diberikan terapi. Kecepatan tumbuh di tahun pertama terapi biasanya berkisar 9-12 cm/tahun.

Penderita dengan perawakan pendek idiopatik sebenarnya belum masuk ke dalam indikasi pemberian hormon pertumbuhan. Namun, akhir-akhir ini banyak pusat yang memberikan hormon pertumbuhan dengan perawakan pendek idiopatik. Hasil yang ditemukan juga bervariasi. Pada sebuah penelitian di Belanda, ditemukan bahwa pemberian hormon pertumbuhan dapat menambah tinggi akhir anak sebanyak 7 cm dari tinggi sebelumnya.

Sebagai variasi normal pertumbuhan, anak yang didiagnosis dengan CDGP tidak memerlukan terapi hormon karena akan terjadi kejar tumbuh saat pubertas. Namun demikian, anak sering merasa rendah diri karena perawakannya pendek sehingga dapat diberikan terapi berupa hormon seks seperti oksandrolon atau testosteron untuk memicu pubertas dan kejar tumbuh.

Pada anak dengan perawakan pendek akibat PJJT boleh diberikan hormon pertumbuhan bila kejar tumbuh tidak terjadi hingga usia 4 tahun.

## Simpulan

Perawakan pendek merupakan masalah klinis anak dan remaja yang sering dijumpai dan dapat merupakan variasi normal atau gangguan pertumbuhan.

Pendek merupakan suatu gejala, bukan suatu penyakit sehingga bila terjadi keluhan pendek harus dilakukan investigasi penyebabnya.

Anak dengan perlambatan pertumbuhan, penurunan garis persentil kurva pertumbuhan diatas usia 3 tahun, dan tinggi badan di bawah persentil 3 atau  $< -2$  SD atau dibawah potensi genetiknya, dapat dicurigai mengalami gangguan pertumbuhan dan harus segera ditatalaksana.

Kriteria yang dapat digunakan untuk membantu diagnosis perawakan pendek adalah tinggi badan  $< -2$ SD, kecepatan tumbuh kurang di bawah persentil 25, prakira tinggi dewasa di bawah potensi genetiknya, serta kecepatan tumbuh melambat setelah umur 3 tahun dan menyilang garis persentilnya pada kurva panjang/tinggi badan. Untuk itu, pengukuran pertumbuhan berkala harus dilakukan sesuai dengan rekomendasi. Pada anak usia 0-1 tahun, pengukuran dilakukan setiap satu bulan. Selanjutnya dilakukan setiap 3 bulan sampai usia 3 tahun, dan setiap 6 bulan-1 tahun sampai usia remaja. Investigasi harus dilakukan pada anak yang dicurigai perawakan pendek agar dapat didiagnosis dini. Keterlambatan diagnosis dan tata laksana akan menyebabkan anak perawakan pendek gagal mencapai potensi genetiknya dan tetap pendek di usia dewasa.

## Daftar pustaka

1. Pulungan AB, Delemarre HA. Management of growth disorders. *Paediatr Indones.* 2002;42:225-38
2. Cole TJ. The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ Hum Biol.* 2003;1:161-8.
3. Gerver WJ, De Bruin R. Relationship between height, sitting height and subischial leg length in Dutch Children: Presentation of normal values. *Acta Paediatr.* 1995;84:532-35
4. Gerver WJM, De Bruin R. *Pediatric Morphometric: a reference manual.* Maastricht: University Press Maastricht;2001.
5. Kalberg J. On the construction of the infancy-Childhood-Puberty growth standard. *Acta Paed Scan.* 1989:26-37.
6. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, dkk. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr.* 2005;147:499.
7. Tanner JM. *Foetus into man. Physical growth from conception to maturity.* London: Open Book Publishing Ltd;1978.
8. Tanner JM. Growth as a mirror of condition of society. Dalam: Demirjian A, penyunting. *Secular trends and class distinctions: human growth-a multidisciplinary review.* London: Taylor and Francis;1986.
9. De Muink Keizer-Schrama SM, Boukes FS, Oosdijk W, Rikken B. *Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen. Uitkomsten CBO Consensusbijeenkomst;*1998.
10. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor Secretion and action. Dalam: Sperling MA, penyunting. *Pediatric Endocrinology.* Edisi ke-3. Philadelphia: Saunders; 2008. h. 254-334.
11. Ferry RJ. Short stature. Diunduh dari [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com). Diakses tanggal 28 April 2014.

12. Lem AJ, Jobse I, van-der Kaay DC, de-Ridder MA, Raat H, Hokken-Koelega AC. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:170-9.
13. Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, dkk. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:94-9.
14. Cowell CT. The short child. Dalam: Brook, C. G., penyunting. *Clinical paediatric endocrinology*. Edisi ke-3. Oxford: Blacwell; 1995. h.136-72.
15. Hari Kumar K, Baruah MM. Nutritional endocrine disorders. *J Med Nutr Nutraceut.* 2012;1:5-8.
16. Portale AA, Miller WL. Hereditary defects in vitamin D metabolism and function. Dalam: Pescovitz, O. H., Eugster, E. A., penyunting. *Pediatric Endocrinology: Mechanism, manifestations and management*. Edisi ke-1. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004. h. 638-51.
17. Shaw NJ. Vitamin D deficiency Rickets. *Endocr Dev Basel.* 2003;6:93-104.
18. Lango AH, Estrada K, Lettre G. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010;467:832-8.
19. Cianfarani S, Germani LD. IGF-1 and IGFBP-3 assesment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. *Endocr Dev Basel.* 2005;9:66-75.
20. Wit JM, van Duyvenvoorde HA, Scheltinga SA, de Bruin S, Hafkenscheid L, Kant SG. Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:320-33.
21. Jacob T, Indriati E, Soejono RP, Hsu K, Frayer DW, Eckhardt RB, dkk. Pygmoid Australomelanesian Homo sapiens skeletal remains from Liang Bua, Flores: population affinities and pathological abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:13421-6.
22. Tommaseo-Ponzetta M, Mona S, Calabrese F, Konrad G, Vacca E, Attimonelli M. Mountain pygmies of Western New Guinea: a morphological and molecular approach. *Hum Biol.* 2013;85:285-308.
23. Migliano AB, Vinicius L, Lahr MM. Life history trade-offs explain the evolution of human pygmies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:20216-9.
24. Merimee TJ, Rimoin DL, Cavalli-Sforza LL. Metabolic studies in the African pygmy. *J Clin Invest.* 1972;51:395-401.
25. Meazza C, Pagani S, Bozzola M. The pygmy short stature enigma. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;8:394-9.
26. Davila N, Shea BT, Omoto K, Mercado M, Misawa S, Baumann G. Growth hormone binding protein, insulin-like growth factor-I and short stature in two pygmy populations from the Philippines. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:269-76.
27. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2015;92(1):43-50.
28. Rabbani MW, Khan WI, Afzal AB, Rabbani W. Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2013;29(1):53-7.
29. Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014;30(4):858-61.
30. Song KC, Jin SL, Kwon AR, Chae HW, Ahn JM, Kim Dh, dkk. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 20(1):34-9.
31. Taback SP, Dean HJ, Elliott E. Management of short stature. *EWJM.* 2002;176:169-72.
32. Sultan M, Afzal M, Qureshi SM, Aziz S, Kutfullah M, Khan SA, dkk. Etiology of short stature in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(8):493-7.

33. Rosenbloom AL. Idiopathic short stature: conundrums of definition and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:470378.
34. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders: an overview. *Australian Family Physician.* 2005;34(9):731-36.
35. Rogol AD. Causes of short stature. Diunduh dari <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature>. Diakses pada Selasa, 18 Oktober 2016 pukul 12.01 WIB.
36. Christian P, Lee SE, Angel MD, Adair LS, Arifeen SE, Ashorn P, dkk. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol.* 2013;42(5):1340-55.
37. Chernausek SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):689-95.
38. Kothandapani JSG, Banerjee I, Patel L. Growth: importance and implications of variations. Dalam: Zacharin M, penyunting. *Practical pediatric endocrinology in a limited resource setting.* Edisi ke-1. London: Elsevier;2013. h.1-19.
39. US National Library of Medicine-Genetics Home Reference. Russell-Silver syndrome. Diunduh dari <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/russell-silver-syndrome>. Diakses pada Senin 17 Oktober 2016 pukul 13:44 WIB..
40. Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. *Arch Dis Child.* 2014;99:767-71.
41. US National Library of Medicine-Genetics Home Reference. Isolated growth hormone deficiency. Diunduh dari <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/isolated-growth-hormone-deficiency>. Diakses pada 19 Oktober 2016 pukul 05.50 WIB.
42. Rogol AD. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. Diunduh dari <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-children-and-adolescents-with-short-stature#H523440>. Diakses pada Minggu, 16 Oktober 2016 pukul 09.30 WIB.
43. Oostdijk W, Grote FK, Keizer-Schrama SMPFM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72:206–217.
44. Savage OM, Backeljauw PF, Calzada R, Cianfarani S, Dunkel L, Koledova E, dkk. Early detection, referral, investigation, and diagnosis of children with growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:325-32.
45. Grote FK, van-Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Verkerk PH, Wit JM, dkk. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child.* 2008;93:212–17.

---

---

# **All you need to know about hand foot mouth disease**

**Mulya Rahma Karyanti**

Tujuan:

1. Mengetahui epidemiologi hand, foot, and mouth disease (HFMD)
2. Mengetahui gejala klinis dan pemeriksaan penunjang HFMD
3. Mengetahui pengobatan HFMD
4. Mengetahui upaya pencegahan penularan penyakit HFMD

*Hand, foot, and mouth Disease* (HFMD) atau penyakit tangan, kaki dan mulut sudah ditemukan sejak tahun 1957 untuk pertama kali di Toronto, Kanada. Penyakit ini dikenal dengan istilah “Flu Singapura” untuk awan, karena gejala mirip dengan flu dan saat itu banyak kasus HFMD terjadi di Singapura, namun istilah tersebut tidak tepat.

Pada pertengahan September tahun 2000 lalu, penyakit HFMD pernah merebak di Singapura. Pemerintah Singapura bahkan menganjurkan agar seluruh restoran siap saji, kolam renang, dan tempat bermain anak-anak ditutup sementara setelah tiga anak diberitakan meninggal karena diduga terkena penyakit tersebut. Sebanyak 440 taman kanak-kanak (TK) dan 557 pusat perawatan anak diliburkan.<sup>2</sup>

HFMD menjadi penyakit epidemik yang menjadi masalah masyarakat di Asia.<sup>1</sup> Tantangan klinis yang perlu diwaspadai oleh dokter pada saat menghadapi kasus anak dengan infeksi HFMD adalah adanya kesulitan untuk memprediksi anak yang akan berkembang menjadi HFMD berat.

## **Epidemiologi hand, foot, and mouth disease**

Etiologi penyakit HFMD disebabkan oleh kelompok enterovirus, terutama virus RNA yang masuk dalam famili *Picornaviridae* (bahasa Spanyol Pico:kecil). Genus Enterovirus terdiri dari virus *Coxsackie A*, virus *Coxsackie B*, *Echovirus* dan Enterovirus. Virus *Coxsackie* tipe A16 (CVA16) adalah virus penyebab yang terlibat dalam sebagian besar kasus HFMD, tetapi penyakit ini juga terkait dengan virus *Coxsackie* A5, A6, A7, A9 A10, B2, dan strain B5.



Enterovirus 71 (EV71) juga menyebabkan wabah HFMD dengan keterlibatan neurologis di wilayah Pasifik barat. Patogen penyebab wabah HFMD yang paling dominan adalah CVA16 dan EV71.

Penyakit HFMD merupakan penyakit infeksi pada anak dengan gejala klinis berupa demam akut dengan ulkus sariawan di mulut, erupsi ruam vesicular atau papular pada tangan, kaki, dan atau gluteus. Sebagian besar kasus HFMD ringan dan bersifat *self-limiting*, namun komplikasi berat seperti ensefalitis, meningitis, paralisis flaksid akut, miokarditis, dan edema pulmoner telah dilaporkan. Komplikasi tersebut dilaporkan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.<sup>2-4</sup>

Penyakit HFMD sangat menular dan sering terjadi dalam musim panas. Pada umumnya menyerang anak-anak usia 2 minggu sampai 5 tahun (kadang sampai 10 tahun). Orang dewasa umumnya kebal terhadap *enterovirus*.

Beberapa tahun terakhir terjadi wabah HFMD yang meningkat di Asia Timur dan Selatan, termasuk Singapura<sup>5</sup>, Malaysia<sup>3</sup>, Vietnam<sup>6</sup>, Cina<sup>7</sup> dan Taiwan.<sup>4</sup> Pada tahun 2008 di Finlandia terjadi wabah HFMD yang disebabkan oleh CVA6, yang juga diidentifikasi sebagai penyebab wabah HFMD di Eropa, Amerika Utara dan Asia.<sup>8</sup> Di Thailand dilaporkan etiologi HFMD sebagian besar disebabkan oleh 33,5% CAV6, 9,4% CAV16 dan 8,8% EV71.<sup>9</sup> Di Indonesia penyebab penyakit HFMD 26 dari 48 kasus (54%) merupakan enterovirus dengan 3 dari 26 kasus (6,25%) disebabkan oleh EV71.<sup>10</sup>

Penularan penyakit HFMD terutama sebagian besar melalui *fecal-oral*, droplet, kontak dengan cairan sekret dari individu terinfeksi. Penularan kontak tidak langsung melalui barang-barang yang terkontaminasi oleh sekret itu. Penyakit HFMD menyebabkan imunitas spesifik, namun anak dapat terkena infeksi HFMD berulang oleh virus *strain enterovirus* lainnya.

## Gejala klinis *hand, foot, and mouth disease*

Perjalanan penyakit HFMD diawali dengan masa inkubasi 1-5 hari, dilanjutkan viremia 5 hari sebelum timbulnya gejala. Masa penularan terbesar adalah pada minggu pertama sakit. Gejalanya diawali dengan demam tidak tinggi selama 2–3 hari, diikuti leher sakit (faringitis), tidak nafsu makan, pilek, ruam dibagian mulut tangan dan kaki. Timbul vesikel yang kemudian pecah. Ada 3-10 ulkus di mulut seperti sariawan terasa nyeri sehingga sukar untuk menelan. Jenis virus tertentu gejalanya bisa lebih parah seperti demam tinggi lebih dari 38°C dalam 2 hari.

Infeksi HFMD lebih berat pada bayi dan anak dibandingkan orang dewasa, tetapi umumnya penyakit ini memiliki manifestasi ringan. Predileksi ras untuk penyakit infeksi ini tidak ada. Rasio penderita laki-laki dan perempuan adalah

1:1. Sebagian besar kasus HFMD mempengaruhi anak berusia muda yaitu 10 tahun, meskipun pada beberapa kasus ditemukan pada orang dewasa.

Studi di Singapura dari bulan Agustus 2004 sampai Juli 2014 menunjukkan bahwa beberapa faktor risiko terjadinya HFMD dengan manifestasi klinis berat adalah adanya hipoperfusi, kejang, penurunan kesadaran, iritasi meningeal, takikardia, takipnu, peningkatan sel darah putih (terutama *absolute neutrophil count*) dan EVA71 yang positif. Selain faktor risiko tersebut, kejang, perubahan kesadaran, dan iritasi meningeal juga merupakan komplikasi SSP.<sup>11</sup>

Sebagian besar (75%) HFMD berat terjadi pada anak kurang dari 5 tahun. Hal ini disebabkan oleh karena *herd immunity* yang rendah pada anak kurang dari 5 tahun. Suatu penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa 19 studi menunjukkan bahwa usia muda, *home care*, demam lebih 3 hari, suhu lebih dari 37,5°C, letargi, muntah, hiperglikemia, peningkatan hitung netrofil dan infeksi EVA71 berhubungan dengan risiko HFMD berat.<sup>12</sup>

Suatu penelitian di Cina dengan melibatkan 176 anak dengan HFMD berat usia 6-45 bulan selama Maret 2013 sampai Mei 2014, menunjukkan bahwa faktor risiko terjadinya kolaps kardiopulmoner adalah muntah, gangguan sirkulasi, infeksi EV71, gangguan ritme respirasi dan kadar *brain natriuretic peptide* (BNP) meningkat. Anak dengan HFMD yang memiliki kelima faktor risiko tersebut menunjukkan prognosis buruk.<sup>13</sup>

Di Cina terjadi 423 kasus HFMD yang dirawat bulan Juli 2010 dengan Enterovirus terdeteksi pada 177 kasus (41,8%). Dari kasus enterovirus tersebut ditemukan etiologi infeksi adalah EV71 89/423(21%) dan CVA16 8/423(16,1%). Kasus HFMD dengan EV71 lebih banyak yang menderita gangguan SSP, edema neurogenik pulmoner, sekuele berat atau kematian, namun CVA16 juga dapat mengakibatkan komplikasi SSP berat.<sup>14</sup>

Wabah HFMD di India terjadi pada sebagian besar 36/47(76,5%) pada anak dibawah 5 tahun dengan gejala ringan dan *self limiting disease*. Gejala prodromal berupa demam, anoreksia, malaise, disfagia, dan artralgia ditemukan pada 51% kasus. Tangan merupakan bagian yang paling sering terkena 76,6%, diikuti tangan bagian dorsal 53%, kaki 25%, siku 29,8%, dan gluteus 1,1%. Bagian intraoral yang paling sering adalah mukosa mulut 82,9%, diikuti palatum 42,5%, lidah 23,4%, gusi 19,1% dan bibir 1,3%. Komplikasi tidak ditemukan pada seluruh kasus. Semua kasus diobati secara simtomatis dan lesi membaik dalam waktu 1 minggu tanpa sekuele (cacat).<sup>15</sup>

Survei database di Hainan, Cina tahun 2011-2012 menunjukkan bahwa faktor risiko terjadinya HFMD berat adalah adanya infeksi EV71, suhu lebih 39°C, tinggal di luar kota, berkunjung ke klinik desa, berat lahir rendah, tidak pernah menyusui, dirawat nenek atau kakek, dan *caregiver* dengan pendidikan kurang dari 6 tahun.<sup>16</sup>

## Pemeriksaan penunjang *hand, foot, and mouth disease*

Pengambilan spesimen dari penderita HFMD dapat berupa swab tenggorok, swab vesikel, swab rektal dan tinja. Swab tersebut dimasukkan ke medium transport virus/ *viral transport medium* (VTM). Spesimen tinja dimasukkan ke dalam wadah botol plastik yang kuat dan memiliki ulir dibagian luar, tutup dan diberi identitas yang tepat. Pemeriksaan dapat dilakukan di Laboratorium Virologi Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan (BTDK), Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan dengan menggunakan *cool box* yang berisi *ice pack/gel* sehingga suhu di dalam box berkisar 2-8 °C.<sup>7</sup>

Jika tidak segera dikirim ke laboratorium, tabung disimpan pada suhu 4 °C, tidak pada suhu -20 °C. Pemeriksaan untuk enterovirus dilakukan dengan cara *polymerase chain reaction* (PCR) dan isolasi virus yang dilakukan dengan mendeteksi adanya enterovirus dan virus EV71.<sup>9</sup>

## Pengobatan

Pengobatan yang spesifik untuk pasien yang terinfeksi enterovirus tidak ada. Pengobatan serangan virus yang paling penting adalah dengan meningkatkan daya tahan (imunitas) tubuh penderita. Begitu juga dengan pengobatan HFMD yang disebabkan oleh serangan virus ini, konsumsi makanan yang cukup protein dan kalori untuk membantu proses penyembuhan penyakit. Pastikan minum cairan dan istirahat yang cukup.

## Upaya pencegahan penularan penyakit

Upaya pencegahan adalah segera ke dokter untuk memastikan apakah anak atau penderita benar terkena HFMD. Langkah kedua penderita diisolasi untuk mencegah penularan; ketiga, cuci tangan yang bersih untuk menjaga kebersihan seluruh bagian tangan dan kaki terutama bagian kuku; keempat, pastikan anak mendapat istirahat yang cukup; kelima berikan asupan cairan yang cukup untuk mencegah dehidrasi; keenam, berikan nutrisi yang sehat dan gizi seimbang; ketujuh, berikan obat-obatan simptomatik untuk mengurangi gejala demam dan nyeri mulut; kedelapan, usahakan penderita tidak beraktivitas di luar rumah (bersekolah atau ke kantor) selama 7-10 hari setelah ruam muncul.<sup>17</sup>

## Simpulan

Spektrum klinis HFMD bervariasi dari yang ringan sampai berat, namun di

Indonesia gejala HFMD termasuk ringan dan pengobatan bersifat suportif. Upaya pencegahan berupa cuci tangan dan menggunakan masker untuk memutuskan rantai penularan melalui *fecal-oral*, droplet dan kontak langsung penderita HFMD. Pemberian komunikasi informasi dan edukasi pada masyarakat perlu segera diberikan terutama pada Kejadian Luar Biasa (KLB)

## Referensi

1. World Health Organization. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD). 2011. Diunduh dari : <http://www.wpro.who.int/publications/docs/GuidancefortheclinicalmanagementofHFMD.pdf>. Disitasi tanggal 12 September 2016.
2. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010;9:1097–105.
3. Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FGL, Zaki SR, Alexander JP, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31:678–83.
4. Center for Disease Control and Prevention. Deaths among children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease—Taiwan, Republic of China, April–July 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:629–32.
5. Chong CY, Chan KP, Shah VA, Ng WYM, Lau G, Teo TES, et al. Hand, foot and mouth disease in Singapore: a comparison of fatal and non-fatal cases. *Acta Paediatr*. 2003;92:1163–9.
6. Nguyen NTB, Pham HV, Hoang CQ, Nguyen TMC, Nguyen LT, Phan HC. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam. 2011. *BMC Infect Dis*. 2014;14:341.
7. Yang TC, Xu GZ, Dong HJ, Ye M, He TF. A case–control study of risk factors for severe hand-foot-mouth disease among children in Ningbo, China, 2010–2011. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1359–64.
8. Bian L, Wang Y, Yao X, Mao Q, Xu M, Liang Z. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:1061-71.
9. Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, Suwannakarn K, Chieochansin T, Korkong S, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand 2012. *Plos one*. 2014;9:1-11.
10. Susanti N, Herna, Purnamawati S, Setiawaty V. Deteksi penyebab dan sebaran kasus kejadian luar biasa *hand foot and mouth disease* (HFMD) tahun 2008-2012. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 2014;3:77-84.
11. Chew SP, Chong SL, Barbier S, Matthew A, Lee JH, Chan YH. Rsk factors for severe hand foot mouth disease in Singapore: a case control study. *Chew et al. BMC infectious disease*. 2015;15:486.
12. Fang YR, Wang SP, Zhang LJ, Guo ZN, Huang ZH, Tu CY, et al. Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*.

- 2014;46:515–22
13. Song C, Cheng Y, Guo Y, Jin Z, Cui Y, Gu X. Risk factors of severe hand, foot and mouth disease complicated with cardiopulmonary collapse. *Infectious Disease*. 2015;47:453-7.
  14. Li W, Zhang X, Chen X, Cheng YP, Wu YD, Shu Q, et al. Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China. Li et al. *Virology Journal*. 2015;12:58-62.
  15. Kashyap S, Verma GK. Hand-foot-mouth disease: outbreak in Shimla. *Indian Pediatrics*. 2014;51:155.
  16. Chen SM, Du JW, Jin YM, Qiu L, Du ZH, Li DD, et al. Risk factors for severe hand-foot-mouth disease in children in Hainan, China, 2011-2012. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 2015;27:715-22.
  17. Mao YJ, Sun L, Xie JG, Yau KK. Epidemiological features and spatio-temporal clusters of HFMD at town level in Fuyang, Anhui Province, China (2008-2013). *Epidemiol Infect*. 2015;10:1-14.

---

---

# Expanded Dengue syndrome

Sri Rezeki S Hadinegoro

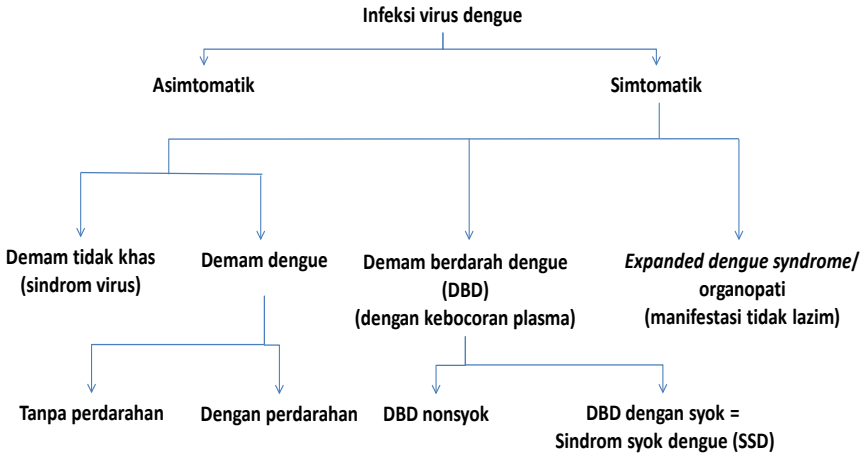
**Tujuan:**

1. Memahami patogenesis dan diagnosis expanded dengue syndrome
2. Memahami tata laksana expanded dengue syndrome

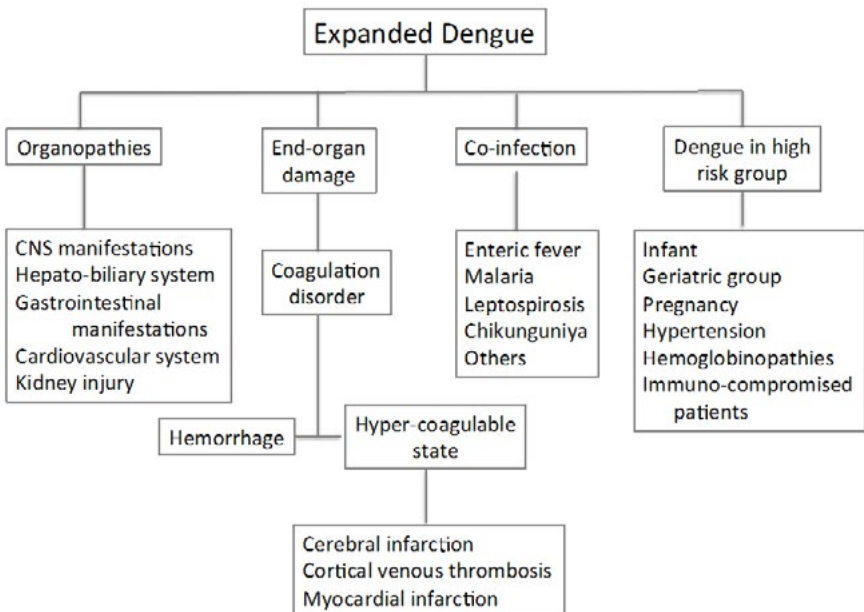
Pedoman diagnosis menurut WHO yang kita pergunakan selama ini di Indonesia adalah kriteria diagnosis WHO-SEARO tahun 1997. Dengan menggunakan kriteria WHO SEARO 1997 tersebut kita telah dapat menurunkan angka kematian infeksi dengue secara nasional di bawah 1%, walaupun angka kematian di rumah sakit masih >5%.<sup>1</sup> Mengingat insidens infeksi dengue semakin meluas secara global, maka dirasakan perlu meninjau kembali kriteria diagnosis tersebut.<sup>2,3</sup> Dibuatlah pedoman WHO-TDR 2009<sup>4</sup> dan WHO-SEARO 2011<sup>5</sup> yang mempunyai konsep dasar yang sangat berlainan. Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Pediatri Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia (UKK-IPT IDAI) telah memutuskan bahwa Indonesia mempergunakan kriteria WHO-SEARO 2011 yang sangat mirip dengan kriteria WHO-SEARO 1997.<sup>1,6,7</sup> Pada kriteria diagnosis WHO-SEARO 2011 (**Gambar 1**) infeksi dengue dibagi menjadi asimtomatik dan simtomatik.

Kelompok asimtomatik sulit dideteksi karena manifestasi klinis yang sangat ringan sehingga secara klinis tidak khas dan pasien akan sembuh sendiri (*self limiting*). Sedangkan kelompok simtomatik dapat dibagi menjadi demam tidak khas (*viral syndrome*), demam dengue (*dengue fever*), demam berdarah dengue (*dengue haemorrhagic fever*), dan *expanded dengue syndrome* (EDS). Jadi pada kriteria diagnosis WHO-SEARO 2011 tersebut ditambahkan kelompok EDS sebagai akibat komplikasi infeksi dengue baik karena perjalanan penyakitnya yang mengakibatkan keterlibatan organ lain (organopati) ataupun akibat pengobatan yang berlebihan. Jadi, diagnosis EDS harus memenuhi kriteria infeksi dengue baik disertai syok maupun tidak, disertai komplikasi infeksi virus dengue atau dengan manifestasi klinis yang tidak lazim (*unusual manifestations*), seperti gangguan elektrolit, ensefalopati, ensefalitis, perdarahan masif, gagal ginjal akut, *haemolytic uremic syndrome* (HUS), miokarditis, kelebihan cairan (*fluid overload*), ataupun infeksi ganda (*dual infections*).<sup>1,5,6</sup>

Kadam DB. dkk.<sup>8</sup> membuat pembagian *expanded dengue* seperti tertera pada Gambar 2.



Gambar 1. Kriteria Diagnosis Infeksi Dengue menurut WHO-SEARO 20115



Gambar 2. *Expanded Dengue* (Kadam DB et al, 2016)<sup>8</sup>

## Komplikasi infeksi dengue

Komplikasi pada infeksi dengue pada umumnya disebabkan oleh syok yang berkepanjangan (*profound/prolonged shock*). Keadaan ini akan menyebabkan asidosis metabolik dan perdarahan hebat sebagai akibat koagulasi intravaskular deseminata (KID) dan kegagalan multi organ seperti disfungsi hati dan ginjal. Gangguan metabolik dan elektrolit sering dijumpai seperti hipoglikemia, hiponatremia, hipokalsemia, dan kadang-kadang terjadi hiperglisemia. Gangguan tersebut dapat menyebabkan manifestasi yang tidak lazim (misalnya ensefalopati).<sup>1,5,9</sup>

**Tabel 1.** Expanded dengue syndrome (unusual or atypical manifestations of dengue)<sup>9</sup>

Sistem	Penyakit
Neurologi	Kejang demam, ensefalopati, ensefalitis, perdarahan/thrombosis intrakranial, efusi subdural, neuritis, sindrom Guillin Barre, mielitis transversa
Gastrointestinal/hepatik	Hepatitis, <i>fulminant hepatic failure</i> , <i>acalculous cholecystitis</i> , pankreatitis akut
Renal	<i>Acute kidney injury</i> , <i>hemolytic uremic syndrome</i>
Kardiak	Gangguan konduksi, miokarditis, perikarditis
Respirasi	<i>Acute respiratory distress syndrome</i> , perdarahan paru
Muskuloskeletal	Miositis, rabdomiolisis
Limforetikular/ sumsum tulang	<i>Hemaphagocytic lymphohistiocytosis</i> , ITP, <i>spontaneous splenic rupture</i> , <i>lymph node infarction</i>
Mata	Perdarahan macular, gangguan penglihatan, neuritis optika
Lain-lain	Post-infectious fatigue syndrome, depresi, halusinasi, psikosis, alopesia

Kelebihan cairan (*fluid overload*)

Kelebihan pemberian cairan merupakan hal yang penting yang harus dicermati. Pemberian cairan pada hari sakit ketiga sampai kelima sesuai panduan yang diberikan, pada umumnya tidak akan menyebabkan edema paru oleh karena perembesan plasma masih terjadi. Namun, pemberian cairan yang berlebihan setelah fase perembesan plasma (*plasma leakage*) akan menyebabkan efusi pleura masif sehingga terjadi distres pernafasan, *acute pulmonary congestion*, dan atau gagal jantung. Pemberian cairan terus menerus setelah periode perembesan plasma, juga dapat menyebabkan edema paru. Pada fase penyembuhan edema paru dapat terjadi karena pada fase ini terjadi reabsorpsi cairan plasma dari ruang ekstrasvaskular, jika cairan intravena tidak disesuaikan, akan mengalami distres pernafasan. Kelebihan cairan pada umumnya terjadi karena dokter hanya melihat nilai kadar hemoglobin dan hematokrit tanpa memperhatikan hari sakit. Pada pemeriksaan radiologi dada, gambaran edema paru dapat dibedakan dengan perdarahan paru.<sup>1,5,6,9</sup>



Penyebab kelebihan cairan antara lain adalah, (1) Pemberian cairan intravena terlalu awal dengan volume yang besar, terutama pada pasien *overweight* /obesitas yang diberikan cairan infus tidak sesuai berat badan ideal. (2) Menggunakan cairan hipotonik dengan volume yang besar. Jika dengan resusitasi mempergunakan cairan hipotonik tidak berhasil segeralah menggantikan dengan larutan koloid guna mengurangi volume cairan. (3) Tidak menurunkan jumlah volume cairan intravena ataupun tidak menghentikannya setelah masuk ke fase penyembuhan. Saat itu terjadi reabsorpsi cairan extravaskular masuk kembali ke dalam ruang intravaskular. (4) Tidak segera memberikan transfusi darah walaupun sudah jelas ada indikasi tetapi tetap menggunakan cairan jenis kristaloid (perhatikan adanya perdarahan yang tersembunyi).<sup>1,5,6</sup>

Pada keadaan kelebihan cairan, anak tampak sakit berat disertai distress pernapasan, dispnea dan takipnea, nadi meningkat dengan isi dan tekanan masih kuat. Krepitasi dan /ronki dan /wheezing di semua lapangan paru. Abdomen tampak kembung dengan asites masif dan hepatomegali. Efusi pleura yang masif dan atau asites menyebabkan gagal napas dengan akibat perfusi oksigen memburuk.

Tata laksana kelebihan cairan adalah sebagai berikut, nilai kembali keadaan klinis dan hitung kembali cairan yang telah diberikan serta koreksi A-B-C-S (*acidosis-bleeding-calsium-sugar*) dan koreksi gangguan keseimbangan elektrolit. Ganti cairan kristaloid dengan koloid 10-30 ml/kgBB/hari. Jika dijumpai edema paru (stadium lanjut) setelah pemberian cairan koloid dan tanda vital telah stabil (10-30 menit), berikan segera furosemid 1mg/kgBB/kali. Monitor setiap 15 menit untuk menilai keberhasilan pengobatan. Furosemid dapat diulang dua kali, jika terdapat oliguri maka harus segera dilakukan dialisis, dalam keadaan ini prognosis memburuk. Mengukur volume urin melalui kateter urin sangat penting untuk menilai keberhasilan pengobatan. Kerusakan pembuluh darah paru-paru dapat mengakibatkan sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome* = ARDS), yang memerlukan ventilator.<sup>10</sup>

## Gangguan elektrolit

Gangguan elektrolit sering terjadi selama fase kritis yaitu hiponatremia dan hipokalsemia, sedangkan hipokalemia lebih sering pada fase konvalesens. Hiponatremia terjadi sebagai akibat dari pemberian cairan infus larutan hipotonis yang tidak adekuat. Hipokalsemia sebagai akibat perembesan kalsium mengikuti albumin masuk ke rongga pleura atau peritoneal. Sedangkan hipokalemia disebabkan adanya kondisi stres dan pemberian diuretik

## Ensefalopati dan ensefalitis dengue

Di daerah endemis dengue seperti Indonesia, keterlibatan susunan syaraf pusat sering dijumpai. Jika ditemukan anak dengan demam tinggi 2-7 hari disertai kesadaran menurun dan atau kejang harus dicermati adanya dengue ensefalopati.<sup>9</sup> Pada umumnya hal ini sebagai akibat syok berat/syok yang berkepanjangan, walaupun dapat juga terjadi pada DBD tanpa syok. Telah pula dilaporkan beberapa peneliti dapat melakukan isolasi virus dengue dari cairan serebrospinal dan jaringan otak, sehingga diduga virus dengue dapat melalui sawar darah otak sehingga terjadi ensefalitis.<sup>5</sup>

Teori yang dianut saat ini mengenai penyebab ensefalopati adalah hepato-ensefalopati, walaupun dapat pula disebabkan oleh gangguan metabolik dan keseimbangan elektrolit, seperti hipoglikemia, hiponatremia, hipokalsemia, dan kadang-kadang hiperglikemia. Perdarahan intrakranial dapat pula menjadi penyebab perubahan status mental pasien, walaupun jarang terjadi.<sup>10,11</sup> Hipoksia akibat penurunan perfusi di korteks serebri atau edema otak dapat juga menyebabkan ensefalopati pada infeksi dengue. Kemungkinan lain, ensefalopati dapat juga disebabkan oleh trombosis pembuluh darah otak akibat dari koagulasi intravaskular diseminata.<sup>11</sup> Pada umumnya ensefalopati dengue reversibel dan akan sembuh tanpa gejala sisa.

Ensefalopati yang terjadi pada pasien dengan syok, maka syok harus direvisitasi terlebih dahulu sebelum menentukan adanya ensefalopati oleh karena kesadaran menurun ataupun kejang dapat disebabkan oleh karena

**Tabel 2. Komplikasi infeksi dengue berat pada anak<sup>o</sup>**

Infeksi dengue berat	N (n11)	%
Perembesan plasma berat		
Sindrom syok dengue (SSD)	41	37
Efusi pleura dengan distress nafas	16	14,4
SSD + efusi pleura	13	11,7
Perdarahan masif		
ÿ Perdarahan saluran cerna	6	5,4
ÿ Menorhagi	2	1,8
ÿ Hematuri	1	0,9
Keterlibatan organ (organopati)		
ÿ Hati dengan ALT/AST >1000U/L	1	0,9
ÿ SSP, gangguan kesadaran	9	8,1
ÿ Jantung & organ lain	2	1,8
ÿ Organopati multipel	1	0,9
Komplikasi multipel		
ÿ Perembesan plasma berat +perdarahan masif	1	0,9
ÿ Perembesan plasma berat + organopati	14	12,6
ÿ Perembesan plasma berat +perdarahan massif + organopati	4	3,6

syok. Jika syok teratasi, segera evaluasi kembali kesadaran pasien. Indikasi pungsi lumbal jika syok telah teratasi tetapi kesadaran tetap menurun (hati-hati apabila trombosit  $< 50.000/uL$ ). Pada ensefalopati dengue dapat dijumpai peningkatan kadar transaminase (SGOT/SGPT), PT dan PTT memanjang, kadar gula darah menurun, alkalosis, dan hiponatremia (bila mungkin periksa kadar amoniak darah).<sup>10,11</sup>

Dasar pengobatan ensefalopati dengue adalah mencegah terjadinya peningkatan tekanan intra-kranial. Direkomendasikan untuk diperiksa radiologi imaging (CT scan atau MRI) untuk menyingkirkan penyebab perdarahan. Terapi suportif yang dianjurkan adalah, mempertahankan oksigenasi dengan pemberian oksigen 2L/menit dan mencegah/mengurangi tekanan intrakranial dengan cara, (1) Berikan cairan intravena 80% kebutuhan rumatan. (2) Jika hematokrit masih tetap tinggi ganti cairan dengan koloid. (3) Intubasi dapat diberikan lebih cepat untuk mencegah hiperkarbia dan mempertahankan jalan nafas. (4) Berikan kortikosteroid 0.15 mg/kgBB/ dosis intravena diberikan setiap 6-8 jam. (5) Pemeriksaan radiologi kepala (CT scan atau MRI) untuk menyingkirkan perdarahan intrakranial. (6) Koreksi gangguan asam basa, ketidakseimbangan elektrolit. (7) Antikonvulsi diberikan jika kejang, dengan fenobarbital, dilantin, atau diazepam intravena. (8) Jika terdapat indikasi dapat diberikan transfusi darah, sebaiknya *fresh red packed cell*. Komponen darah yang lain seperti suspensi trombosit dan FFP tidak dianjurkan karena menyebabkan kelebihan cairan dan meningkatkan tekanan intrakranial. (9) Antibiotik empiris dianjurkan apabila dicurigai terjadi infeksi bakteri sekunder. (10) Obat H2-bloker atau *proton-pump inhibitor* dapat diberikan untuk mengatasi perdarahan gastrointestinal.<sup>4,9,12,13</sup>

## Perdarahan masif (*massive bleeding*)

Perdarahan masif pada infeksi dengue pada umumnya sebagai akibat koagulasi intravaskular diseminata dan gagal multiorgan seperti disfungsi hati dan ginjal, hipoksia yang berhubungan dengan syok yang berat dan berkepanjangan, dan asidosis metabolik. Adanya aktivasi koagulasi yang luas menyebabkan pembentukan fibrin intravaskular dan oklusi pembuluh darah kecil yang mengakibatkan timbulnya trombosis. Peningkatan penggunaan trombosit pada KID menyebabkan makin menurunnya jumlah trombosit dan faktor pembekuan sehingga memicu perdarahan hebat. Perdarahan berat pada infeksi dengue umumnya terjadi pada saluran cerna berupa hematemesis, hematokesia, dan melena. Hal ini dapat dicurigai jika pasien selama pemberian cairan terjadi penurunan hematokrit lebih dari 10%.<sup>4,12</sup>

Jika terjadi disfungsi hati, berikan laktulosa 5-10 ml setiap 6 jam untuk memicu diare osmotik untuk menurunkan amoniak. Antibiotik oral dihindari untuk mempertahankan flora usus, sedangkan antibiotik sistemik tidak diperlukan. Vitamin K1 3mg intravena diberikan untuk umur < 1 tahun, <5 tahun dan > 5 tahun masing-masing berikan 5mg dan 10 mg. Hindari pemberian obat-obatan yang tidak diperlukan oleh karena pada umumnya obat-obatan akan dimetabolisme oleh hati. Periksa enzim transaminase SGOT, SGPT, PT, APTT dan albumin untuk memantau fungsi hati.

## Miokarditis

Kalayanarooj S1 dan Nimmannitya S<sup>14</sup> menegaskan bahwa kelainan organ lain (organopati) pada DBD pada umumnya akibat sekunder dari syok yang tidak diatasi dengan baik. Miokarditis pada infeksi dengue terjadi akibat disfungsi kontraktilitas miokardium ataupun sebagai akibat syok berkepanjangan. Penyebab utamanya adalah asidosis metabolik, hipokalsemia, dan kardiomiopati. Maka selain memberikan obat-obatan untuk miokarditis, juga harus segera dikoreksi keadaan asidosis dan hipokalsemia. Miokarditis pada umumnya bukan merupakan penyebab kematian pada infeksi dengue. Beberapa pasien dengan edema paru atau kelebihan cairan dapat mengalami miokarditis, sehingga jika didapat kecurigaan terhadap miokarditis, pemberian cairan harus berhati-hati. Miokarditis lebih sering dijumpai pada anak besar (>10 tahun) dari pada anak yang lebih kecil dan terjadi pada fase penyembuhan. Maka pada anak besar sebelum dipulangkan evaluasi terlebih dahulu hemodinamik dengan baik (perhatikan frekuensi nadi, tekanan darah, dan perhatikan bunyi jantung), jika terdapat kelainan segera dilakukan EKG. Pada umumnya miokarditis akan sembuh sempurna, penting diperhatikan hentikan cairan intravena segera.<sup>15</sup>

## Gangguan fungsi ginjal

Syok yang tidak teratasi dengan baik dapat mengakibatkan gagal ginjal akut, dapat juga dijumpai sindrom uremik hemolitik walaupun jarang terjadi. Untuk mencegah gagal ginjal maka setelah syok hipovolemik diatasi dengan resusitasi cairan, diperhatikan diuresis sebagai parameter yang penting untuk mengetahui apakah syok telah teratasi. Jumlah diuresis diusahakan >1 mL/kgBB/jam. Penurunan jumlah volume urin, disertai peningkatan kadar ureum dan kreatinin sebagai akibat syok belum teratasi dengan baik, menyebabkan *acute kidney injury* (AKI). Gagal ginjal akut dapat terjadi sebagai akibat hipoperfusi dalam SSD. Plasmaforesis, hemodialisis, atau *renal replacement therapy* dapat dilakukan pada pasien dengan keadaan gagal ginjal yang semakin memburuk.<sup>15</sup>

## Infeksi ganda (*dual infections*)

Di daerah endemik terdapat laporan infeksi dengue terjadi bersamaan dengan infeksi lain (*dual infection*) seperti diare akut, pneumonia, campak, cacar air, demam tifoid, infeksi saluran kemih, leprospirosis, dan malaria. Jika pasien infeksi dengue masih mengalami demam setelah fase kritis dan syok terlewat, maka sumber infeksi lainnya harus segera dicari atau penyebab lain misalnya, (1) Infeksi yang terjadi sebelum masuk rumah sakit, yaitu infeksi saluran cerna, infeksi saluran pernapasan (misalnya pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi kulit). (2) *Healthcare associated infection*, yaitu tromboflebitis, pneumonia, infeksi saluran kemih (akibat pemasangan kateter urin), dan sepsis.<sup>1,5</sup>

## Kelompok risiko tinggi

Perlu perhatian khusus dalam menghadapi kelompok risiko tinggi yaitu bayi, lansia, ibu hamil, hipertensi, hemoglobinopati, dan pasien dengan imunokompromais. Kelompok risiko tinggi tersebut sebaiknya dirawat di rumah sakit karena seringkali menjadi berat akibat penyakit yang mendasari.<sup>8</sup>

## Simpulan

*Expanded dengue syndrome* merupakan kumpulan manifestasi klinis akibat komplikasi infeksi dengue sesuai dengan perjalanan penyakit dan atau sebagai akibat komplikasi pengobatan. Diagnosis dan tata laksana EDS tergantung dari penyebab dan manifestasi klinis yang terjadi. Namun yang terpenting adalah kecermatan dalam memberikan cairan resusitasi dengan tepat serta kewaspadaan terhadap manifestasi yang tidak lazim (*unusual manifestations*).

## Daftar pustaka

1. UKK Infeksi dan Pediatri Tropis IDAI. Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi virus dengue pada anak. Hadinegoro SR, Moedjito I, Chaerulfatah A, penyunting. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2014.
2. Deen JL, Harris E, Willis B, Balmesada A, Hammond SN, Rocha C, dkk. The WHO dengue classification and case definition: time for a reassessment. *Lancet*. 2006;368:170-3.
3. Barniol JB, Gaczkowski R, Barbado EV, da Cunha RV, Salgado D, Mareinez E, dkk. Usefulness and applicability of revised dengue case classification of disease: multicenter study of 18 countries. *BMC Inf.Dis* 2011;11:106-12. Doi:101180/1471-2334-11-106
4. WHO-TDR 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization 2009.

5. WHO-SEARO 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Revised and expanded. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. New Delhi 2011.
6. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kemkes RI. Pedoman pengendalian demam berdarah dengue di Indonesia. Katalog dalam Terbitan Kementerian Kesehatan RI 614.49 Ind P. Direktorat Jenderal P2P Kemkes 2015.
7. Hadinegoro SR. The revised WHO dengue case classification: does the new system need to be modified? *Paediatr and Int Child Health*. 2012;32:32-7.
8. Kadam DB, Salvi S, Chandanwale A. Expanded dengue. *J Ass of Phys of India*. 2016;64:59-63.
9. Gulati S., Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health*. 2007 Sep.; 12:1087 – 95.
10. Ledika MA, Setiabudi D, Dhamayanti M. Association between clinical profiles and severe dengue infection in children in developing country. *Am J of Epid and Infect Dis*. 2015;3:45-9. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic liver failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:17–23.
11. Sam JE, Gee TS, Nasser AW. Deadly intracranial bleed in patients with dengue fever: A series of nine patients and review literature. *Neurosci Rural Pract* 2016;7:423-34
12. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch*. 2001;438:107–15.
13. Kalayanarooj S1, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *J Med Assoc Thai*. 2003;;S673-80.
14. Marques N, Gan VC, Leo YS. Dengue myocarditis in Singapore: two case reports. *Infection*. 2013; 41:709–14.

---

---

# Pro dan kontra tonsiloadenoidektomi pada anak

Bambang Hermani

Tujuan:

1. Memahami anatomi dan imunologi tonsil
2. Memahami indikasi dan waktu pelaksanaan optimal untuk tonsiloadenoidektomi.

Infeksi kronik dan rekuren pada tonsil dan adenoid merupakan kelainan yang paling sering dijumpai pada anak, namun pada tahun-tahun terakhir, selain infeksi, terdapat peningkatan laporan kasus *sleep-disordered breathing* (SDB) pada anak. *Sleep disordered breathing* merupakan suatu spektrum kelainan jalan napas atas (sumbatan) yang terdiri dari *obstructive sleep apnea syndrome* (OSA), *obstructive sleep apnea hypopnea syndrome* (OSAHS), *upper airway resistance syndrome* (UARS) dan mendengkur atau *snoring*. Sumbatan jalan napas atas tersebut menyebabkan penurunan saturasi oksigen dan membuat anak sering terbangun dari tidurnya. Kurangnya oksigen tersebut berkaitan dengan gangguan proses tumbuh kembang anak, imunitas, perilaku anak dan lain lain. Berbeda dengan orang dewasa, pada anak, hipertrofi tonsil dan hipertrofi adenoid merupakan penyebab terbanyak SDB, oleh sebab itu tonsilektomi dengan atau tanpa adenoidektomi merupakan bagian dari tatalaksananya. Baik infeksi tonsil dan adenoid maupun SDB merupakan kelainan yang membutuhkan penatalaksanaan secara menyeluruh berkaitan dengan pengaruh kelainan tersebut pada proses tumbuh kembang anak.<sup>1</sup>

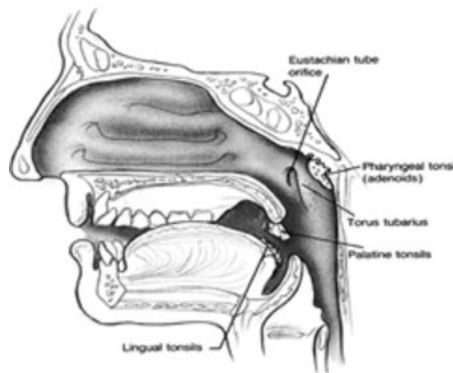
Tonsilektomi dengan atau tanpa adenoidektomi merupakan salah satu operasi tersering pada anak diseluruh dunia.<sup>1</sup> Indikasi operasi tonsiloadenoidektomi (TA) tersebut mengalami banyak perubahan pada dekade terakhir. Pada awalnya, indikasi TA adalah tonsillitis kronik, *strept-throat* atau tonsilofaringitis rekuren yang disebabkan oleh bakteri *streptococcus sp.*, sedangkan saat ini, indikasi utama TA pada anak adalah sumbatan jalan napas atas, *sleep disorder breathing* (SDB) atau *obstructive sleep apnea* (OSA). SDB atau OSA menyebabkan penurunan oksigenasi ke organ-organ penting sehingga menimbulkan permasalahan lain, yaitu obesitas, diabetes melitus, refluks, hiperaktifitas, sulit konsentrasi, dan penurunan prestasi sekolah. Untuk

itu memperbaiki keadaan tersebut, operasi TA dapat dilakukan karena secara signifikan dapat mengurangi morbiditas yang terjadi .

## Anatomi

### Tonsil

Membran mukosa mempunyai sistem imun yang secara anatomi dan fungsional berbeda dengan limpa dan kelenjar getah bening. Sistem imun pada mukosa yang dinamakan *Mucosal Associated Lymphoid Tissue* (MALT), terdiri dari sistem imun saluran atas dan bawah berupa *Nasopharyngeal Associated Lymphoid Tissue* (NALT) dan *Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue* (GALT) dan traktus urogenital. Cincin Waldeyer yang merupakan bagian dari NALT, terdiri dari tonsil faringeal (adenoid), tonsil tuba Eustachius (*lateral band* dinding faring/Gerlach's tonsil), tonsil faucial (palatina), dan tonsil lingual (Gambar 1). Cincin Waldeyer ini terbentuk pada umur kehamilan 20 minggu, cincin ini berperan dalam fungsi respons imun adaptif dan respons imun *innate*.<sup>2-4</sup>



Gambar 1. Cincin Waldeyer<sup>4</sup>

Tonsil palatina yang biasa disebut tonsil terletak dalam fosa tonsil anterior dan posterior. Batas lateralnya adalah m. konstriktor faring superior. Pada batas atas yang disebut kutub atas (*upper pole*) terdapat suatu ruang kecil yang dinamakan fosa supra tonsil. Fosa ini berisi jarikat ikat jarang dan biasanya merupakan tempat nanah memecah keluar bila terjadi abses.<sup>3</sup>

Pada kutub atas tonsil sering kali ditemukan celah intratonsil yang merupakan sisa kantong faring yang kedua. Kutub bawah tonsil biasanya melekat pada dasar lidah. Pada permukaan medial tonsil terdapat celah yang disebut kriptus. Di dalam kriptus biasanya ditemukan leukosit, limfosit dan



epitel yang terlepas, bakteri dan sisa makanan. Permukaan lateral tonsil melekat pada fascia faring yang disebut dengan kapsul tonsil. Kapsul ini tidak melekat erat pada otot faring sehingga mudah dilakukan diseksi pada tonsilektomi.<sup>3</sup>

## Imunologi tonsil

Tonsil dan adenoid merupakan organ yang unik karena terlibat pada proses imunitas lokal maupun *immune surveillance*. Adanya stimulasi akut atau kronik pada tonsil dan adenoid oleh bakteri, virus, makanan serta iritan, akan menyebabkan timbulnya respon imun berupa (1) pembentukan antibodi lokal dan sistemik, (2) perubahan rasio sel B dan sel T, dan (3) peningkatan konsentrasi imunoglobulin serum dan imunoglobulin lokal.<sup>4</sup> Menurut Brodsky<sup>4</sup> perubahan respon imun tersebut bersifat reversibel, respon imun akan membaik dan kembali normal setelah operasi TA.

Epitel khusus pada tonsil dan adenoid merupakan bagian dari respon imun, karena dapat mempresentasikan antigen dan memproses antigen sehingga terbentuk respons sel T dan sel B untuk memproduksi imunoglobulin, ekspansi *memory clones* dan imunomodulator. Selain itu, karena tonsil dan adenoid juga merupakan target stimulasi alergi, ukurannya dapat membesar.<sup>4</sup>

Tonsiloadenoidektomi memengaruhi integritas sistem imunologi secara minimal, walaupun terdapat laporan yang menyatakan bahwa pada pasien pasca TA terdapat (1) penurunan IgA nasofaring setelah pemberian vaksin polio, dan (2) adanya peningkatan penyakit Hodgkin, hasilnya tidak bermakna secara statistik. Namun demikian, karena tonsil dan adenoid berfungsi untuk *immune surveillance*, maka fungsi ini harus dipertimbangkan apabila akan melakukan tindakan TA.

## Tonsiloadenoidektomi

Indikasi tonsiloadenoidektomi menurut *guidelines American Academy Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (AAOHN)* adalah (1) tonsillitis rekuren, apabila ditemukan minimal 7 episode infeksi dalam 1 tahun terakhir, atau minimal 5 episode/tahun pada 2 tahun terakhir atau minimal 3 episode/tahun dalam 3 tahun terakhir dengan dokumentasi rekam medik pada tiap satu episode sakit menelan disertai satu atau lebih tanda berikut yaitu; suhu  $>38.3^{\circ}\text{C}$ , pembesaran kelenjar getah bening (KGB) leher, eksudat pada tonsil atau, hasil tes grup A  $\beta$ -hemolytic streptococcus positif. (2) *Watchful waiting* pada tonsillitis rekuren dilakukan apabila terdapat kurang dari 7 episode infeksi dalam 1 tahun terakhir, atau kurang dari 5 episode/tahun pada 2 tahun terakhir atau kurang dari 3 episode/tahun dalam 3 tahun terakhir. (3)

Anak dengan tonsillitis rekuren yang memiliki *modifying factors* yaitu riwayat alergi atau *intolerance* terhadap beberapa antibiotik, *periodic fever*, stomatitis aptosa, dan riwayat peritonsilar abses. (3) Penderita SDB dan hipertrofi tonsil yang memiliki komorbid berupa gangguan pertumbuhan, penurunan prestasi di sekolah, ngompol, and gangguan perilaku, dan (4) hasil polysomnografi (PSG) abnormal pada penderita hipertrofi tonsil dan SDB.

Pada tahun 2014, *The Cochrane Library* membuat *systematic review* yang bertujuan untuk menilai efektifitas tonsilektomi dengan atau tanpa adenoidektomi pada anak yang didiagnosis tonsillitis kronis/ akut rekuren dan hubungannya dengan penurunan jumlah dan berat-ringannya tonsilitis dan atau odinofagi. Berdasarkan *systematic review* tersebut, operasi TA mengurangi jumlah episode dan lama nyeri menelan pada tahun pertama operasi secara bermakna dibandingkan pasien dengan terapi non-bedah. Hal tersebut terutama dirasakan oleh anak dengan keluhan berat atau *severe*.<sup>6</sup>

*Systematic review* dari *The Cochrane Library* mengenai efektifitas tonsilektomi dengan atau tanpa adenoidektomi dibandingkan dengan terapi non-bedah pada anak SDB, menunjukkan bahwa, pada anak non-sindromik SDB (OSA ringan – sedang) yang berusia 5 – 9 tahun, operasi TA akan meningkatkan kualitas hidup, memperbaiki gejala dan perilaku (*moderate evidence*) serta memperbaiki parameter PSG (*high quality evidence*).<sup>7</sup> Tetapi, hasil pengukuran objektif pada atensi dan *neurocognitive performance* pada anak pasca-operasi TA tidak memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan pada anak yang tidak dioperasi TA (*high quality evidence*).<sup>7</sup>

## Simpulan

- Operasi TA mengurangi jumlah episode dan lama nyeri menelan pada tahun pertama operasi secara bermakna dibandingkan pasien dengan terapi non-bedah, terutama dirasakan oleh anak dengan keluhan berat atau *severe*.
- Pada anak nonsindromik yang berusia 5-9 tahun yang didiagnosis OSA ringan-sedang, operasi TA akan meningkatkan kualitas hidup, memperbaiki gejala dan perilaku.
- *Risk* dan *benefit* tindakan operasi pada anak dengan tonsillitis rekuren dan SDB harus selalu dikaji secara mendalam sebelum dilakukan dan dikomunikasikan dengan baik pada orang tua.

## Daftar pustaka

1. Wiatrak BJ, Kulbersh BD, Cavanagh JP. Adenotonsillar disorder hypertrophy and infection. Dalam: Sataloff RT, penyunting. Sataloff's Comprehensive Textbook

- of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Edisi ke-1. New Delhi, London, Philadelphia: Jaypee The Health Science Publisher;2012. h.60543.
2. Mamede RCM, Mello-Filho FV, Vigarito LC Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:60710.
  3. Hermani B, Rusmarjono. Nyeri Tenggorok. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N, Basshiruddin J, Restuti DR, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher.* Edisi ke-7. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.h.190-2.
  4. Brodsky L, Poje C. Tonsillitis, Tonsillectomy, and Adenoidectomy. Dalam: Bailey, B, Johnson J, Jonas T, Shawn D, penyunting. *Head&NeckSurgery-Otolaryngology.* Edisi ke-4. Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins;2006.h 1203-20.
  5. Baugh RF, Archer SM, Mitchel RB, Rosenfeld RM, Amir R, Burn JJ, dkk. Clinical practice guidelines. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2011;144:S1-30
  6. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2014, Issue 11.
  7. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AGM. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database of Systematic Review* 2015, Issue 10. Art. No.: CD011165.DOI: 10.1002/14651858.CD011165.pub2.

---

---

# Kontroversi tonsiloadenoidektomi pada anak

Bambang Supriyatno

Tujuan:

1. Mengetahui anatomi dan grafik normal pertumbuhan organ limfoid
2. Memahami indikasi tonsiloadenoidektomi
3. Memahami upaya pencegahan tonsiloadenoidektomi

Batuk kronik dan/atau berulang merupakan gejala yang sering dijumpai pada anak yang disebabkan faktor alergi. Alergi merupakan faktor risiko untuk terjadinya pembesaran tonsil dan/atau adenoid yang dapat menyebabkan batuk kronik dan/atau berulang.<sup>1</sup> Dengan memahami perjalanan klinis pembesaran tonsil dan/atau adenoid, maka kita akan memahami tata laksana atau tindakan yang harus dilakukan seperti operasi (tonsiloadenoidektomi) atau non-operasi (menunggu saat yang tepat).<sup>2,3</sup>

Tindakan tonsiloadenoidektomi merupakan tindakan operasi yang sering dilakukan oleh dokter spesialis THT-KL (Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher). Namun, tindakan ini masih merupakan kontroversi bagi dokter spesialis anak. Sebagian besar tindakan tonsiloadenoidektomi pada anak diindikasikan karena komplikasi yang ditimbulkan oleh pembesaran tonsil dan/atau adenoid seperti OSAS (*obstructive sleep apnea syndrome*), infeksi saluran respiratori berulang, dan lain-lain.<sup>4,5</sup>

## Anatomi dan fisiologi tonsil dan adenoid

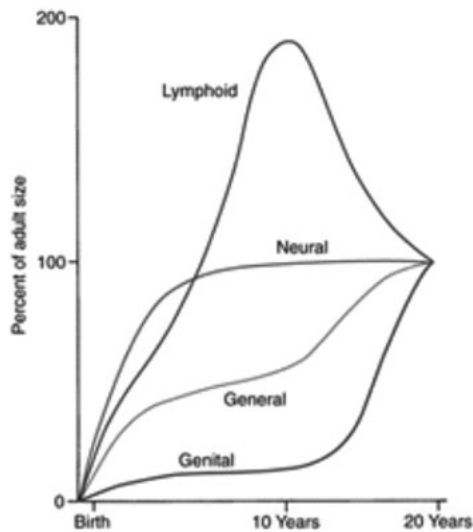
Salah satu mekanisme pertahanan sistem respiratori adalah sistem limfoid pada orofaring atau disebut cincin Waldeyer.<sup>1,4</sup> Bagian terpenting dari cincin Waldeyer adalah tonsil palatina (tonsil) dan tonsil faringeal (adenoid). Unsur yang lain adalah tonsil lingual, gugus limfoid lateral faring dan kelenjar-kelenjar limfoid yang tersebar dalam fosa Rosenmuller.<sup>1,6</sup>

Tonsil palatina (tonsil) adalah suatu massa jaringan limfoid yang terletak di dalam fosa tonsil pada kedua sudut lateral orofaring yang dibatasi oleh pilar anterior (otot palatoglosus) dan pilar posterior (otot palatofaringeus). Tonsil berbentuk oval dengan panjang 2-5 cm, masing-masing tonsil mempunyai 10-

30 kriptus yang meluas ke dalam jaringan tonsil. Tonsil tidak selalu mengisi seluruh fosa tonsilaris. Daerah yang kosong di atasnya dikenal sebagai fosa supratonsilar.<sup>1,6</sup>

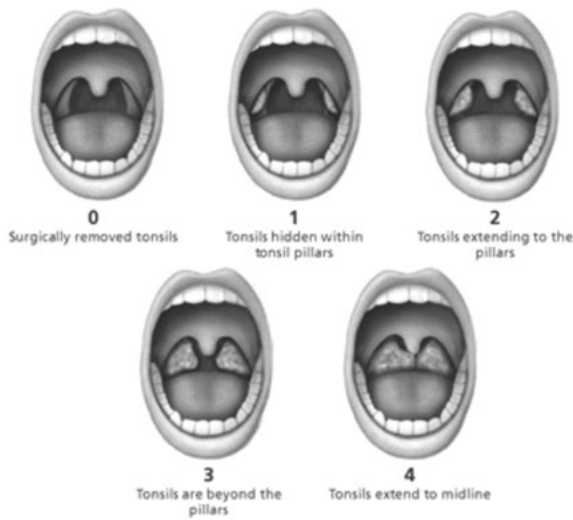
Tonsil faringeal (adenoid) merupakan masa limfoid yang berlobus dan terdiri dari jaringan limfoid yang sama dengan tonsil. Berbeda dengan tonsil, adenoid tidak mempunyai kriptus. Adenoid terletak di dinding posterior nasofaring. Jaringan adenoid di nasofaring terutama ditemukan pada dinding superior dan posterior, meskipun dapat meluas ke fosa Rosenmuller dan orifisium *tuba eustachius*. Ukuran adenoid bervariasi pada masing-masing anak sesuai dengan fase pertumbuhan organ limfoid.<sup>6</sup>

Pertumbuhan tonsil dan/atau adenoid pada usia tertentu berkembang sangat pesat dibanding sistem lain yang tidak diimbangi oleh perkembangan rongga mulut. Pertumbuhan yang pesat tersebut menyebabkan ketidaksesuaian ukuran antara besarnya tonsil dan/atau adenoid dengan rongga mulut sehingga seolah-olah penyempitan jalan napas terjadi karena rasio yang tidak sesuai (dianggap sebagai hipertrofi tonsil dan/atau adenoid) (**Gambar 1**).<sup>6</sup>



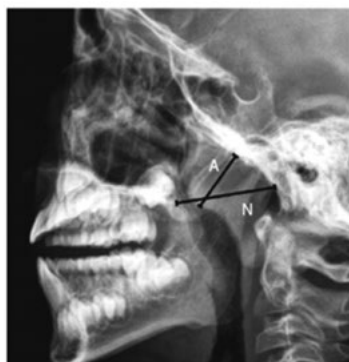
**Gambar 1.** Grafik pertumbuhan berbagai sistem organ.<sup>6</sup>

Dalam perjalanannya, tonsil dan adenoid dapat membesar dan menyebabkan sumbatan jalan napas. Besarnya tonsil mengisi ruang orofaring menjadi dasar untuk menentukan ukuran tonsil sebagai berikut:  $T_1$  apabila mengisi kurang dari 25%,  $T_2$  apabila mengisi kurang dari 50%,  $T_3$  apabila mengisi kurang dari 75%,  $T_4$  apabila mengisi lebih atau sama dengan 75% ("kissing tonsil"), sedangkan  $T_0$  apabila sudah dilakukan tindakan tonsilektomi (**Gambar 2**).<sup>6</sup>



**Gambar 2.** Derajat pembesaran tonsil<sup>6</sup>

Berbeda dengan ukuran tonsil yang dapat dilihat dengan pemeriksaan fisis yang sangat sederhana, pembesaran adenoid tidak dapat dilakukan dengan pemeriksaan fisis sederhana, melainkan dengan pemeriksaan radiologis menggunakan kriteria Fujioka.<sup>7</sup> Besarnya adenoid ditentukan dengan membandingkan ukuran antara A (jarak antara titik maksimal bayangan adenoid ke batas anterior basiooksipital) dengan N (jarak antara posterior palatum ke sisi anterior-inferior sinkondrosis sfenobasiooksipital). Dikatakan pembesaran adenoid apabila rasio A/N lebih besar atau sama dengan 0,8 (Gambar 3).<sup>7</sup>



**Fig. 1.** Method of assessing adenoid enlargement on lateral neck radiography: In this method the adenoidal measurement (A) represents the distance from the point of maximal convexity of the adenoid shadow to a line along the anterior margin of the basiocciput. The nasopharyngeal measurement (N) is the distance between the posterior border of the hard palate and the antero-inferior edge of the sphenobasoccipital synchondrosis.

**Gambar 3.** Cara mengukur besarnya adenoid<sup>7</sup>

## Indikasi tonsiloadenoidektomi

Tonsilektomi adalah operasi pengangkatan seluruh tonsil palatina. Tonsiloadenoidektomi adalah pengangkatan tonsil palatina dan adenoid (tonsil faringeal).<sup>1,5,8</sup> Beberapa literatur mengemukakan indikasi tonsiloadenoidektomi adalah sebagai berikut, yang dijelaskan lebih lanjut:<sup>4,8,9</sup>

- OSAS
- Infeksi respiratorik akut berulang
- Abses peritonsil
- Tersangka neoplasma
- Keadaan khusus

## OSAS

Tonsil dan adenoid terletak di daerah orofaring yang merupakan bagian dari saluran respiratori atas dan saluran cerna atas (aerodigestif). Hipertrofi tonsil dan adenoid dapat menyebabkan apnea obstruksi yaitu henti napas yang timbul pada saat pasien tidur (OSAS).<sup>10,11</sup>

Mendengkur dapat merupakan suatu tanda atau gejala utama dari OSAS yang membahayakan anak, meskipun dapat merupakan gejala yang tidak berbahaya yaitu pada *primary snoring*. Spektrum mendengkur pada anak adalah dari ringan (*primary snoring*) sampai berat (OSAS). Pada *primary snoring* terdapat mendengkur yang munculnya kadang-kadang (*occasional snoring*) tanpa disertai gangguan napas, tanpa gangguan analisis gas darah, tidak dijumpai hipopnea atau apnea, dan pada pemeriksaan polisomnografi (PSG) normal.<sup>5,12,13</sup>

Pada UARS (*upper airway resistance syndrome*) selain mendengkur juga dijumpai adanya kelainan napas terutama saat inspirasi, tetapi belum ada kelainan pada analisis gas darah dan apnea serta PSG. Pada *obstructive hypoventilation* (OH) terdapat mendengkur yang umumnya *habitual snoring* (mendengkur  $\geq 3$  kali per minggu), terdapat gangguan pada gas darah dan usaha napas, tetapi tidak terdapat kelainan berupa apnea atau hipopnea dan

Tabel 1. Spektrum mendengkur pada anak

	Mendengkur	Usaha napas	Kelainan AGD	Hipopnea/ Apnea	Kelainan PSG
PS	+	±	-	-	-
UARS	+	+	-	-	-
OH	+	+	+	-	-
OSAS	+	+	+	+	+

\*)PS: *primary snoring*; UARS: *upper airway resistance syndrome*; OH: *obstructive hypoventilation*; OSAS: *obstructive sleep apnea syndrome*; AGD: analisis gas darah; PSG: polisomnografi.<sup>12</sup> (modifikasi)

PSG. Pada OSAS, umumnya sudah terjadi *habitual snoring*, gangguan napas, gangguan analisis gas darah, adanya hipopnea dan/atau apnea, dan kelainan pada pemeriksaan PSG (Tabel 1.).<sup>5,12,13</sup>

Hipertrofi adenoid, tonsil, dan sinusitis serta hipertrofi konka merupakan faktor risiko utama OSAS, meskipun disproporsi wajah juga merupakan hal yang sangat penting. Masalah pada daerah hidung akan menyebabkan obstruksi saluran respiratori atas yang dapat mengakibatkan sumbatan jalan napas atas dan pada akhirnya menyebabkan dengkur. Sumbatan yang melebihi 80% diameter saluran napas dapat mengakibatkan hipopnea atau bahkan apnea. Selain faktor di atas, obesitas juga merupakan faktor risiko pada anak untuk menjadi OSAS tetapi bukan merupakan hal utama kecuali jika superobes.<sup>10,12,13</sup> Faktor risiko lain tetapi kurang banyak diketahui perannya adalah umur, jenis kelamin lelaki (pada remaja, sedangkan pada anak tidak merupakan faktor risiko), adanya atopi, merokok, dan genetik.<sup>12,13</sup>

Diagnosis OSAS ditegakkan berdasarkan pemeriksaan PSG yaitu dengan menentukan nilai AHI (*apnea-hypopnea index*) yaitu frekuensi hipopnea dan/atau apnea selama 1 jam. Berdasarkan nilai AHI, OSAS dibagi menjadi 3 kelompok yaitu OSAS ringan (AHI 3-5), OSAS sedang (AHI 5-10), dan OSAS berat (AHI >10).<sup>10,12,13</sup>

Tindakan tonsiloadenoidektomi dilakukan pada OSAS sedang dan berat atau pada OSAS ringan yang tidak berespon dengan pengobatan medikamentosa. Keberhasilan tonsiloadenoidektomi cukup tinggi apabila hipertrofi tonsil dan adenoid sebagai faktor risiko utama tanpa penyakit penyerta lainnya.<sup>5,9,12</sup>

## **Infeksi Respiratorik Akut Berulang**

Terdapat dua pendapat terkait tonsiloadenoidektomi atas indikasi infeksi yaitu langsung dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi atau menunggu sambil mengamati (*watchful waiting*). Paradise dkk,<sup>14</sup> menyatakan indikasi infeksi respiratori berulang yang perlu segera dilakukan tonsiloadenoidektomi adalah apabila dijumpai tanda infeksi akut berupa nyeri menelan (*sore throat*) ditambah dengan salah satu atau lebih kriteria, yaitu demam tinggi >38,3°C, limfadenopati servikal (>2 cm, nyeri), eksudat pada tonsil atau faring, biakan positif untuk streptokokus grup A, dan suspek kuat infeksi Streptokokus. Kriteria infeksi respiratori akut di atas harus terjadi berulang yaitu terjadi dengan kekerapan minimal sebagai berikut:<sup>14</sup>

- 7 kali dalam 1 tahun terakhir, atau
- 5 kali pertahun dalam 2 tahun terakhir, atau
- 3 kali pertahun dalam 3 tahun terakhir.



Di sisi lain, *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* (AAOHNS) menganjurkan untuk menunggu sambil mengamati. Dengan kata lain, harus berhati-hati melakukan tindakan tonsiloadenoidektomi.<sup>4,15</sup> Kehati-hatian ini sebenarnya ditujukan pada infeksi respiratori akut yang berulang tetapi tidak memenuhi kriteria di atas dan adanya *snoring* (mendengkur) pada *primary snoring* atau OSAS yang ringan. Diharapkan dengan penanganan yang baik, tindakan tonsiloadenoidektomi dapat dicegah dengan observasi yang dianjurkan, yaitu 1-2 tahun, tergantung berat ringannya gejala.<sup>4,5</sup>

### **Abses Peritonsil**

Abses peritonsil merupakan kasus yang jarang terjadi pada anak. Tindakan operasi tonsiloadenoidektomi mempunyai angka kekambuhan 5-23%.<sup>4</sup>

### **Neoplasma**

Dugaan neoplasma limfoma intratonsiler meskipun jarang terjadi pada anak merupakan indikasi tonsiloadenoidektomi.<sup>4</sup>

### **Kondisi Khusus**

Kondisi khusus yang dapat menjadi indikasi tonsiloadenoidektomi adalah *tonsilolith* yang berulang atau kista tonsil dan perdarahan tonsil berulang. Kondisi khusus ini jarang terjadi pada anak.<sup>4</sup>

## **Pencegahan tindakan tonsiloadenoidektomi**

Beberapa upaya dapat dilakukan sebelum dilakukan tonsiloadenoidektomi seperti penggunaan kortikosteroid intranasal pada kasus mendengkur dan penatalaksanaan yang tepat pada kasus respiratorik akut yang dicurigai infeksi oleh Streptokokus.<sup>4,16,17</sup>

### **Penggunaan Kortikosteroid Intranasal**

Sebagaimana dijelaskan sebelumnya, indikasi tonsiloadenoidektomi adalah OSAS dan infeksi respiratori akut berulang. Faktor risiko utama pada anak OSAS adalah hipertrofi tonsil dan/atau adenoid sehingga perlu untuk mengetahui perjalanan alamiah keduanya sebagai modal utama dalam tatalaksana OSAS. Umumnya tindakan tonsiloadenoidektomi dilakukan pada kasus OSAS yang sedang dan berat.<sup>10,12,13</sup>

Pada keadaan *primary snoring* dengan *habitual snoring* serta OSAS ringan, pemberian kortikosteroid intranasal dapat mengurangi kejadian

tonsiloadenoidektomi. Pemberian intranasal kortikosteroid dengan dosis dan waktu tertentu dapat menurunkan AHI, ukuran adenoid, dan frekuensi mendengkur.<sup>16,17</sup> Pemberian kortikosteroid intranasal (mometasone) selama 4 minggu dapat menurunkan frekuensi mendengkur dan menurunkan gangguan tidur. Pemberian dapat dilanjutkan sampai 8 minggu apabila respon cukup baik. Kortikosteroid intranasal akan memperoleh hasil yang baik apabila diberikan pada *primary snoring* dengan *habitual snoring* sampai dengan OSAS ringan, sedangkan pada OSAS sedang dan berat hasilnya kurang bermakna.<sup>16-18</sup>

## Tata Laksana Infeksi Respiratorik oleh Infeksi Streptokokus

Sebelumnya telah dijelaskan bahwa salah satu indikasi tonsiloadenoidektomi adalah infeksi respiratori berulang dan kecurigaan terhadap infeksi Streptokokus.<sup>4</sup> Pada kondisi infeksi berulang, faktor risiko penyebabnya harus dicari seperti imunitas yang rendah, adanya tonsillitis atau hipertrofi tonsil dan/ atau adenoid, serta adanya atopi. Penanganan yang tidak tepat pada infeksi respiratori yang dicurigai karena Streptokokus akan mempunyai dampak yang serius di kemudian hari.<sup>4,18,19</sup>

Kecurigaan terhadap infeksi respiratori karena Streptokokus dapat diprediksi dengan menggunakan skor Centor yaitu memberi nilai 1 pada masing-masing unsur sebagai berikut: usia antara 3-14 tahun, suhu  $\geq 38,5^{\circ}$  C, pembesaran kelenjar getah bening servikalis anterior, eksudasi pada tonsil, dan tidak adanya batuk. Interpretasi skor Centor adalah sebagai berikut: **skor 1-2** berarti tidak ada kecurigaan infeksi Streptokokus, **skor 3** memerlukan pemeriksaan penunjang penanda infeksi bakteri seperti peningkatan leukosit, dan **skor 4-5** dapat diberikan antibiotik.<sup>8,19</sup> Dengan melakukan penapisan sebelumnya, maka tata laksana infeksi respiratori akut dengan kecurigaan terhadap infeksi oleh Streptokokus dapat efektif dan tepat.

## Komplikasi tonsiloadenoidektomi

Beberapa keadaan dapat terjadi pada pasien pasca-tonsiloadenoidektomi seperti laringospasme, keluhan gastrointestinal seperti mual dan muntah, perdarahan, bahkan dapat menyebabkan henti jantung ataupun kematian. Komplikasi tersering adalah perdarahan (0,1-8,1%) yang dapat berlangsung selama atau pasca-tindakan.<sup>20</sup>

Keberhasilan tindakan tonsiloadenoidektomi pada OSAS adalah 75-100%, tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Pada hipertrofi tonsil-adenoid sebagai penyakit dasarnya maka keberhasilannya sangat tinggi, tetapi adanya obesitas akan mempengaruhi keberhasilan tindakan ini.<sup>5,11</sup>

Pasca-tindakan tonsiloadenoidektomi akan terjadi proses 'catch-up' terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak.<sup>21</sup>

Pasca-tindakan tonsiloadenoidektomi pada anak balita dapat terjadi keadaan timbulnya kembali hipertrofi adenoid yang ditandai dengan mendengkur. Kemungkinan kembalinya pembesaran adenoid harus dijelaskan kepada keluarga agar tidak terjadi kesalahpahaman.<sup>22</sup>

Sobhy,<sup>22</sup> menganjurkan pemberian kortikosteroid intranasal selama 12 minggu untuk mencegah terjadinya kekambuhan pembesaran adenoid pasca-tindakan. Dengan pemberian kortikosteroid intranasal tersebut terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal frekuensi mendengkur, hidung tersumbat, adanya 'pilek', dan ukuran adenoid dibandingkan dengan hanya pemberian garam fisiologis intranasal.

## Penutup

Pertumbuhan jaringan limfoid seperti tonsil dan adenoid sangat cepat pada usia di bawah 6 tahun yang tidak dapat diikuti oleh pertumbuhan organ lain sehingga seolah-olah terjadi pembesaran tonsil dan adenoid, yang dapat mengakibatkan sumbatan jalan napas atas. Sumbatan jalan napas dapat menyebabkan terjadinya OSAS atau infeksi respiratori akut yang berulang sehingga merupakan indikasi untuk melakukan tonsiloadenoidektomi. Indikasi tonsiloadenoidektomi lainnya adalah abses peritonsil, tersangka neoplasma, dan kista pada tonsil.

Salah satu upaya pencegahan tonsiloadenoidektomi adalah pemberian kortikosteroid intranasal pada anak dengan mendengkur. Spektrum mendengkur dari *primary snoring*, *upper airway resistance syndrome*, hipoventilasi obstruksi, dan OSAS. Pemberian kortikosteroid intranasal selama 4-8 minggu pada *primary snoring* dan OSAS ringan memberikan hasil yang bermakna dalam hal penurunan frekuensi mendengkur, ukuran adenoid, dan gangguan tidur malam hari. Pada OSAS sedang dan berat pemberian kortikosteroid intranasal kurang bermakna sehingga umumnya dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi dengan angka keberhasilan yang tinggi (75-100%).

Upaya pencegahan lain adalah tata laksana yang tepat pada kasus infeksi respiratori akut yang dicurigai infeksi Streptokokus dengan menggunakan skor Centor sebagai penapis. Antibiotik diberikan pada skor Centor  $\geq 4$ .

Komplikasi tonsiloadenoidektomi adalah perdarahan, nyeri di daerah operasi, dan gangguan gastrointestinal. Komplikasi tersebut dapat terjadi saat operasi atau pasca-operasi. Perlu dilakukan pemantauan pasca-tonsiloadenoidektomi berupa adanya perdarahan, infeksi, serta kemungkinan kekambuhan pertumbuhan adenoid.

## Daftar pustaka

1. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987;20:219–28.
2. Lescane E, Chiron B, Constant I, Couloigner V, Fauroux B, Hassani Y, dkk. SFORL guidelines. Pediatric tonsillectomy: clinical practice guideline. *Euro Ann Otorhinol Head Neck Dis.* 2012;129:264-71.
3. Goodman DC, Challener GJ. Tonsillectomy: a procedure in search of evidence. *J Pediatr.* 2012;160:716-8.
4. Haris MA, Coates H, Harari M, Kennedy D, Lannigan F, Richmond P, dkk. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy in children. New South Wales: Royal Australasian College of Physicians and the Australian Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2008.
5. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz, Taylor HG, dkk. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med.* 2013;368:2366-76
6. Vaughan VC III, Litt IF. Assessment of growth and development. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Edisi ke 14. Philadelphia: Saunders; 1992. h.32-43.
7. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *Am J Roentgenol.* 1979;133:401-4.
8. Blakley BW, Magit AE. The role of tonsillectomy in reducing recurrent pharyngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:291-7.
9. Ahmed AO, Aliyu O, Kolo ES. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: our experience. *Niger J Clin Pract.* 2014;17:90-4.
10. Supriyatno B, Said M, Hermani B, Sjarif DR, Sastroasmoro S. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in obese early adolescents: A prediction model using scoring system. *Acta Med Indones.* 2010;42:152-7.
11. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal, Spruy K. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:676-83.
12. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, dkk. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130:576-84.
13. Li AM, Zhu Y, Au CT, Lee DLY, Ho C, Wing YK. Natural history of primary snoring in school-aged children: A 4-year follow-up study. *Chest.* 2013;143:729-35.
14. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, dkk. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1984;310:674-83.
15. Powell S, Wilson J. Paediatric tonsillectomy-What has literature added in the last 5 years? *Otorhinolaryngologist.* 2012;5:139-46.
16. Jung YG, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Role of intranasal topical steroid in pediatric sleep disordered breathing and influence of allergy, sinusitis, and obesity on treatment outcome. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011;4:27-32.

17. Gupta V, Gupta M, Matreja PS, Singh S. Efficacy of mometasone nasal spray in children with snoring due to adenoids. *Clin Rhinol An Int J.* 2014;7:1-4.
18. Tagaya M, Nakata, Yasumo F, Miyazaki S, Sasaki F, Morinaga M, dkk. Relationship between adenoid size and severity of obstructive sleep apnea in preschool children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:1827-30.
19. Choby BA. Diagnosis and treatment of Streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2009;79:383-9.
20. Mu SC, Cheng I, Chiang RPY, Sung TC. Concise indications for adenoidectomy-tonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr Resp Dis.* 2013;9:11-21.
21. Katz ES, Moore RH, Rosen CL, Mitchell RB, Amin R, Arens R, dkk. Growth after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: An RCT. *Pediatrics.* 2014;134:282-9.
22. Sobhy TS. Role of intranasal steroid in the prevention of recurrent nasal symptoms after adenoidectomy. *Int J Otolaryngol.* 2013;603493:1-5.

---

---

# Tata laksana nutrisi perioperatif: Apa yang perlu diketahui?

Titis Prawitasari

Tujuan:

1. Memahami arti dan tujuan nutrisi perioperatif pada anak
2. Memahami implementasi dan tata laksana nutrisi perioperatif pada anak
3. Memahami berbagai masalah terkait tata laksana nutrisi perioperatif pada anak

Dukungan nutrisi pada pasien yang menjalani tindakan operasi serta dalam kondisi kritis mulai mendapat perhatian para ahli sejak Studley, pada tahun 1936 mendapatkan bukti adanya hubungan antara penurunan berat badan yang terjadi sebelum tindakan operasi dengan tingkat kematian pasca operasi.<sup>1</sup> Berbagai upaya dilakukan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasca operasi dengan melakukan banyak upaya preventif, termasuk modifikasi asupan nutrisi. Pada tahun 1990, Henrik Kehlet memperkenalkan program ERAS (*enhanced recovery after surgery*), yang merupakan kumpulan tindakan yang dilakukan sejak sebelum tindakan, sewaktu tindakan dan pasca tindakan untuk memodifikasi respon fisiologis dan psikologis tubuh terhadap tindakan operatif agar dapat lebih cepat mengembalikan fungsi normal kardiorespiratori dan gastrointestinal, menurunkan komplikasi pasca bedah serta menurunkan lama rawat.<sup>2,3</sup> Pada dasarnya, protokol ERAS meliputi: konseling preoperatif, tata laksana nutrisi perioperatif, pemberian tata laksana anestesi dan analgesik terstandar dan mobilisasi dini.<sup>3</sup> Hal ini menjadikan pemberian nutrisi perioperatif merupakan bagian yang tak terpisahkan dalam tata laksana pasien yang menjalani tindakan pembedahan.

## Batasan nutrisi perioperatif

Nutrisi perioperatif mengandung arti semua asupan nutrisi yang diberikan sebelum, sewaktu dan setelah tindakan pembedahan, baik tindakan mayor maupun minor.

Pemberian nutrisi pada kondisi ini mempunyai tujuan utama, yaitu memberikan nutrisi yang adekuat karena kondisi stres yang dialami oleh tubuh akibat tindakan pembedahan, prosedur anestesi serta perubahan metabolik yang menyertainya.<sup>3</sup>

## Respon tubuh

Respon tubuh terhadap adanya trauma pembedahan meliputi: meningkatnya sekresi hormon katabolik, seperti adrenalin, glikagon dan juga kortisol; meningkatnya produksi *proinflammatory cytokines* (*tumor necrosis factor* (TNF) alpha, *interleukin* (IL) 1, IL 2, IL 6); dan adanya resistensi terhadap hormon anabolik, seperti insulin dan hormon pertumbuhan sehingga akan mengakibatkan meningkatnya proses katabolisme, berupa pemecahan protein otot, kehilangan massa lemak, dan keseimbangan nitrogen yang bergeser ke arah negatif.<sup>4-5</sup> Respon tubuh terhadap perubahan metabolik yang terjadi juga dipengaruhi oleh usia dan maturitas organ, status nutrisi dan tingkat keparahan penyakitnya. Berikut ini berbagai kondisi yang sering terjadi pada anak sehingga berisiko mengalami masalah saat terjadi stres metabolik:<sup>6,7</sup>

- Status gizi kurang atau *overweight* dan obesitas
- Penurunan BB > 10% selama perawatan PICU
- Penggunaan obat pelumpuh otot > 7 hari
- Penggunaan ventilator > 7 hari
- Kesulitan *weaning* ventilator
- Perawatan PICU > 4 minggu
- Trauma serebrokrani
- Keganasan
- Luka bakar
- Transplantasi sumsum tulang
- Kondisi hipermetabolisme (status epileptikus, hipertermia, *systemic inflammatory response syndrome*)
- Kondisi hipometabolisme (hipotermia, hipotiroid, koma)

## Tata laksana nutrisi perioperatif

Tata laksana nutrisi perioperatif meliputi berbagai langkah yang meliputi: penilaian klinis dan status nutrisi, penghitungan kebutuhan, penentuan rute dan formula, serta evaluasi dan pemantauan. Tiga langkah pertama merupakan hal yang harus dapat dilakukan sejak sebelum tindakan bedah dilakukan, sedangkan pasca tindakan sebetulnya meneruskan langkah yang telah dilakukan, tetapi dengan berbagai penyesuaian tergantung kondisi yang ada (termasuk menghitung ulang kebutuhan, mengubah rute pemberian serta

memberikan formula khusus jika perlu), serta dilengkapi dengan langkah evaluasi dan pemantauan.

## I. Preoperatif

### 1. Penilaian klinis dan status nutrisi

Langkah awal ini dilakukan dalam waktu 24-48 jam setelah pasien masuk rumah sakit.<sup>7</sup> Penilaian ini meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisis serta pemeriksaan laboratorium yang terkait dengan penyakit serta rencana tindakan yang akan dilakukan. Anamnesis mengenai riwayat penyakit saat ini, riwayat penyakit dahulu serta riwayat pengobatan yang telah didapat, riwayat penyakit keluarga, riwayat asupan makanan, riwayat tumbuh kembang serta kondisi lainnya (alergi maupun intoleransi terhadap makanan tertentu, muntah, diare, kesulitan menelan, penurunan berat badan maupun nafsu makan) perlu ditanyakan.<sup>7,8</sup> Pada pemeriksaan fisis perlu diperhatikan kelainan anatomis dan neurologis yang akan memengaruhi prognosis nantinya. Pengambilan data antropometri (di antaranya: berat badan, tinggi badan, lingkar kepala, lingkar lengan atas) harus dilakukan pada periode sebelum tindakan operatif.<sup>7,8</sup> Penilaian status nutrisi dilakukan berdasarkan data antropometri yang ada dengan menggunakan grafik yang sesuai.<sup>7,8</sup> Parameter laboratorium yang sering digunakan untuk menilai status nutrisi adalah albumin, walaupun sebenarnya albumin kurang spesifik mengingat banyak faktor lain yang memengaruhinya. Tetapi terbukti bahwa adanya hipoalbuminemia berhubungan dengan meningkatnya risiko morbiditas dan mortalitas pasca bedah. Pemeriksaan protein fase akut (*C-reactive protein*) dan prealbumin secara berkala dapat digunakan sebagai salah satu prediktor awal terjadinya komplikasi pasca operatif.<sup>7</sup>

### 2. Perhitungan kebutuhan

- Energi dan protein

Berbeda dengan dewasa, anak memiliki kebutuhan energi dan protein yang lebih tinggi sehingga menjadikannya sangat berisiko untuk mengalami malnutrisi apabila tidak tercukupi kebutuhannya. *Total energy expenditure (TEE)* dapat dijadikan batasan dalam menentukan kebutuhan energi yang harus dipenuhi seorang anak dalam kondisi kritis dan pembedahan. Perhitungan TEE tersebut meliputi:<sup>9</sup>

- *Basal metabolic rate* (40-75% TEE)
- *Food-induced thermogenesis* (10% TEE)



- Energi yang digunakan untuk aktivitas (10-20% TEE)
- Energi untuk pertumbuhan (1-35% TEE)

Baku emas penilaian kebutuhan energi diukur dengan menggunakan kalorimetri indirek. Tetapi lebih sering digunakan perhitungan berdasarkan *basal metabolic rate* (BMR) dan perhitungan menurut Schofield merupakan rumus yang lebih sering digunakan. Berikut perhitungan Schofield, berdasarkan usia dan jenis kelamin:<sup>10</sup>

- Laki-laki
  - ♦ < 3 tahun :  $0,167 \times \text{BB} \times 15,174 \times \text{TB} - 617,6$
  - ♦ 3 – 10 tahun :  $19,59 \times \text{BB} \times 1,303 \times \text{TB} + 414,9$
  - ♦ 10 – 18 tahun :  $16,25 \times \text{BB} \times 1,372 \times \text{TB} + 515,5$
- Perempuan
  - ♦ < 3 tahun :  $16,252 \times \text{BB} + 10,232 \times \text{TB} - 413,5$
  - ♦ 3 – 10 tahun :  $16,969 \times \text{BB} + 1,618 \times \text{TB} + 371,2$
  - ♦ 10 – 18 tahun :  $8,365 \times \text{BB} + 4,65 \times \text{TB} + 200$

Protein sangat diperlukan pada periode perioperatif. Rekomendasi pemberian protein berdasarkan usia, sebagai berikut:<sup>11,12</sup>

- 0 – 2 tahun : 2 – 3 gram/kgBB/hari
- 2 – 13 tahun : 1,5 – 2 gram/kgBB/hari
- 13 – 18 tahun : 1,5 gram/kgBB/hari

Pemberian protein yang adekuat bertujuan untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen ke arah positif. Walaupun diketahui bahwa penambahan suplai protein tidak dapat mencegah degradasi protein otot, tetapi asupan protein yang adekuat akan dapat mempertahankan massa otot dan memastikan proses sintesis protein terjadi. Perhitungan keseimbangan nitrogen dapat diperoleh dengan melakukan perhitungan antara asupan dan pengeluaran urea nitrogen via urin. Rumus perhitungan tersebut adalah sebagai berikut:<sup>12</sup>

- Kesimbangan nitrogen = asupan nitrogen – (jumlah urea nitrogen x 1,25)
- 1 gram nitrogen = 6,25 gram protein = 2,14 gram urea
- Defisit berdasarkan perhitungan di atas dapat dijadikan batasan penambahan atas kebutuhan protein per harinya.

## C. Rute dan formula

### 1. Parenteral

- Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber utama energi, biasanya mencakup sekitar 40-60% dari kebutuhan energi total. Pemberian karbohidrat yang terlalu banyak akan menyebabkan hiperglikemia, menghambat oksidasi lemak dan meningkatkan lipogenesis. Akumulasi lemak akan menyebabkan *hepatic steatosis*. Suplai glukosa pada anak dengan kondisi kritis sebaiknya tidak melebihi 10-12 gram/kgBB/hari, karena pada periode akut sering terjadi kondisi resistensi insulin. Sedangkan untuk neonates tidak melebihi 17 gram/kgBB/hari dan periode remaja tidak lebih dari 5-7 gram/kgBB/hari. Kadar gula darah dipertahankan tidak lebih dari 180 mg/dL. Pemberiaan karbohidrat biasanya diberikan dalam bentuk cairan dekstrose dengan konsentrasi 5-12,5% untuk akses perifer, sedangkan konsentrasi yang lebih tinggi memerlukan akses vena sentral.<sup>6,13-15</sup>

- Asam amino

Pada bayi dan anak, tindakan pembedahan meningkatkan proses degradasi protein hingga 25%. Produk asam amino yang digunakan pada anak harus mengandung minimal delapan asam amino esensial dan khusus untuk neonatus terdapat asam amino yang tergolong *conditionally essential*, seperti: histidin, sistein, taurin, tirosin, prolin, glutamin dan arginin. Hingga saat ini tidak terdapat bukti nyata bahwa pemberian glutamin, baik via enteral maupun parenteral dapat memperbaiki prognosis pasca bedah.<sup>6,11, 15</sup>

- Lipid

Energi yang didapat dari lemak ini sekitar 30-40% dari jumlah total. Asupan lipid pada bayi dan anak dianjurkan tidak melebihi 3 gram/kgBB/hari, sedangkan pada remaja cukup sekitar 1,5-2 gram/kgBB/hari saja. Penyesuaian penggunaan lipid harus dilakukan apabila kadar trigliserida mencapai 250 mg/dL, sedangkan untuk anak remaja ambang batas dapat mencapai 400 mg/dL.<sup>11,15</sup>

### 2. Oral/Enteral

Saat ini tidak lagi dianjurkan untuk terlalu lama melakukan puasa (*nothing per oral*) pada periode sebelum tindakan (preoperatif). Anak yang akan menjalankan tindakan pembedahan dapat diberikan *clear fluid* (air putih, jus tanpa ampas (*pulp-free juice*) dan teh atau kopi tanpa susu) sampai dengan dua jam sebelum tindakan operasi elektif, sedangkan

makanan padat terakhir masih boleh dikonsumsi enam jam sebelum tindakan. Bagi anak berusia di bawah 1 tahun, pemberian air susu ibu (ASI) dapat dilakukan hingga empat jam sebelum tindakan operasi elektif, sedangkan susu formula masih diperbolehkan hingga enam jam sebelum operasi. Aturan pemberian minum *clear fluid* untuk bayi, mengikuti seperti aturan yang berlaku untuk anak yang lebih besar, yaitu dua jam sebelum tindakan.<sup>16</sup>

Pada pasien dewasa, protokol ERAS menyarankan pemberian minuman tinggi karbohidrat hingga dua jam preoperatif dapat memberikan kenyamanan, mengurangi kecemasan, mengurangi rasa haus dan lapar serta mengurangi kejadian resistensi insulin pasca operasi.<sup>3,16</sup> Hal ini dapat pula dilakukan pada pasien anak, tetapi belum banyak penelitian untuk membuktikan hasil yang sama.

## II. Postoperatif

Pada periode ini, prinsip tata laksana nutrisi yang senantiasa harus dilakukan adalah mendahulukan penggunaan jalur oral/enteral selama tidak terdapat masalah yang menghalangi pemberian asupan via traktus gastrointestinal.<sup>6,7</sup> Pemberian cairan via oral telah dapat dilakukan sejak tiga jam pasca operasi, selama tidak terdapat kontraindikasi untuk itu.<sup>16</sup> Pemberian asupan cairan secara dini tidak dapat dilakukan apabila terdapat instabilitas hemodinamik, syok, perdarahan saluran cerna, muntah yang *intractable*, adanya ileus atau obstruksi usus, fistula usus dan pankreatitis. Pada keadaan pasien dengan hemodinamik stabil tetapi masih menggunakan katekolamin dalam mempertahankan sirkulasi, pemberian nutrisi enteral bukanlah kontraindikasi.<sup>6,15,16</sup>

Pemberian awal enteral nutrition, sering disebut *trophic feeding*, yang besarnya hanya sekitar 25% dari total kebutuhan atau sekitar 10-20 ml/kgBB/hari mampu memberikan efek yang menguntungkan bagi usus, yaitu mempertahankan integritas dan sistem imun dan aktivitas hormonal usus, mencegah terjadinya translokasi bakteri, mencegah infeksi, mencegah atrofi mukosa usus.<sup>7,15,16</sup> Pemberian nutrisi pasca tindakan operatif perlu dilakukan secara terencana dan bertahap. Pemberian awal sekitar 50% kebutuhan merupakan upaya mencegah terjadinya *refeeding syndrome*, yaitu suatu kumpulan gejala terkait adanya hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, defisiensi tiamin, retensi cairan yang dapat mengakibatkan terjadinya kematian.<sup>6,15</sup> Pada periode pasca operasi, perhitungan kalori dan protein dapat ditingkatkan dengan memperhitungkan tambahan faktor stres. Adapun besaran faktor stres yang ada bervariasi, yaitu 1-1,5 untuk kondisi pasca operasi, 1,2-2 untuk sepsis dan luka bakar.<sup>11,15</sup> Peningkatan asupan protein dapat dilakukan secara gradual 0,5-1 gram/kgBB/hari. Demikian pula dengan lipid. Jika pemberian nutrisi enteral tidak adekuat hingga waktu yang telah ditentukan (umumnya

5-7 hari pasca operasi), maka nutrisi parenteral harus diberikan untuk dapat menutupi kekurangan yang ada. Berbagai keadaan yang seringkali menghambat peningkatan kalori pada pasien rawat pasca bedah, di antaranya: adanya episode instabilitas hemodinamik, restriksi cairan, tindakan ekstubasi atau intubasi, serta tindakan lain yang memerlukan sedasi.<sup>3,7,16</sup>

#### **D. Evaluasi dan pemantauan**

Berbagai macam evaluasi dilakukan pada anak pasca operasi. Hiperglikemia pasca operasi, kolestasis akibat penggunaan total parenteral lama, sepsis, dan malnutrisi di rumah sakit merupakan komplikasi yang sering terjadi pada anak pasca bedah. Oleh karena itu, pemeriksaan klinis dan laboratorium yang sesuai dapat menjadi batasan untuk menentukan langkah selanjutnya. Beberapa parameter yang harus selalu diperiksa, terutama pada pasien pasca operasi dengan menggunakan jalur parenteral, yaitu:<sup>11,15</sup>

- Jumlah dan keseimbangan cairan : tiap hari
- Berat badan : tiap hari
- Tinggi badan : tiap minggu
- Lingkar kepala, lingkar lengan : tiap minggu
- Gula darah : 2-3 x/hari, minimal 1x/hari
- Albumin, prealbumin, trigliserida : tiap 1-2 minggu
- Keseimbangan nitrogen : tiap minggu

#### **Penutup**

Pemberian nutrisi perioperatif merupakan bagian yang tak terpisahkan dari tata laksana pasien secara komprehensif. Penilaian kondisi klinis dan status nutrisi merupakan langkah awal dalam menentukan jenis dan jalur pemberian nutrisi sebelum, dan sesudah tindakan operasi. Perhitungan yang akurat dan intervensi yang adekuat dapat menjamin tercapainya hasil dan prognosis yang baik.

#### **Daftar pustaka**

1. Studley HO. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patient with chronic peptic ulcer. *Nutr Hosp.* 2001;16:141-3.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78:606-17.
3. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011;5:342-8.
4. Wojnar MM, Hawkins WG, Lang CH. Nutritional support of the septic patient. *Crit Care Clin.* 1995;11:717-33.

5. Falcao MC, Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the perioperative period. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paolo.* 2002;57:299-308.
6. Sniatkowska AB, Zielińska M, Swider M, et al. Nutritional therapy in pediatric intensive care: a consensus statement of The Polish Society of Anesthesiology and Intensive Therapy, Polish Society of Neonatology, Polish Society for Clinical Nutrition of Children. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47:267-83.
7. Jorge AA. Nutritional management of critically ill pediatric patient: minimizing barriers to optimal nutrition support. *ICAN.* 2013;5:221-30.
8. The American Academy of Pediatrics. The pediatrician's Role in the evaluation and preparation of pediatric patient undergoing anesthesia. Diunduh dari [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.542/peds.2014-1840](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.542/peds.2014-1840). Diakses 3 September 2016.
9. Human Energy Requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation Rome. *Food Nutr Bull.* 2005;26:166.
10. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Clin Nutr.* 1985;39:5-41
11. Cox JH, Melbardis IM. Parenteral nutrition. In Samour PQ, Helm KK, Lang CE. Editors: *Handbook of pediatric nutrition 3<sup>rd</sup> edition.* Maryland: Aspen publishers. 2005, p 551-88.
12. Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:664-9.
13. Fusch C, Bauer K, Bohles HJ, et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of the German Society for Nutritional Medicine section neonatology/paediatrics. Guidelines on parenteral nutrition. *Ger Med Sci* 2009;15;7.
14. Delinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including pediatric subgroup. Surviving sepsis campaign international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39:130-3.
15. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Paediatric research (ESPR). *JPGN.* 2005;41:S1-4.
16. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556-9.

---

---

# Tata laksana penyakit gastroesofageal refluks (PRGE) berat terkini: Peran endoskopi dan insersi selang hidung-usus halus

Pramita G Dwipoerwantoro

*Tujuan:*

1. Mengetahui bagaimana mendiagnosis bayi/anak dengan PRGE
2. Mengetahui bagaimana tata laksana PRGE secara umum dan tata laksana PRGE berat dengan kesulitan asupan makanan
3. Mengetahui peran endoskopi saluran cerna sebagai alat diagnostik dan tata laksana dukungan nutrisi terkait kelainan saluran cerna

Refluks gastro-esofageal (RGE) adalah kondisi fisiologik pada seorang anak yang dapat terjadi akibat alir balik sebagian isi lambung ke esofagus, dengan atau tanpa regurgitasi atau muntah. Hal ini dapat terjadi akibat mekanisme protektif barrier esofagus yang tidak efektif mencegah refluks isi lambung. Penyakit refluks gastro-esofageal (PRGE) merupakan suatu sindrom klinik yang timbul akibat refluks isi gaster yang persisten menyebabkan beberapa gejala yang mengganggu termasuk penyakit respiratorik sekunder dan kerusakan mukosa esofagus. Pada dasarnya, RGE pada bayi/anak usia dini merupakan manifestasi fisiologik dan dapat sembuh sendiri dan respons secara efektif terhadap pengobatan non-operatif.<sup>1-4</sup>

Refluks gastroesofageal dapat terjadi pada dua-pertiga anak sehat dan pada umumnya terjadi pada seperempat kunjungan bayi usia 6 bulan ke dokter spesialis anak.<sup>5-6</sup> Banyak penelitian melaporkan mengenai perjalanan alamiah RGE pada bayi, yang mencapai puncak kejadian pada usia 4-5 bulan.<sup>7</sup> Hilangnya gejala tersebut tercapai pada 80% sampai 95% kasus saat usia 1 tahun.<sup>6,8</sup>

Penyakit refluks gastroesofageal (PRGE) adalah suatu kondisi kronik yang terjadi paling sering pada masa anak.<sup>9,10</sup> Anak yang menderita PRGE, bila tidak di tatalaksana dengan optimal akan mudah relaps bahkan berkembang menjadi PRGE yang berat, kecuali faktor risiko telah dihindarkan.<sup>9,11</sup> Terapi farmakologik saja tidak akan efektif untuk tata laksana paripurna agar mencegah komplikasi jangka panjang. Oleh sebab itu pada tata laksana PRGE pada anak perlu dicegah agar penyakit tidak berlanjut sampai remaja bahkan dewasa.<sup>11,12</sup>

Makalah ini akan mengingatkan kembali bagaimana mendiagnosis dan tata laksana PRGE pada anak, kapan indikasi dilakukan endoskopi saluran cerna, serta salah satu manfaat penggunaan selang nasojejunal untuk dukungan nutrisi pada PRGE berat.

## Gejala klinis PRGE

Gejala klinis PRGE yang mengganggu atau terkait komplikasi (tabel 1) mencakup beberapa gejala klinis yang khas sesuai dengan usia (bayi/anak). Beberapa gejala klinis yang paling sering dikeluhkan orang tua adalah regurgitasi atau muntah yang disertai dengan rewel, menolak atau tidak mau makan (anoreksia), pertumbuhan terganggu (berat badan sulit naik), disfagia, nyeri saat menelan (kesulitan menelan), melengkungan punggung saat makan. Pada umumnya PRGE disertai gejala-gejala yang mengganggu tersebut tidak selalu disertai gangguan tumbuh, akan tetapi anak dengan gejala klinis signifikan PRGE atau secara endoskopi terbukti esofagitis maka seringkali antipati terhadap makanan. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan respons stimulus nyeri saat makan. Kondisi antipati terhadap makanan tersebut bersamaan dengan kesulitan makan berhubungan dengan episode regurgitasi berulang maupun kehilangan nutrisi akibat mual yang dapat menyebabkan berat badan yang sulit naik atau malnutrisi.

Tabel 1. Gejala klinis khas pada anak dengan GERD<sup>7</sup>

Bayi	Anak / Remaja
Menolak makan	Nyeri perut / nyeri dada
Muntah berulang	Muntah berulang
Berat badan sulit naik	Disfagia
Iritabel (rewel)	Asma
Gangguan tidur	Pneumonia berulang
Gejala respiratorik	Gejala saluran napas atas (batuk kronik berulang, serang)

## Diagnostik

Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik bila tidak dijumpai gejala dan tanda “bahaya” (tabel 2) maka diagnosis RGE tanpa komplikasi. Tata laksana dapat dimulai tanpa perlu dilakukan pemeriksaan diagnostik.

Reliabilitas gejala tersebut di atas untuk menegakkan diagnosis klinis PRGE cukup tinggi terutama untuk remaja, yang sering datang dengan keluhan nyeri dada.<sup>13,14</sup> Penggunaan kuesioner PRGE yang telah divalidasi cukup bermanfaat dan efektif untuk deteksi dan surveilans PRGE pada bayi maupun anak usia 7-16 tahun yang dibandingkan dengan pH-metri.<sup>14,15</sup>

**Tabel 3. Gejala dan tanda “bahaya” terkait keluhan muntah**

---

Muntah hijau
Perdarahan saluran cerna
Hematemesis
Hematoskezia
Muntah persisten
Demam
Letargi
Hepatosplenomegali
Ubun-ubun besar membonjol
Makro/mikrosefali
Kejang
Distensi abdomen
Tersangka/terbukti sindrom metabolik/genetik
Penyakit kronis

---

Pemeriksaan radiografi saluran cerna atas serial bermanfaat bila ada kecurigaan etiologi kelainan anatomi dan kadangkala bila ada kecurigaan gangguan motilitas. Sebagai contoh bayi dengan muntah hijau dapat dilakukan pentapisan kemungkinan etiologi malrotasi ataupun *duodenal web*. Pemeriksaan monitor pH esofagus dan impedance esofagus intraluminal digunakan untuk mengevaluasi kuantitas RGE, dengan cara mengevaluasi frekuensi dan durasi paparan esofagus terhadap asam pada periode tertentu. Pemeriksaan impedans intraluminal multipel (IIM) dapat mendeteksi gerakan baik cairan asam dan non-asam, makanan padat, maupun udara di esofagus. Saat ini MII digunakan untuk menginvestigasi apakah RGE dan PRGE terkait dengan apnea, batuk, dan gejala prilaku.<sup>15</sup> Skintigrafi gastroesofageal dapat digunakan untuk mengevaluasi refluks *post-prandial* maupun mengevaluasi pengosongan lambung secara kuantitatif; akan tetapi pemeriksaan ini tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan rutin pada anak dengan RGE.<sup>1</sup>

Pada dasarnya PRGE tanpa komplikasi dapat didiagnosis berdasarkan gejala yang khas (tipikal) tanpa perlu dilakukan pemeriksaan diagnostik, termasuk endoskopi saluran cerna atas. Berdasarkan panduan NASPGHAN pemeriksaan endoskopi dan biopsi saluran cerna diindikasikan pada bayi dan anak dengan PRGE yang gagal respons terhadap terapi farmakologik sebagai bagian tata laksana awal pada gejala penambahan berat badan yang buruk, anemia yang tidak dapat diterangkan atau adanya darah dalam tinja, rekuren pneumonia, atau hematemesis (gejala tanda bahaya).<sup>1</sup> Pada kondisi PRGE berat dengan manifestasi erosif esofagitis direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan endoskopi ulang paling tidak setelah 8 minggu terapi dengan PPI untuk mengeksklusi adanya *Barret Esophagus* atau displasia.<sup>16</sup>



## Tata laksana

Tata laksana paripurna PRGE sesuai dengan panduan *the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) mencakup perubahan pola hidup, terapi medikamentosa (reseptor antagonis histamin [ $H_2$ ], *proton pump inhibitor*, prokinetik), terapi antirefluks endoluminal, dan fundoplikasi. Secara khusus p esofagus bawah yang inkompeten. erubahan pola hidup sangat ditekankan karena hal ini dapat secara efektif mengurangi gejala baik pada bayi maupun anak.<sup>7</sup>

Perubahan pola hidup pada tata laksana anak dengan PRGE mencakup kombinasi perubahan pola makan dan posisi tubuh. Pola makan yang tidak teratur dan terlalu lama akan menyebabkan refluks asam lambung dan menyebabkan pemanjangan durasi sekresi asam lambung. Pengosongan lambung yang lambat akan meningkatkan refluks *post-prandial* akibat meningkatnya volume *refluxate* per-episode refluks akibat sfingter esofagus bawah yang inkompeten. Jenis makanan yang perlu dihindarkan adalah yang berbumbu tajam, mengandung kafein, coklat; serta hindarkan asap rokok.<sup>17</sup>

Kondisi PRGE yang berat dan kronik dapat menyebabkan malnutrisi akibat, dan bila analisis diet menunjukkan kebutuhan nutrisi yang diperlukan tidak dapat terpenuhi dengan asupan makanan peroral maka diperlukan pemberian nutrisi enteral. Tergantung dari status fungsi saluran cerna dan risiko aspirasi, maka pemberian nutrisi dapat melalui lambung (nasogastrik atau gastrostomi) dan transpilorik (*nasoduodenal*, *naso-jejunal*, atau *jejunostomi*).<sup>18</sup> Keunggulan transpilorik dibandingkan nasogastrik jika bayi/anak memiliki risiko aspirasi, RGE, dan/atau gastroparesis, akan mengurangi risiko muntah dan aspirasi.<sup>19</sup> Baik selang nasogastrik maupun transpilorik keduanya dipakai untuk pemberian nutrisi enteral jangka pendek. Bila diperlukan pemberian nutrisi jangka panjang (lebih dari 4-6 minggu) maka sebaiknya digunakan gastrostomi.

**Tabel 4. Jenis obat PRGE pada anak**

Nama Obat	Dosis	Indikasi Usia (FDA)
Simetidin	30-40mg/kg/hr, dibagi dalam 4 dosis	≥10 tahun
Ranitidin	5-10mg/kg/hr, dibagi dalam 3 dosis	1 bulan - 16 tahun
Famotidin	1 mg/kg/hr, dibagi dalam 2 dosis	1-16 tahun
Nizatidin	10mg/kg/hr, dibagi dalam 2 dosis	≥ 12 tahun
Omeprazol	0,7 - 3,3 mg/kg/hr	2-16 tahun
Lansoprazol	0,7 - 3 mg/kg/hr	1-17 tahun
Esomeprazol	0,7 - 3,3 mg/kg/hr	1-17 tahun
Rabeprazol	20 mg perhari	12-17 tahun
Dexlansoprazol	30-60 mg perhari	Tidak untuk anak
Pantoprazol	40 mg perhari (dosis dewasa)	Tidak untuk anak

Pemberian medikamentosa dapat diberikan adalah jenis penekan asam lambung dan prokinetik (tabel 4). Penggunaan penekan asam lambung lebih efektif dibandingkan prokinetik.<sup>1</sup> Anak dengan PRGE yang gagal diterapi dengan medikamentosa merupakan kandidat operasi (fundoplikasi, *total esophagogastric dissociation*).<sup>7</sup>

## Simpulan

Klinisi perlu mengetahui bagaimana membedakan RGE dan PRGE serta dapat mendeteksi PRGE dengan komplikasi agar tata laksana yang optimal dapat diupayakan. Pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas diindikasikan pada PRGE dengan komplikasi yang bermanifestasi sebagai PRGE berat. Selang NJFT cukup bermanfaat pada dukungan nutrisi yang merupakan bagian tata laksana PRGE berat dengan gangguan menelan.

## Daftar pustaka

1. Vandeplass Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498-547.
2. Blanco FC, Davenport KP, Kane TD. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin N Am.* 2012;92:541-58.
3. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1278-95.
4. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(suppl 2):S1-S31.
5. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Pediatric Practice Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:150-4.
6. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics.* 2009;123:779-83.

7. Lightdale JR, Gremse DA. Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131:e1684-95.
8. Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, Junjana C, Chamnongpakdi S. Prevalence and natural course gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;3-4:63-7.
9. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2006;51:858-63.
10. Forbes D. Mewling and puking: infantile gastroesophageal reflux in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:259-63.
11. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:806-12.
12. Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, Dietrich CL, Tsou V, McDuffie A, et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:141-6.
13. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):210–215
14. Kleinman L, Revicki DA, Flood E. Validation issues in questionnaires for diagnosis and monitoring of gastroesophageal reflux disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(3):230–236
15. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2452–2458
16. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305-10.
17. Estevão-Costa J, Campos M, Dias JA, Trindade E, Medina AM, Carvalho JL. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:471-4.
18. Gottrand F, Sullivan PB. Gastrostomy tube feeding: when to start, what to feed and how to stop. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:S17–S21.
19. George DE, Dokler ML. Tube for enteric access. In: Wyllie R, Hyams JR, Kay M, eds. *Pediatric Gastrointestinal & Liver Disease*, 6th ed. Ontario. 2016:1080-7.

---

---

# Pandangan baru dalam diagnosis, penanganan, dan pencegahan alergi susu sapi

Zakiudin Munasir

*Tujuan:*

1. Mengetahui insidens dan penyebab alergi susu sapi
2. Memahami pendekatan terkini untuk diagnosis alergi susu sapi
3. Memahami pendekatan tata laksana pada anak dengan alergi susu sapi

Alergi susu sapi merupakan alergi yang timbul pada usia dini, terutama pada bayi yang tidak atau sedikit mendapat ASI. Protein susu sapi merupakan protein asing yang pertama kali dikenal pada bayi yang tidak mendapat ASI. Bahkan bayi yang mendapat ASI pun masih bisa menderita alergi susu sapi melalui susu sapi yang dikonsumsi ibunya. Alergi susu sapi ini sangat penting dalam klinik karena merupakan pintu timbulnya alergi lain di kemudian hari. Oleh karena itu perlu dilakukan pencegahan atau penanganan sebaik-baiknya supaya tidak berlanjut dengan alergi lain di kemudian hari. Alergi susu sapi ini sering dimulai pada bayi usia dini dengan gejala utama pada saluran cerna dan kulit. Gejala saluran berupa muntah, kram perut, kolik dan diare. Yang khas diare pada alergi susu sapi sering disertai dengan tinja berdarah karena adanya reaksi peradangan yang hebat di usus. Gejala pada kulit yang sering berupa dermatitis atopik atau eksim. Selain itu gejala alergi susu sapi juga dapat mengenai sistem lain seperti saluran napas dengan gejala rinitis alergi (pilek alergi) atau napas berbunyi *grok-grok*.

Angka kejadian susu sapi berkisar antara 2 sampai 4 %. Walau banyak diderita pada usia dini, umumnya sekitar 85 % akan sembuh atau toleran terhadap susu sapi pada usia balita. Diagnosis alergi susu sapi ini harus ditegakkan dengan tepat, jangan hanya menduga-duga karena akan merugikan tumbuh kembang bayi atau merugikan secara ekonomi bila ternyata bukan alergi susu sapi. Biasanya dokter akan melakukan anamnesis atau pertanyaan mengenai gejala yang dialami, dilakukan pemeriksaan fisik untuk melihat adanya gejala-gejala yang disebutkan di atas. Setelah itu dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium kadar imunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap susu sapi atau uji kulit alergi. Bila masih belum bisa dipastikan adanya alergi susu sapi, maka dilanjutkan dengan uji eliminasi dan

provokasi yaitu dengan menghindari susu sapi selama 2 minggu, sementara diganti formula yang tidak mengandung susu sapi misalnya formula soya atau asam amino. Setelah gejala menghilang maka formula susu sapi dicobakan kembali. Bila gejala muncul lagi dipastikan pasien menderita alergi susu sapi.

Dilihat dari prevalensinya, protein susu sapi merupakan alergen tersering kedua pada anak di Asia, didahului oleh telur sebagai alergen tersering.<sup>1</sup> Walaupun begitu, tidak ada data yang pasti untuk prevalensinya di Indonesia.<sup>1</sup> Data di Poliklinik Alergi Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 menunjukkan bahwa alergen tersering pada pasien rawat jalan adalah jagung, secara berurutan diikuti dengan putih telur, tuna, ayam, susu sapi, dan kacang.<sup>2,3</sup> Urutan ini berbeda pada tahun 2013. Susu sapi meningkat menjadi peringkat kedua tersering (23,8%), sementara nomor satu adalah putih telur (31%). Peringkat tersering ketiga hingga keenam secara berurutan adalah ayam (23,8%), kuning telur (21,4%), tepung (21,4%), dan kacang (21%).<sup>2,3</sup> Kandungan protein dalam susu sapi dapat dilihat pada **Tabel 1**.<sup>4</sup>

**Tabel 1. Protein-protein dalam susu sapi**

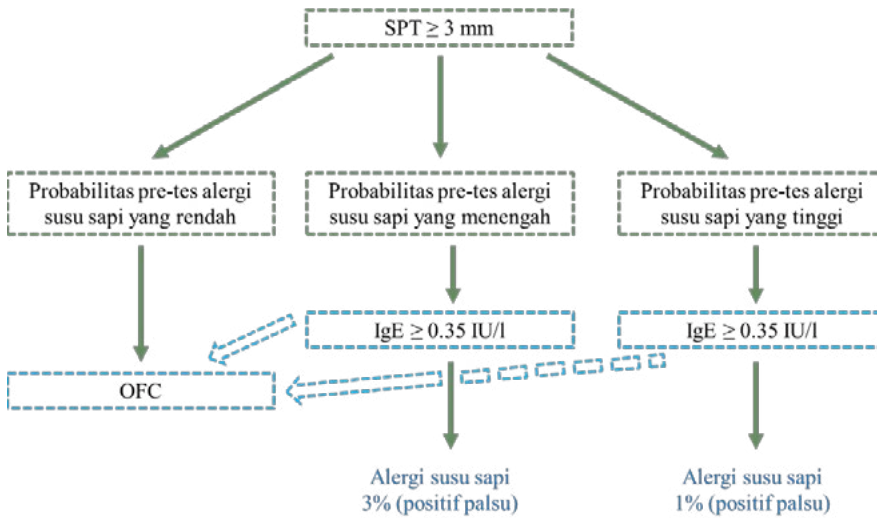
Fraksi/protein	Alergen	g/L ~30	% protein total 80	MW (kDa)	AA	PI
<b>Kasein</b>						
Kasein-alfa <sub>s1</sub>		12-15	29	23.6	199	4.9-5.0
Kasein-Alfa <sub>s2</sub>		3-4	8	25.2	207	5.2-5.4
Kasein-beta		9-11	27	24.0	209	5.1-5.4
Kasein-gamma <sub>1</sub>	Bos d 8			20.6	180	5.5
Kasein-gamma <sub>2</sub>		1-2	6	11.8	104	6.4
Kasein-gamma <sub>3</sub>				11.6	102	5.8
Kasein-kappa		3-4	10	19.0	169	5.4-5.6
		~5.0	20			
<b>Protein whey</b>						
Laktalbumin-alfa	Bos d 4	1-1.5	5	14.2	123	4.8
Laktoglobulin-beta	Bos d 5	3-4	10	18.3	162	5.3
Immunoglobulin	Bos d 7	0.6-1.0	3	160.0	-	-
BSA	Bos d 6	0.1-0.4	1	67.0	583	4.9-5.1
Laktoferin	-	0.09	Sangat sedikit	800.0	703	8.7

AA = asam amino; BSA = albumin serum bovine (bovine serum albumin).

Gejala dan tanda yang umum dijumpai pada bayi dengan alergi susu sapi adalah dermatitis atopi, kolik infantil, refluks gastro-esofageal, dan gejala gastrointestinal lainnya (diare susu, perdarahan rektal, muntah, diare kronik, dan gagal tumbuh).<sup>5</sup> Spektrum kondisi yang berhubungan dengan reaksi terhadap susu sapi melalui perantaraan IgE dapat dilihat pada **Tabel 2**.<sup>6</sup> Alur diagnosis alergi susu sapi melalui deteksi IgE spesifik dapat dilihat pada **Gambar 1**.<sup>7</sup>

**Tabel 2. Spektrum kondisi yang berhubungan dengan reaksi terhadap susu sapi yang diperani oleh IgE**

I	Reaksi sistemik yang diperani IgE (anafilaksis) A Reaksi tipe cepat B Reaksi tipe lambat
II	Reaksi gastrointestinal yang diperani IgE A Sindrom alergi oral B Alergi gastrointestinal tipe cepat
III	Reaksi saluran napas yang diperani IgE A Asma dan rinitis akibat minum susu B Asma dan rinitis akibat inhalasi susu (misalnya asma okupasional)
IV	Reaksi kulit yang diperani IgE A Reaksi tipe cepat 1. Urtikaria akut atau angioedema 2. Urtikaria kontak B Reaksi tipe lambat Dermatitis atopi



**Gambar 1.** Alur diagnosis alergi susu sapi berdasarkan hasil laboratorium IgE spesifik

Penanganan alergi susu sapi adalah diet bebas protein susu sapi. Selama bertahun-tahun, penelitian yang ada menunjukkan bahwa air susu ibu (ASI) mengandung prebiotik, yaitu karbohidrat tak dapat dicerna yang menstimulasi pertumbuhan probiotik dan menyeimbangkan flora usus. Awalnya, ASI dianggap tidak mengandung probiotik. Akan tetapi, riset terkini membuktikan bahwa ASI ternyata mengandung probiotik, yaitu berbagai strain bifidobakteria yang terbukti menyeimbangkan flora usus, sekaligus membantu perkembangan sistem imun yang baik pada bayi. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa lebih dari 85% sampel ASI mengandung bifidobakteria.<sup>8,9</sup>

Beberapa pilihan makanan dan formula untuk bayi dengan alergi susu sapi adalah ASI dengan restriksi diet maternal, formula yang telah dihidrolisis secara ekstensif (*extensively hydrolyzed formula* – eHF), susu berbahan dasar kedelai (*soy-based formula* – SF), dan formula bebas asam amino (*free amino acid-based formula* – AAF). Formula yang telah terhidrolisis secara ekstensif (eHF) hanya mengandung peptida dengan berat molekul <3.000 d. Formula bebas asam amino (AAF), sesuai namanya, merupakan formula bebas peptida yang mengandung asam amino esensial dan nonesensial. Selain itu, ada juga jenis formula yang harus dihindari, yaitu formula yang dihidrolisis sebagian (*partially hydrolyzed formula* – pHF). pHF mengandung oligopeptida dengan berat molekul <5.000 d.<sup>10</sup> Pemilihan formula pengganti harus disesuaikan dengan tanda dan gejala yang ada pada bayi (Tabel 3).<sup>4</sup>

**Tabel 3. Pemilihan formula pengganti yang tepat untuk berbagai tanda dan gejala alergi susu sapi<sup>4</sup>**

Presentasi Klinis	Pilihan ke-1	Pilihan ke-2	Pilihan ke-3
Anafilaksis	AAF <sup>+</sup>	eHF <sup>#,§</sup>	SF
Alergi gastrointestinal tipe cepat	eHF <sup>§,b</sup>	AAF <sup>^</sup> /SF <sup>°</sup>	
Sindrom enterokolitis yang disebabkan protein makanan	AAF	eHF <sup>*</sup>	
Asma dan rinitis	eHF <sup>§,b</sup>	AAF <sup>^</sup> /SF <sup>°</sup>	
Urtikaria akut atau angioedema	eHF <sup>§,b</sup>	AAF <sup>^</sup> /SF <sup>°</sup>	
Dermatitis atopi	eHF <sup>§,b</sup>	AAF <sup>^</sup> /SF <sup>°</sup>	
Penyakit refluks gastroesofageal	eHF <sup>b</sup>	AAF	
Esofagitis alergi eosinofilik	AAF		
Enteropati yang disebabkan protein susu sapi	eHF <sup>§,b</sup>	AAF	
Konstipasi	eHF <sup>b</sup>	AAF	Susu kedelai ★
Iritabilitas berat (kolik)	eHF <sup>b</sup>	AAF	
Gastroenteritis dan proktokolitis yang disebabkan susu sapi	eHF <sup>b</sup>	AAF	
Penyakit paru kronik yang disebabkan susu (sindrom Heiner)**	AAF <sup>^</sup>	SF	eHF

**Keterangan:**

<sup>+</sup> Rekomendasi 7.1.

<sup>b</sup> Rekomendasi 7.2.

<sup>\*</sup> Jika AAF ditolak.

<sup>§</sup> Bergantung pada ketersediaan lokal; rHF dapat dipertimbangkan untuk menggantikan eHF (7.4).

<sup>#</sup> SPT negatif harus didapatkan dengan formula spesifik (rekomendasi panel).

<sup>^</sup> AAF jika nilai relatif tinggi untuk menghindari sensitisasi terhadap susu kedelai (SF) dan/atau nilai rendah terhadap pengeluaran sumber daya digunakan.

<sup>°</sup> SF memiliki nilai relatif rendah untuk menghindari sensitisasi terhadap SF dan/atau nilai tinggi terhadap pengeluaran sumber daya digunakan. Apabila lebih dari 50% anak-anak tersebut alergi terhadap kedelai, maka evaluasi klinis yang cermat perlu dilakukan (rekomendasi panel).

**\*\*** Saran ini menyumbangkan nilai tinggi untuk menghindari bahkan terhadap sisa protein susu sapi antigenik.

**\*** Berdasarkan laporan dari satu buah case series. Bergantung pada ketersediaan lokal.

AAF = Amino Acid Formula, eHF = extensive Hydrolyzed Formula, SF = Soy Formula

ESPGHAN dan AAP merekomendasikan eHF yang terbuat dari protein susu sapi – atau formula berbahan dasar asam amino jika eHF tidak dapat ditoleransi – daripada menggunakan formula berbahan dasar kedelai untuk bayi dengan alergi susu sapi. Akan tetapi, mereka menyatakan bahwa formula kedelai dapat dipertimbangkan pemberiannya dalam kondisi-kondisi tertentu pada bayi dengan alergi susu sapi. Kondisi-kondisi tersebut adalah: jika eHF tidak dapat diterima atau ditoleransi oleh anak, jika formula terlalu mahal untuk dibeli oleh orang tua, atau terdapat preferensi kuat dari orang tua (misalnya diet vegan).<sup>11</sup>

Tiga tipe formula bayi (formula kedelai, formula terhidrolisis ekstensif, dan formula asam amino) mungkin cocok untuk menangani alergi susu sapi. Formula yang terhidrolisis ekstensif direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk bayi di bawah 6 bulan dengan alergi susu sapi tipe cepat (nonanafilaktik), sindrom enterokolitis yang disebabkan protein makanan, eksim atopi, gejala gastrointestinal, dan proktokolitis yang disebabkan protein makanan. Formula kedelai direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk bayi di atas 6 bulan dengan reaksi makanan tipe cepat, dan bagi bayi dengan gejala gastrointestinal atau dermatitis atopi tanpa gagal tumbuh. Formula asam amino direkomendasikan sebagai pilihan pertama pada anafilaksis dan esofagitis eosinofilik. Jika penanganan dengan formula inisial tidak berhasil, direkomendasikan untuk menggunakan formula alternatif.<sup>12</sup>

Pajanan prenatal terhadap lingkungan pertanian mengemukakan pentingnya pajanan prenatal untuk mendapatkan efek pencegahan alergi.<sup>13</sup> Melalui kolonisasi sang ibu saat prenatal, bakteri yang memiliki manfaat baik akan ditransfer ke bayi saat kelahiran. Selain itu, imunomodulasi ibu dan perubahan komposisi pada ASI dapat memberikan manfaat pada bayi dalam konteks perkembangan alergi.<sup>14,15</sup> Mekanisme pencegahan alergi dari probiotik ini diperkirakan melalui modifikasi mikrobiota usus dan imunomodulasi. Efek in-vitro dan in-vivo telah banyak dilaporkan pada pemberian probiotik.<sup>16,17</sup> Formula PHF (*Partial Hydrolyzed Formula*) dilaporkan dapat menurunkan kejadian alergi susu sapi.

## Daftar pustaka

1. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in asia: how does it compare? *Asia Pac Allergy* 2013;3:3-14.
2. Sidabutar S, Munasir Z, Pulungan AB, Hendaro A, Tumbelaka AR, Firman K. Sensitisasi alergen makanan dan hirupan pada anak dermatitis atopik setelah mencapai usia 2 tahun. *Sari Pediatri* 2011;13:147-51.
3. Munasir ZM, Muktiarti D. The management of food allergy in Indonesia. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 23–8.
4. Fiocchi A, Dahdah L, Albarini M, Martelli A. Cow's milk allergy in children and



- adults. Dalam: Ebisawa M, Balmer-Weber BK, Vieths S, Woods RA, penyunting. Food allergy: molecular basis and clinical practice. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:114-23.
5. Apps JR, Beattie RM. Cow's milk allergy in children. *BMJ*. 2009;339:b2275.
  6. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW. 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:S1-S58.
  7. Terraciano L, Schunemann H, Brozek J. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:316-322.
  8. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology* 2007;92:64-6.
  9. Gronlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, Kociubinski G, Gronroos T, Salminen S, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1764-72.
  10. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183-91.
  11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, dkk. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55:221-9.
  12. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, dkk. Guidelines for the use of infants formulas to treat cows milk protein allergy: an australian consensus panel opinion. *MJA*. 2008;188:109-12.
  13. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:626.
  14. Prescott SL, Wickens K, Westcott L. Supplementation with lactobacillus rhamnosus or bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1606-14.
  15. Kuitunen M, Kukkonen AK, Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012.;159:162-70.
  16. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:611-8.
  17. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:295-304.