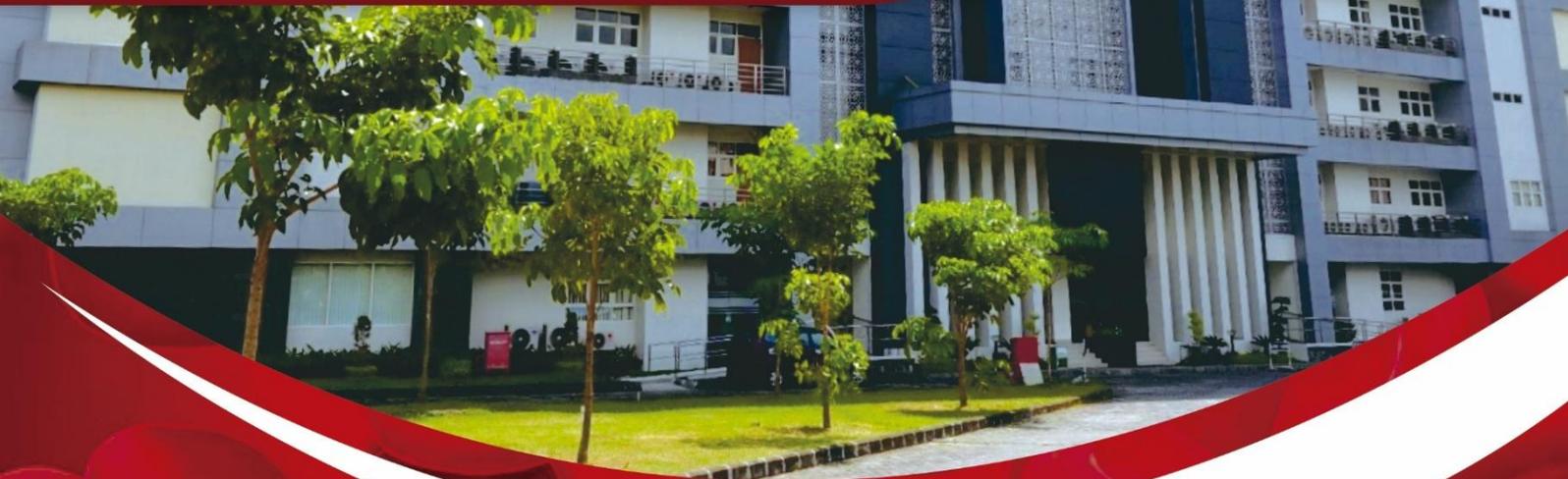
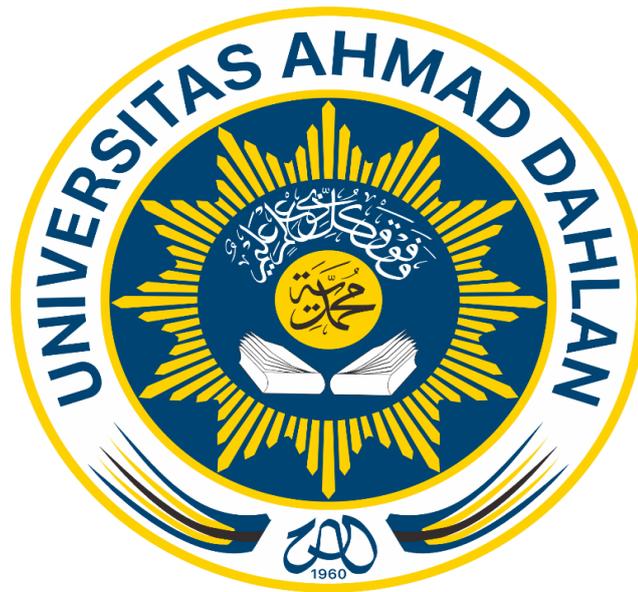


BUKU PANDUAN TUTORIAL BLOK 2.2



Masalah Immunologi dan Penyakit Infeksi ...

BUKU PANDUAN TUTOR
BLOK 2.2 MASALAH IMUNOLOGI DAN PENYAKIT INFEKSI



TIM PENYUSUN:

dr. Bombong Nurpagino, Sp.MK

dr. Rizka Ariani, M.Biomed

dr. Amanatus Solikhah, Sp.PK., M.Sc

dr. Yanantri Binga, Sp.A

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN

TA 2024/2025

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas tersusunnya buku panduan tutor Blok 2.2 Masalah Hematologi, Imunologi, dan Neoplasma. Buku panduan ini berisi penjelasan umum tentang skenario Blok, pembahasan, dan *blueprint assessment*. Panduan ini merupakan acuan bagi tutor untuk memandu diskusi mahasiswa pada kegiatan tutorial agar tujuan belajar tercapai.

Saran dan masukan yang positif sangat kami harapkan untuk perbaikan buku panduan ini. Terima kasih.

Wassalamua'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Oktober 2024

Tim Blok 2.2

Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran UAD

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
SKENARIO I	1
SKENARIO II	37
SKENARIO III	67
SKENARIO IV	100
SKENARIO V	125

SKENARIO I (Demam Akut)

Skenario Fase 1

Seorang perempuan berusia 20 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan demam sejak 3 hari yang lalu.

Tujuan Belajar Fase 1

1. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding demam akut (<7 hari)
2. Mahasiswa mampu menjelaskan anamnesis dan pemeriksaan fisik lanjutan

Skenario Fase 2

Demam disertai nyeri kepala, nyeri otot dan sendi serta lemas. Pasien mengalami epistaksis sebelum berangkat ke Puskesmas. Pasien sudah minum obat paracetamol sejak 1 hari yang lalu, tetapi keluhan belum membaik. Pemeriksaan vital sign TD 110/70 mmHg, N 96 x/menit, T 38,5^oC, RR 20 x/m. Konjungtiva anemis (-/-), Hiperemis faring (-/-), Pemeriksaan rumple leed (+), lain-lain dalam batas normal.

Tujuan Belajar Fase 2

1. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala Demam Berdarah Dengue
2. Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme Demam Berdarah Dengue
3. Mahasiswa mampu menjelaskan pemeriksaan penunjang untuk penegakkan diagnosis demam berdarah dengue

Skenario Fase 3

Pemeriksaan laboratorium darah rutin dan serologi anti dengue NS1 sebagai berikut :

Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Rujukan
Darah rutin			
Hemoglobin	14,2	gr/dl	12-18
Hematokrit	44,3	%	37-48
Trombosit	112	rb/ μ L	150-450
Leukosit	5,3	rb/ μ L	4-10
Hitung jenis leukosit			
N.Segmen	76	%	50-70
Limfosit	14	%	20-40
Monosit	10	%	2-8

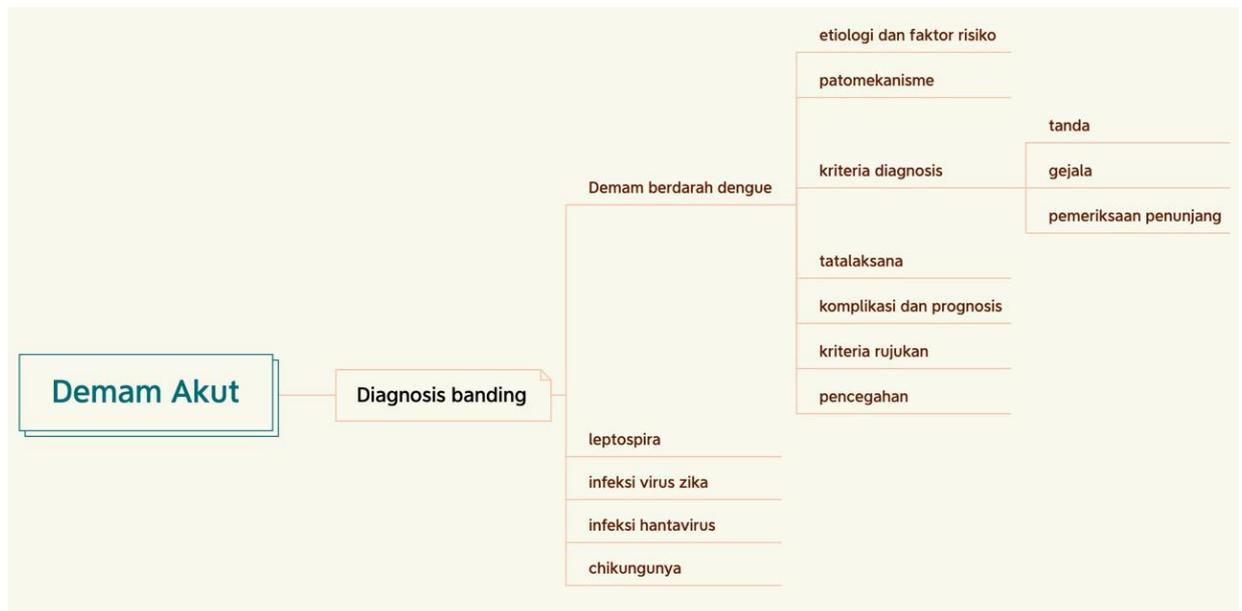
Eosinofil	0	%	1,00-3,00
Basofil	0	%	0,00-1,00
MCV	90	FL	80-100
MCH	29,3	Pg	26-34
MCHC	32,5	%	32-36
Eritrosit	4,9	jt/ul	4-5,5
Gula darah Sewaktu	112	mg/dl	80-120
Dengue NS1	REAKTIF		NON REAKTIF

Dokter kemudian memberikan terapi rawat jalan dan menyarankan pemeriksaan darah serial 24 jam

Tujuan Belajar Fase 3

1. Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana Demam Berdarah Dengue
2. Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan kriteria rujukan Demam Berdarah Dengue
3. Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit Demam Berdarah Dengue

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1	11	3	5	Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding (demam <7 hari)	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2				Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala DBD	Kognitif	Recall reasoning	MCQ	1 1
3				Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme DBD	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
4				Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis DBD	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
5				Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana DBD		Reasoning		1
6				Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan DBD		Recall		1
7				Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit DBD		Recall		1

PEMBAHASAN

Tujuan Pembelajaran Fase 1

Tujuan belajar 1.1. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding demam akut (<7 hari)

Diagnosis banding mencakup infeksi bakteri, virus, atau penyakit protozoa seperti demam tifoid, campak, influenza, hepatitis chikungunya, malaria. Adanya trombositopenia yang jelas disertai hemokonsentrasi dapat membedakan antara DBD dengan penyakit lain.

1. DBD harus dibedakan pada demam chikungunya (DC). Pada DC biasanya seluruh anggota keluarga dapat terserang dan penularannya mirip dengan influenza. Chikungunya (CHIK) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dari genus *Alphavirus*, famili *Togaviridae*, dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Ae. albopictus* yang terinfeksi oleh virus tersebut. CHIK ditandai oleh adanya tiga gejala khas (trias) yaitu demam, nyeri sendi (*arthralgia*) dan ruam kulit (*rash*). Masa inkubasi penyakit antara 2-12 hari, tetapi umumnya 3-7 hari. Setelah masa inkubasi, suhu badan mendadak meningkat sampai 390-400C diikuti gejala menggigil yang intermiten. Fase akut ini berlangsung 2-3 hari, selanjutnya demam menghilang untuk 1-2 hari dan kemudian timbul lagi sehingga memberi kurva demam dengan gambaran seperti "pelana" (*saddle-back fever*). Selain demam, gejala klasik CHIK adalah *myalgia*, *arthralgia*, dan *rash*. *Arthralgia* yang terjadi sifatnya poliartikuler, berpindah (*migratory*), dan terutama mengenai sendi-sendi kecil dari tangan, pergelangan tangan, pergelangan kaki dan kaki, sedangkan sendi-sendi besar sedikit saja dikenai. Pembengkakan sendi terjadi sebagai akibat pengumpulan cairan. Manifestasi kulit adalah tipikal untuk penyakit ini dan pada banyak penderita berupa kemerahan (*flush*) di daerah muka dan badan. Pada bayi dan anak-anak, *flushing* yang jelas dan adanya ruam makulopapuler secara dini atau urtikaria adalah

petunjuk yang bermanfaat (Suriptiastuti. 2007. Re-emergensi chikungunya: epidemiologi dan peran vektor pada penyebaran penyakit. *Universa Medicina*: vol. 52 No. 2).

Diagnosis pasti dapat dilakukan dengan uji laboratorium tetapi infeksi CHIK sudah harus dipikirkan bilamana terjadi wabah penyakit dengan tiga gejala (trias) utama yaitu demam, adanya ruam (rash) dan manifestasi reumatik. Isolasi virus dapat dilakukan dengan inokulasi sel biakan nyamuk (*mosquito cell culture*), menyuntik nyamuk dengan sera penderita, inokulasi sel biakan mamalia atau mencit (*suckling mice*). Viremia terjadi pada 48 jam pertama dari infeksi dan dapat dideteksi sampai hari keempat. Antibodi IgM dapat dideteksi dengan menggunakan metode ELISA pada penderita yang telah sembuh dari infeksi CHIK dan akan menetap dalam kadar yang cukup tinggi selama 6 bulan. Antibodi hambatan hemaglutinasi (*haemagglutination inhibition antibodies*) timbul sejalan dengan menurunnya viremia dan semua penderita akan memperlihatkan hasil positif pada hari ke-5 dan ke-7 masa sakitnya (Kamath S, Das AK, Parikh FS. Chikungunya. *J. Assoc Physicians India* 2006; 54: 725-6).

Dibandingkan dengan DBD, DC memperlihatkan serangan demam mendadak, masa demam lebih pendek, suhu tubuh tinggi, hampir selalu disertai ruam makulopapular, injeksi kojungtiva dan lebih sering dijumpai nyeri sendi. Proporsi uji tourniquet positif, petekie dan epistaksis hampir sama dengan DBD. Pada DC tidak ditemukan perdarahan gastrointestinal dan syok.

2. Penyakit virus Zika umumnya ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes* yang juga merupakan vektor penular penyakit arbovirus lainnya termasuk demam berdarah dengue. Virus Zika merupakan salah satu jenis arbovirus dari genus *Flavivirus*. Virus ini memiliki hubungan filogenetik yang sangat erat dengan arbovirus lainnya seperti dengue,

demam kuning, japanes encephalitis, dan west Nile virus. Gejala dari penyakit ini serupa dengan penyakit arbovirus lainnya biasanya muncul setelah 3-12 hari masa inkubasi. Gejala tersebut diantaranya ruam, demam, konjungtivitis, myalgia, arthralgia, lemah, dan sakit kepala. Gejala tersebut biasanya berlangsung selama 4-7 hari. Pasien yang memenuhi kriteria suspek DAN terdapat hasil laboratorium yang terkonfirmasi Zika, berdasarkan :

- a. RNA atau antigen ZIKV pada serum or jenis sampel lainnya (seperti; urine, air liur, jaringan atau darah lengkap); ATAU
- b. Positif anti-ZIKV IgM antibodies DAN Plaque reduction neutralization plate (PRNT90) untuk ZIKV titers ≥ 20 dan 4 kali lebih tinggi dibandingkan titer antibodi flavivirus lainnya;
- c. Pada orang yang sudah meninggal, deteksi molekuler genom virus dalam jaringan otopsi (segar atau dalam parafin), atau deteksi antigen spesifik virus dengan pengujian imunohistokimia.

Pada suatu studi yang dilakukan di Singapura di tahun 2016 dengan mengumpulkan sebanyak 121 sampel darah pasien yang mengalami infeksi virus Dengue (87 orang) dan Zika (34 orang), disimpulkan bahwa terdapat 3 prediktor klinis sederhana dan penting yang dapat membedakan antara virus Dengue dan Zika yaitu **adanya konjungtivitis pada Zika** di mana nyeri kepala dan myalgia lebih sering terlihat pada infeksi virus Dengue (DBD), **nilai platelet yang normal pada Zika**, dan **monocyte count** di mana trombositopenia, transaminitis dan monositosis lebih signifikan pada infeksi virus Dengue (*88% sensitivity and 93% specificity*) (Yan, G. Pang, L. Cook, A.R. Ho, H.J. et al. 2018. Distinguishing Zika and Dengue Viruses through Simple Clinical Assessment, Singapore. *Emerg. Infect Dis.* Vol 24(8): 1565-1568).

3. Penyakit virus Ebola adalah penyakit yang disebabkan oleh virus Ebola, yang merupakan anggota keluarga *filovirus*. Penyakit ini dikenal dengan *Ebola Virus Disease (EVD)* atau *Ebola Hemorrhagic Fever (EHF)*. Terdapat lima macam genus virus ebola penyebab penyakit ini, yaitu *Bundibugyo ebolavirus (BDBV)*, *Reston Ebolavirus*, *Sudan ebolavirus (SUDV)*, *Zaire ebolavirus*, dan *Tai Forest virus (TAFV)* yang dulu dikenal dengan *Ivory Coast Ebolavirus (CIEBOV)*.

Gejala penyakit virus ebola ini didahului oleh demam yang tiba-tiba, sakit kepala, nyeri sendi dan otot, lemah, diare, muntah, sakit perut, kurang nafsu makan, dan perdarahan yang tidak biasa. Pada beberapa kasus, pendarahan dalam dan luar dapat saja terjadi, 5 sampai 7 hari, setelah gejala pertama terjadi. Semua penderita yang terinfeksi menderita kesulitan pembekuan darah. Pendarahan dari selaput mulut, hidung dan tenggorokan serta dari bekas lubang suntikan terjadi pada 40-50 persen kasus. Hal ini menyebabkan muntah darah, batuk darah dan berak darah. Masa inkubasi penyakit ini antara 2 – 21 hari.

Untuk diagnosis pasti penyakit virus ebola dilakukan pemeriksaan PCR, dan penetapan pasien sebagai kasus dalam investigasi atau konfirmasi berdasarkan anamnesis dan tanda/gejala sesuai dengan klasifikasi kasus yaitu:

- a. Kasus dalam investigasi

Setiap orang yang memiliki gejala demam ($> 38^{\circ} \text{C}$) disertai minimal 3 gejala berikut: sakit kepala, muntah (*vomit*), tidak nafsu makan (*loss of appetite*), diare (berdarah / tidak berdarah), lemah (*weakness*), nyeri perut, nyeri otot (*myalgia*), sesak napas, nyeri tenggorokan (*throat pain*), cegukan (*hiccup*).

Atau:

Setiap orang dengan perdarahan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya

Atau:

Setiap kematian mendadak yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.

DAN

Memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di daerah atau negara terjangkit penyakit virus Ebola (PVE), atau kontak dengan kasus PVE, dalam waktu 21 hari sebelum timbul gejala.

b. Kasus konfirmasi

Kasus dalam investigasi dengan hasil pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) positif oleh Laboratorium Balitbangkes.

Bukan Kasus: Setiap kasus dalam investigasi dengan hasil laboratorium NEGATIF.

c. Kasus Probable

Selain kasus dalam investigasi dan kasus konfirmasi, pada keadaan ketika kondisi klinis seseorang mengarah kuat pada penyakit virus Ebola (hidup atau meninggal), namun karena satu dan lain hal tidak bisa dilakukan pemeriksaan konfirmasi laboratorium, dikenal istilah **kasus probabel**.

Kriteria kasus probable adalah:

Setiap kasus investigasi yang ditetapkan sebagai kasus penyakit virus Ebola setelah dilakukan pemeriksaan lanjut oleh klinisi di rumah sakit (RS) rujukan dan tidak ditemukan sebab lain.

DAN

Mempunyai kaitan epidemiologi dengan kasus konfirmasi atau hewan penular Ebola.

Atau:

Setiap kasus dalam investigasi yang meninggal dan tidak memungkinkan lagi untuk mengambil spesimen untuk konfirmasi laboratorium, serta mempunyai kaitan epidemiologi dengan kasus konfirmasi.

Salah satu perbedaan utama antara penyakit virus Ebola dan infeksi virus Dengue ialah **mode transmisinya**. Infeksi virus Ebola disebarkan melalui transmisi manusia ke manusia melalui kontak darah atau cairan tubuh di mana infeksi virus Dengue tidak disebabkan oleh transmisi manusia ke manusia (Besari, A.M. Noor, S.S. Lee, Y.Y.2014. The Deadly Ebola Threat in the Midst of an Overwhelming Dengue in Pandemic. Malays J. Med. Sci; 21(6): 9-13)

Table 1

Comparison between dengue hemorrhagic fever and Ebola viral disease

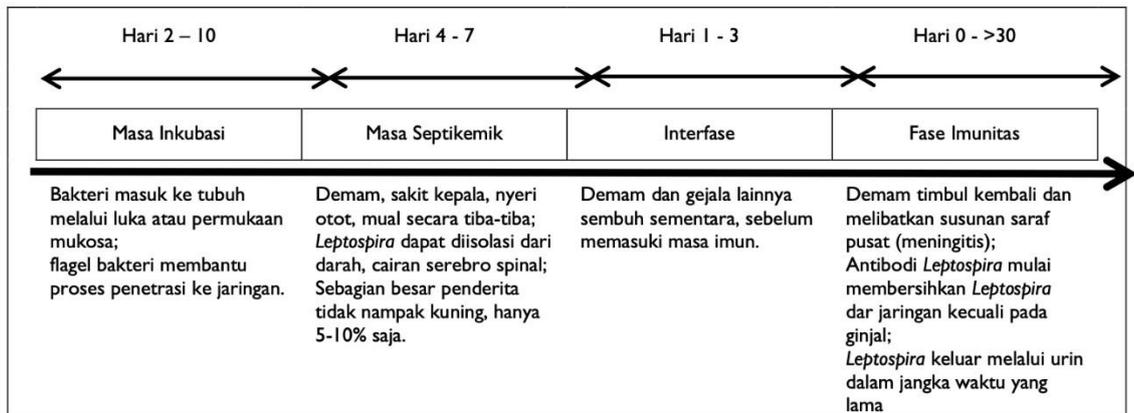
	Dengue hemorrhagic fever	Ebola viral disease
Family	Flaviviridae	Filoviridae
Mode of transmission	Anthropod-born	Direct Contact with Blood/Body fluid
Human-human transmission	No	Yes
Incubation period	3 to 7 days	2 to 21 days
Mortality	0.04 to 0.05 %	50 to 90 %
<i>Typical Symptoms:</i>		
Fever	Common	Common ¹⁵
Headache	Common	Common ¹⁵
Muscles ache and pain	Common	Common ¹⁵
Vomiting	Common	Common ¹⁵
Diarrhea	Uncommon	Common ¹⁵
Bleeding	Unusual	Usual ¹⁵
<i>Typical blood Abnormalities:</i>		
Platelet	Low	Low ¹⁶
White cells counts	Low	Low ¹⁶
Hematocrit	High	Low ¹⁶
Hemoglobin	High	Low ¹⁶
Aspartate transferase	Elevated	Elevated ¹⁶
Treatment	Supportive	Supportive

(sumber : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391449/>)

4. Leptospirosis pada manusia menampilkan gejala yang bervariasi, mulai dari gejala ringan sampai dengan berat, tergantung jenis serovar yang masuk ke dalam tubuh manusia. Gejala klinis leptospirosis setelah masa inkubasi berupa demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot, batuk, rasa tidak nyaman di badan, muntah, nyeri pada perut, diare, sufusi konjungtiva, jaundice, urin berwarna seperti teh, oliguria, anuria, batuk berdarah, perdarahan pada kulit, pusing dan lesu. Penyakit ini dapat menimbulkan kerusakan beberapa organ berupa kegagalan hati akut, kegagalan ginjal akut, perdarahan pada paru- paru, miokarditis dan meningoencephalitis yang berakhir pada kematian.

Gejala leptospirosis mirip sekali dengan demam dengue atau demam berdarah dengue, malaria dan *scrub thypus*. Diagnosis leptospirosis dapat dilakukan baik pada hewan maupun manusia. Pada hewan, diagnosis dilakukan pada ginjal dan limpa, sedangkan pada manusia diagnosis dilakukan pada serum, plasma darah, urin dan cairan serebrospinal

Diagnosis kasus leptospirosis pada manusia dapat dilakukan pada saat masa akut, transisi dari masa akut ke masa imun dan fase imun. Pada masa akut diagnosis dilakukan dengan mengkultur bakteri *Leptospira* dari darah, urin dan cairan serebrospinal; selain itu diagnosis dilakukan melalui PCR. Saat masa transisi dari fase akut ke fase imun diagnosis dilakukan melalui uji ELISA IgM dan dipstik. Pada saat fase imun diagnosis dilakukan melalui uji MAT, yang merupakan standar emas penegakan diagnosis leptospirosis berdasarkan rekomendasi dari WHO (Fraga TR, Carvalho E, Isaac L, Barbosa AS. *Leptospira* and Leptospirosis. In: *Molecular Medical Microbiology: Second Edition*. 2014. p. 1973-90).



Gambar 1. Perjalanan Khas Leptospirosis
 Sumber : Dr Richard A. Collins, Hong Kong dalam WHO.

(sumber: Widjajanti W. Epidemiologi, diagnosis, dan pencegahan Leptospirosis. J.Health.Epidemiol.Communit.Dis. 2019;5(2): 62-68)

Dari studi *pilot* yang dilakukan di Malaysia menggunakan 268 spesimen serum dari pasien yang didiagnosa dengan demam berdarah dan leptospirosis, disimpulkan bahwa nyeri perut lebih dominan pada pasien dengan infeksi Leptospirosis dibandingkan pada infeksi Dengue di mana arthralgia dan myalgia lebih sering dikeluhkan pasien. Selain itu, nyeri kepala, nyeri epigastric, perdarahan gusi, nyeri reto-orbital dan tendensi perdarahan lebih banyak ditemukan pada pasien Dengue. **Level CPK** juga dicurigai menjadi predictor utama untuk Leptospirosis. (Suppiah, J. Chan S-Y. Ng, M-W. et al. 2017. Clinical predictors of dengue fever co-infected with leptospirosis among patients admitted for dengue fever – a pilot study. 24(40)

Table 2 Association of clinical symptoms relative to leptospirosis dengue co-infection

Patient characteristics		Dengue-leptospirosis co-infection (n = 11)	Dengue infection without leptospirosis (n = 257)	P-value*
Age	mean (years)	32.3 ± 9.4	30.8 ± 10.8	0.65
Day of fever onset	mean (days)	4.2 ± 2.8	4.7 ± 1.8	0.48
Gender	Male (% , n)	90.9(10)	57.6(148)	0.03*
	Female (% , n)	9.1(1)	42.4(109)	
Warning sign	Yes (% , n)	36.4(4)	39.7(102)	0.83
	No (% , n)	63.6(7)	60.3(155)	
Headache	Yes (% , n)	0(0)	4.3(11)	0.48
	No (% , n)	63.6(7)	95.7(246)	
Dengue infection phase	febrile	72.0(8)	74.7(192)	0.88
	defervescence	27.3(3)	21.0(54)	
	critical	0(0)	1.6(4)	
	recovery	0(0)	2.7(7)	
Severe dengue	Yes (% , n)	0(0)	1.2(3)	0.72
	No (% , n)	100(11)	98.8(254)	
Arthralgia	Yes (% , n)	0(0)	6.6(17)	0.38
	No (% , n)	100(11)	93.4(240)	
Vomiting	Yes (% , n)	9.1(1)	15.6(40)	0.56
	No (% , n)	90.9(10)	84.4(217)	
Epigastric pain	Yes (% , n)	0(0)	7.8(20)	0.34
	No (% , n)	100(11)	92.2(237)	
Abdominal pain	Yes (% , n)	9.1(1)	2.3(6)	0.17*
	No (% , n)	90.9(10)	97.7(251)	
Retro-orbital pain	Yes (% , n)	0(0)	1.2(3)	0.72
	No (% , n)	100(11)	98.8(254)	
Lethargy	Yes (% , n)	9.1(1)	2.7(7)	0.22*
	No (% , n)	90.0(10)	97.3(250)	
Shock	Yes (% , n)	9.1(1)	0.4(1)	0.001*
	No (% , n)	90.9(10)	99.6(256)	
Acute kidney injury	Yes (% , n)	0(0)	0.4(1)	0.84
	No (% , n)	100(11)	99.6(256)	
Gum bleeding	Yes (% , n)	0(0)	2.3 (6)	0.61
	No (% , n)	100(11)	97.7(251)	
Bleeding tendency	Yes (% , n)	0(0)	3.5(9)	0.53
	No (% , n)	100(11)	96.5(248)	
Hepatitis	Yes (% , n)	0(0)	11.7(30)	0.23
	No (% , n)	100(11)	88.3(227)	

Bold numbers represent significant P value (<0.05)

* Indicates variables with P value <0.25 which were selected for the multiple logistic regression analysis

(sumber : <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0344-x#Tab2>)

5. Infeksi hantavirus menyebabkan infeksi kronis yang persisten pada rodensia, sehingga rodensia tersebut dapat menularkan penyakit ini secara terus menerus melalui sekresinya ke manusia, meskipun tanpa gejala klinis. Infeksi Hanta menyebabkan Haemorrhagic Fever and Renal Syndrome (HFRS) dan Haemorrhagic Pulmonary Syndrome (HPS) pada manusia. Meskipun demikian, patogenesisnya masih belum sepenuhnya diketahui.

Masa inkubasi penyakit Hanta berkisar antara 2-8 minggu. Tahapan klinis tipe HFRS biasanya terjadi lima tahap yaitu fase febris, hipotensi, oliguria (sedikit buang air kecil), fase diuretik (sering buang air kecil) dan fase convalescence. Fase febris (berlangsung selama 3-6 hari) memperlihatkan gejala demam tinggi mencapai $>39^{\circ}\text{C}$, terkadang disertai dengan bintik perdarahan pada konjungtiva dan wajah, sehingga wajah terasa panas, sakit kepala, tidak nafsu makan dan nyeri pada bola mata. Fase kedua yaitu fase hipotensi, berlangsung selama 1-2 hari, pasien mengalami hipotensi dan shock karena permeabilitas vaskuler meningkat sehingga dapat menyebabkan oedema paru dan peritoneal. Fase oliguria, berlangsung 3-5 hari, pada fase ini, oliguria dan anuria mulai terjadi dan disertai dengan perdarahan, fase ini merupakan fase yang kritis dimana kematian paling sering terjadi. Oleh karena itu, pasien akibat infeksi Hantavirus perlu mendapat penanganan yang intensif. Apabila pasien dapat melalui fase oliguria (jarang kencing), maka proses persembuhan dapat terjadi. Di dua fase berikutnya proses persembuhan dimulai. Fase diuretik (sering kencing) berlangsung lebih lama, yaitu berkisar antara 1-2 minggu. Pada fase ini mulai tampak perubahan atau persembuhan, namun komplikasi pada fase ini sering terjadi seperti tensi darah menurun, kadar elektrolit tubuh tidak normal, perdarahan pada alat pencernaan dan terganggunya sistem pernafasan dan susunan syaraf. Fase convalescence berlangsung lebih lama yaitu 3-6 minggu. Pada fase ini proses penyembuhan mulai tampak dengan cepat, namun penderita mengalami kelemahan otot, menurunnya daya tahan tubuh dan stamina, disertai dengan poliuria (sering kencing). Proses penyembuhan biasanya berlangsung dua bulan. Pada tipe hemorhagik ini, kelainan pada paru-paru jarang terjadi, kecuali yang disebabkan oleh PPUV, dimana selain dalam bentuk HFRS, juga ditemukan pneumonia.

Tipe HPS mempunyai masa inkubasi yang lebih pendek, yaitu berkisar antara 14-17 hari dan terbagi dalam tiga stadium, yaitu stadium febrile prodome, cardiac pulmonary dan convalescence. Stadium febrile prodome terjadi selama 3-6 hari dengan gejala myalgia (sakit kepala), malaise dan demam tanpa batuk dan pilek. Stadium ini berlanjut menjadi stadium cardiopulmonary yang dikarakterisasi dengan pembendungan paru, sehingga batuk mulai nampak, dan sering disertai dengan gastritis. Pembendungan tersebut disebabkan karena virus tersebut biasanya menyerang endothelium microvasculair paru-paru yang menyebabkan kebocoran pada microvasculair tersebut.

Setelah mengganggu sistem pernafasan, virus ini mulai menyerang otot jantung sehingga menyebabkan miokarditis dan sistem peredaran darah terganggu, akibatnya terjadi hipotensi atau tekanan darah mulai menurun disertai dengan takhikardia (denyut jantung cepat). Gejala tersebut menjadi karakteristik tipe HPS. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium kimia darah, terjadi thrombositopenia (penurunan kadar trombosit) dan leukositosis (peningkatan leukosit). Pada stadium lanjut, lemahnya otot jantung dapat menyebabkan kematian, sehingga pada tipe HPS, meskipun kasus klinis lebih sedikit, tetapi mortalitasnya lebih tinggi dibandingkan dengan tipe HFRS, yaitu dapat mencapai 40%.

Pemeriksaan laboratorium mencakup pemeriksaan hematologi, serologi an virologi. Pemeriksaan hematologi sering dilakukan sebagai rujukan untuk menentukan adanya infeksi virus meskipun tidak spesifik ke arah Hantavirus. Seperti dikemukakan pada penelitian Suwandono et al. (2011) bahwa trombotopenia dan leukopenia merupakan parameter akurat untuk diagnosis infeksi Dengue sesudah demam hari ketiga. Kemungkinan parameter ini dapat pula dijadikan patokan bagi infeksi virus lainnya. Selain lebih mudah pelaksanaannya, kedua hasil ini dapat diperoleh dari pengujian di semua laboratorium standar, rumah sakit bahkan beberapa puskesmas besar melakukan kedua uji tersebut dengan biaya yang jauh lebih murah dibandingkan dengan uji deteksi antibodi atau virologi lainnya. Konfirmasi serotipe virus yang menginfeksi dapat dilakukan dengan uji virologik seperti PCR yang dilanjutkan

dengan analisis sekuen genom. Pemeriksaan serologi dapat dilakukan dengan uji IFA dan plaque reduction, hemaglutinasi inhibisi dan uji ELISA dan Westernblotting

Table 1. Similarities and differences between dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome

	Dengue hemorrhagic fever (DHF)	Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)
Agent	Dengue virus (10 kb positive sense RNA genome)	New World hantavirus (11 kb negative sense RNA genome)
Distribution	Asia, Africa, Pacific, Americas	Americas
Transmission	Mosquito bite	Aerosol from rodent excreta; Limited human to human
Mortality rate	1–5%	Up to 40%
Incubation time	4–10 d	14–39 d
Clinical findings	Fever, thrombocytopenia, coagulopathy, plasma leakage	Fever, thrombocytopenia, coagulopathy, plasma leakage
Sites of plasma leakage	Pleural and abdominal cavities	Lungs
Endothelial infection	Unclear (in vivo)	Severe
Endothelial pathology	Minimal	Minimal
Cytokine upregulation	IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, VEGF, Angiopoietin-2	IFN- γ , IL-6, IP-10, MCP-1, VEGF
Candidate permeability factors	TNF- α , VEGF	TNF- α , VEGF
Correlation between T cell activation and disease severity	Yes	Yes

(sumber : Spiropoulou, C.F. Srikiatkhachorn, A. 2013. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. *Virulence*, 4(6): 525-536)

6. Perdarahan seperti petekie dan ekimosis ditemukan pada beberapa penyakit infeksi, misalnya sepsis, meningitis meningokokus. Pada sepsis, anak sejak semula kelihatan sakit berat, demam naik turun, dan ditemukan tanda-tanda infeksi. Disamping itu jelas terdapat leukositosis disertai dominasi sel polimorfonuklear (pergeseran ke kiri pada hitung jenis). Pemeriksaan laju endap darah (LED) dapat dipergunakan untuk membedakan infeksi bakteri dengan virus. Pada meningitis meningokokus jelas terdapat rangsangan meningeal dan kelainan pada pemeriksaan cairan serebrospinalis.
7. *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (ITP) sulit dibedakan dengan DBD derajat II, oleh karena didapatkan demam disertai perdarahan di bawah kulit. Pada hari-hari pertama, diagnosis ITP sulit dibedakan dengan penyakit DBD, tetapi pada ITP demam cepat menghilang, tidak dijumpai hemokonsentrasi, dan pada fase penyembuhan DBD jumlah trombosit lebih cepat kembali normal daripada ITP.

Table 1 Clinical and laboratory differences between MHA, ITP and Dengue Fever.

	MHA	ITP	DENGUE FEVER
Family History	Yes	No	No
Onset	Chronic	Acute	Acute
History of Fever	No	Can be precipitated by fever	Yes
Bleeding Tendency	Mild	Variable	Variable
Previous history of normal platelet	No	Yes	Yes
Peripheral Blood Film	Large platelet, Dohle-like body neutrophil	Normal; Reduced number of platelets	Leukopenia, Reduced number of platelets
Response to platelet transfusion	Good	Poor	Poor
Treatment	Supportive	Steroid, IV Ig	Supportive

(Sumber: Chin, H.H. Leong, T.S. Chew, L.P. 2017. May Hegglin Anomaly with R1339X Masquerading as Idiopathic Thrombocytopenic Purpura And Dengue Fever (A Presentation of Family. *Int. J. Hematol Res*; 3(1): 168-170)

Perdarahan dapat juga terjadi pada leukemia atau anemia aplastik. Pada leukemia demam tidak teratur, kelenjar limfe dapat teraba dan anak sangat anemis. Pemeriksaan darah tepi dan sumsum tulang akan memperjelas diagnosis leukemia. Pada anemia aplastik anak sangat anemik, demam timbul karena infeksi sekunder.

Tabel Beberapa kondisi klinis yang mirip dengan infeksi dengue pada fase demam

<i>Flu-like syndrome</i>	Influenza, campak, cikungunya, penyakit HIV serokonversi
Penyakit dengan ruam	Campak, demam skarlet, rubella, infeksi meningokokus, cikungunya, reaksi obat
Penyakit diare	Rotavirus, infeksi enterik
Manifestasi neurologis	Meningo/ensefalitis Kejang demam
<i>HIV-Human Immunodeficiency Virus</i>	

Tabel Kondisi klinis yang mirip dengan infeksi dengue fase kritis

Infeksi	Gastroenteritis akut, leptospirosis, malaria, demam typhoid, hepatitis virus, HIV Akut
Penyakit maligna	Leukemia akut dan penyakit maligna lainnya
Kondisi lain-lain	Appendisitis akut, akut abdomen, kolesistitis akut, perforasi viskus, ketoasidosis diabetikum, asidosis laktat, leukopenia dan trombositopenia, gangguan trombosit, gagal ginjal, distress pernapasan (pernapasan Kussmaul), lupus eritematosus sistemik

Tujuan Belajar 1.2 : Mahasiswa diharapkan mengetahui anamnesis lanjutan pada skenario

A. Anamnesis

1. Keluhan utama : demam
2. Riwayat penyakit sekarang dengan metode OLDCART yaitu :
 - a) onset demam
 - b) durasi demam (terus menerus/hilang timbul)
 - c) karakter demam
 - d) faktor memperberat/meringankan demam
 - e) apakah ada waktu-waktu tertentu terjadinya demam
3. Keluhan tambahan seperti mual, muntah, perdarahan spontan (petekie, ekimosis atau purpura, perdarahan selaput lendir mukosa seperti epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan/atau melena, tempat suntikan atau tempat lainnya), sakit kepala, nyeri retroorbital, nyeri uluhati, myalgia, atralgia, mata kekuningan, BAK seperti teh, jumlah BAK berkurang atau tidak ada sama sekali.
4. Riwayat penyakit terdahulu (dengan gejala yang sama)
5. Riwayat pengobatan (minum obat, terapi alternatif)
6. Riwayat penyakit keluarga (orang serumah atau lingkungan sekitar (tempat kerja, tetangga) memiliki keluhan sama)
7. Riwayat kebiasaan (merokok, minum alkohol, narkoba, makanan kurang higienis, pergi perjalanan atau tinggal di daerah endemis malaria)

B. Pemeriksaan fisik

1. Keadaan umum dan kesadaran pasien
2. pemeriksaan tanda vital (demam)
3. pemeriksaan konjungtiva dan sclera
4. pemeriksaan rumple leed
5. tanda-tanda dehidrasi (nadi melemah, akral dingin, penurunan kesadaran, CRT >2detik, volume urin menurun)

Tujuan Pembelajaran Fase 2

Tujuan belajar 2.1. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala Demam Berdarah Dengue

Gejala klasik dari demam dengue adalah gejala demam tinggi mendadak, kadang-kadang bifasik (*saddle back fever*), nyeri kepala, nyeri otot, sendi dan tulang belakang, nyeri belakang bola mata, mual, muntah dan timbulnya ruam. Ruam berbentuk makulo-papular yang bisa timbul pada awal penyakit (1-2 hari), kemudian menghilang tanpa bekas dan selanjutnya timbul kembali ruam merah halus pada hari ke-6 dan 7 terutama di daerah kaki, telapak kaki dan tangan disertai halo putih dan terasa gatal (*convescent rash*).

1. Gejala Klinis DBD

Demam akut 2-7 hari, mendadak, terus menerus, biasanya bifasik disertai: manifestasi perdarahan minimal tes torniquet yang positif (perdarahan spontan dapat berupa: petekie, ekimosis atau purpura, perdarahan selaput lendir mukosa seperti epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan/atau melena, tempat suntikan atau tempat lainnya). Gejala Lain yaitu sakit kepala, nyeri retroorbital, nyeri uluhati, myalgia, aralgia.

2. Gejala Klinis DSS (*Dengue Shock Syndrome*)

Mencakup semua kriteria DBD di atas disertai adanya tanda-tanda gangguan sirkulasi:

- a) Nadi yang kecil, cepat sampai tidak teraba
- b) Tekanan nadi (selisih tekanan sistolik dan dias-tolik) menyempit < 20 mmHg
- c) Hipotensi sesuai usia (< 5 tahun di bawah 80 mmHg; > 5 tahun di bawah 90 mmHg) sampai tidak terukur.
- d) Akral anggota badan teraba dingin, lembab
- e) Anak tampak gelisah atau tampak mengantuk
- f) Waktu pengisian kapiler (CRT) > 2 detik
- g) Diuresis berkurang (< 1 cc/kgBB/jam)

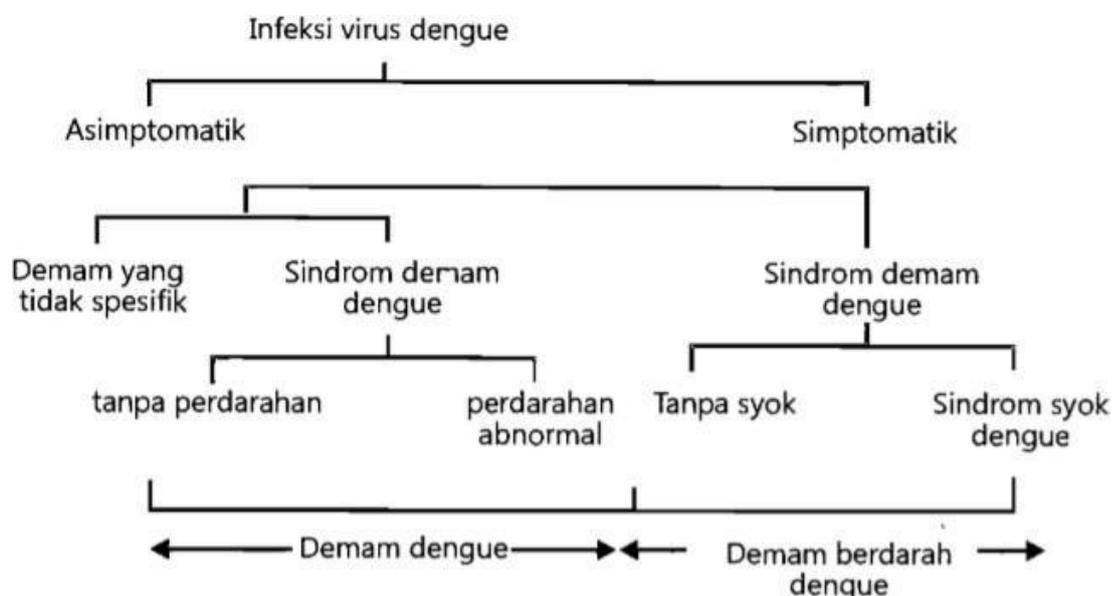
Gejala demam berdarah dengue berdasarkan pedoman WHO tahun 2011 yaitu:

- a) Penderita tersangka infeksi virus dengue (*probable dengue fever*) adalah penderita dengan demam akut disertai dua atau lebih dari keadaan berikut: nyeri kepala, nyeri bola mata (retroorbital), nyeri otot, nyeri sendi atau tulang,

ruamkulit, atau manifestasi perdarahan (termasuk uji tourniquet positif), leukopenia (sesuai usia), dan jumlah trombosit $<150.000/\text{mm}^3$.

- b) Penderita Demam Dengue adalah penderita penyakit dengue (*confirmed*) yang tidak disertai tanda perembesan plasma.
- c) Penderita DBD adalah penderita penyakit dengue (*confirmed*) yang disertai dengan tanda perembesan plasma (salah satu dari hemokonsentrasi, efusi pleura, asites/hipoalbumemia), walaupun tidak disertai dengan tanda perdarahan atau trombositopenia.
- d) Penderita penyakit dengue (*confirmed*) adalah penderita tersangka infeksi virus dengue disertai hasil pemeriksaan antigen nonstruktural-1(NS1) dan atau pemeriksaan serologis imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG) positif. Infeksi primer bila didapatkan hasil IgM positif dan IgG negatif, sedangkan infeksi sekunder bila didapatkan IgG positif dan IgM positif atau negative.

Infeksi virus dengue dapat asimtomatis atau menyebabkan demam yang tidak terdiferensiasi (*viral syndrome*), dengue fever (DF), atau dengue haemorrhagic fever (DHF) termasuk didalam *dengue shock syndrome* (DSS).



Gambar 1 Manifestasi infeksi virus dengue (IPD, PAPDI, 2016)

Tujuan Belajar 2.2. Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme Demam Berdarah Dengue

Proses imunopatologis dipercaya menjadi penyebab terjadinya demam dengue. Respon imun yang berperan adalah:

1. Respon Imun Humoral

Dengan pembentukan antibodi yang berperan dalam proses netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi oleh sistem komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Hipotesis *Antibody Dependent Enhancement* (ADE) oleh Halsted, teori ini menyampaikan adanya reaksi silang dan subnetralisasi antibodi dalam mengikat heterolog DEN-V memfasilitasi masuknya virus melalui Fc receptor pada sel target seperti monosit, makrofag, dan sel dendrit. Mekanisme ADE memungkinkan virus menghindari sistem imun dan terapi antiviral. ADE juga menyebabkan adanya ketidakseimbangan respon inflamasi dan non-inflamasi yang akan menginduksi adanya patologi pada endotel.

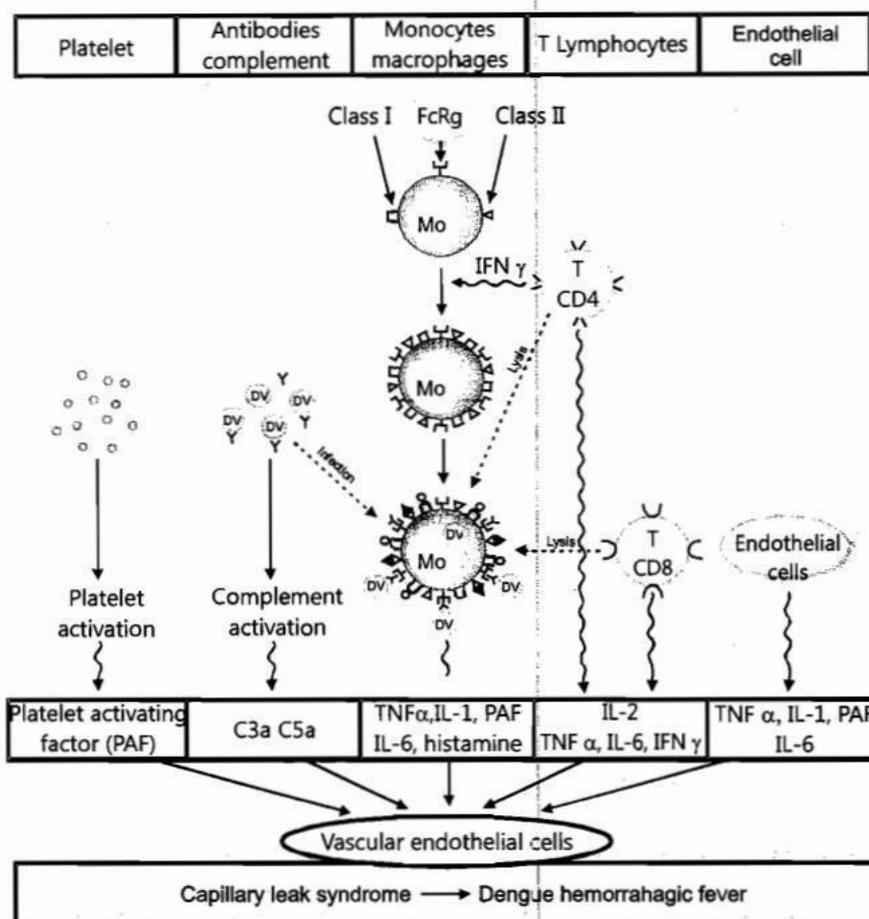
2. Limfosit T

Baik pada limfosit T helper (CD4) maupun sel T-sitotoksik (CD8) berperan dalam imunitas seluler. Diferensiasi limfosit T menjadi T Helper1 menginduksi produksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10.

3. Monosit dan Makrofag

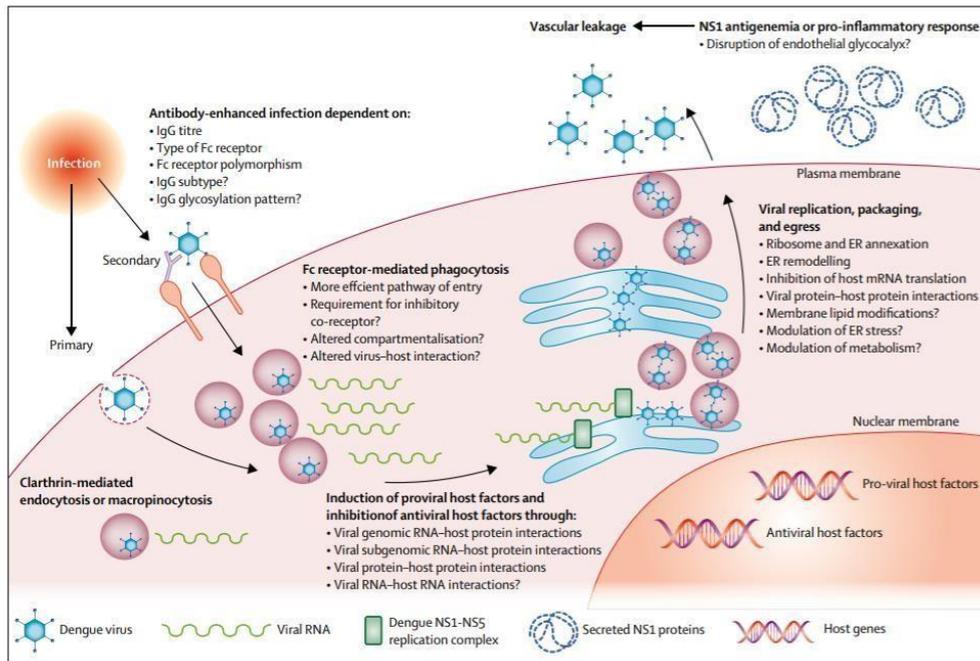
Berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi antibodi yang meningkatkan replikasi virus dan produksi sitokin oleh makrofag. Interferon gamma akan mengaktifasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF α , IL-1, PAF(platelet activating factor), IL-6 dan histamin.

4. Aktivasi Komplemen Oleh Kompleks Imun Menyebabkan Terbentuknya C3a dan C5a



Gambar 2 Mekanisme imunopatologis demam dengue (IPD, PAPDI, 2014)

Teori *secondary heterologous infection* oleh Halsted (1973) menyatakan bila DBD terjadi pada seseorang yang pernah terinfeksi DBD dengan tipe yang berbeda dapat menyebabkan adanya amnestik antibodi sehingga konsentrasi kompleks imun akan meningkat. Selama terjadi infeksi primer, virus yang masuk akan melepaskan RNANYA dan berreplikasi dalam sitoplasma. Keberhasilan virus dalam berreplikasi bergantung dari interaksi antara RNA virus dengan protein host. Virus yang tersintesis akan dikeluarkan ke sirkulasi melalui eksositosis.



Gambar 3 Patogenesis Demam Dengue (Annelies Wilder-Smith, 2019)

Terdapat beberapa hipotesis yang diterima saat ini pada bentuk infeksi virus dengue yang berat, yaitu (Cuang-liang K, *et.al.* 2005, Goncalvez AP, Escalante AA, Pujol FH, *et.al.* 2002, Noisakran S, Chuenperng G. 2008, Young PR, Hilditch PA, Cletchly C, *et.al.*2000):

- a) ADE (*Ab-dependent Enhancement*) : Infeksi sekunder oleh virus-virus heterotipik akan menyebabkan tingginya produksi antibodi yang tidak mampu menetralkan virus-virus tersebut, namun terdapat peningkatan pada perlekatan pada sel dendritik yang selanjutnya akan menyebabkan peningkatan replikasi intrasel.
- b) Beban Virus (Viral Load) : Tingginya titer virus tampaknya berkorelasi dengan derajat penyakit, kemungkinan disebabkan oleh lebih beratnya respon imun yang tidak hanya mengenai virus-virus tersebut, namun juga pada jaringan yang bersangkutan yang menyebabkan terjadinya kebocoran plasma dan perdarahan.

Tujuan Belajar 2.3. Mahasiswa mampu menjelaskan pemeriksaan penunjang untuk penegakkan diagnosis demam berdarah dengue

Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis DBD adalah pemeriksaan darah lengkap, urine, serologi dan isolasi virus. Yang signifikan dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap, selain itu untuk mendiagnosis DBD secara definitif dengan isolasi virus, identifikasi virus dan serologis.

1. Darah Lengkap

Pemeriksaan darah lengkap (kadar Hb, nilai hematokrit, jumlah leukosit, hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit). Peningkatan nilai hematokrit yang selalu dijumpai pada DBD merupakan indikator terjadinya perembesan plasma, Selain hemokonsentrasi juga didapatkan trombositopenia, dan leukopenia.

Periksa serial hematokrit dan trombosit (juga leukosit) dengan interval bergantung kepada keadaan klinis pasien. Bisa tiap 12 jam, 6 jam atau setiap 3 jam. Pada awal infeksi, WBC biasanya normal, kemudian terjadi leukopenia terutama netrofil. Limfosit meningkat pada hari ke-3 disertai limfosit plasma biru. Trombositopenia, terjadi antara hari ke-3 hingga hari ke-8.

- a) Mild thrombocytopenia (100 000-150 000/mm³) paling sering terjadi (50% pasien DF sekitar 100 000 cells/mm³)
- b) severe thrombocytopenia (<50 000 cells/mm³) jarang terjadi.
- c) Peningkatan haematokrit (>20% dari hematokrit awal) sebagai tanda dehidrasi akibat demam yang tinggi, muntah dan anoreksia, serta intake yang kurang.

2. Pemeriksaan laboratorium lain dapat dijumpai:

- a) Biokimia darah biasanya normal, namun dapat terjadi peningkatan enzim hepar (SGOT dan SGPT) dan kadar aspartate amino transferase (AST) dapat meningkat.
- b) Hipernatremia dan asidosis metabolik menjadi penanda syok.

Kriteria diagnosis demam berdarah dengue menurut WHO, 2011: Dua gejala klinis disertai dengan adanya trombositopenia dan hemokonsentrasi merupakan kriteria diagnosis DBD.

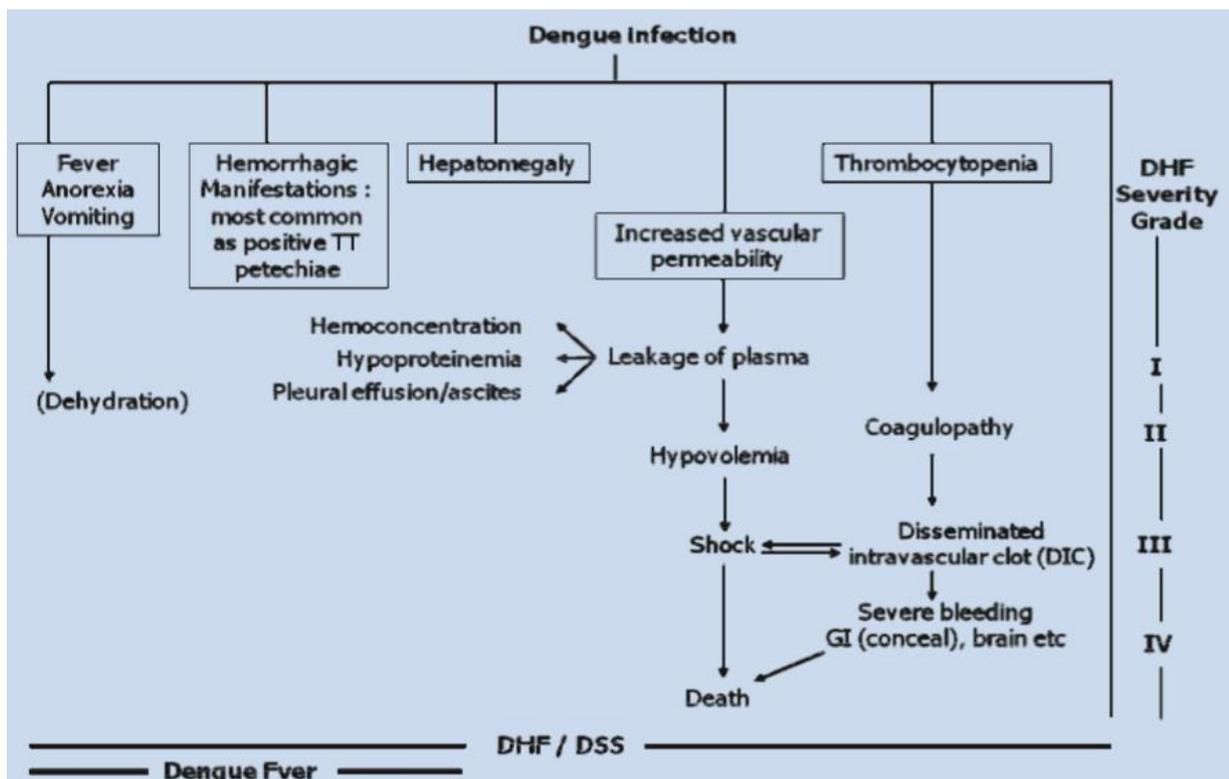
1. Gejala Klinis

- a) Demam tinggi dengan onset akut
- b) Adanya gejala perdarahan, dibuktikan dengan uji torniket positif, petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan melena
- c) Hepatomegali (dijumpai 90%-98%)
- d) Syok, ditandai dengan tachycardia, perfusi yang buruk dengan nadi teraba lemah (pressure 20 mmHg atau lebih rendah), hipotensi (<80 mmHg untuk dewasa dan 80 hingga 90 mmHg untuk anak-anak) dan ditandai dengan akral dingin, dan lemah.

2. Pemeriksaan laboratorium

Trombositopenia (100000/mm³ atau kurang), Hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit ≥20).

Untuk keperluan tatalaksana, maka ditentukan klasifikasi derajat penyakit demam berdarah dalam kategori seperti pada tabel berikut ini:



Gambar 7. Derajat keparahan penyakit DBD (WHO, 2011)

Tabel 1 Kriteria Penyakit DD/DBD (WHO, 2011)

DF/ DHF	Grade	Signs and Symptoms	Laboratory
DF		Fever with two of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Headache. • Retro-orbital pain. • Myalgia. • Arthralgia/bone pain. • Rash. • Haemorrhagic manifestations. • No evidence of plasma leakage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (wbc \leq 5000 cells/mm³). • Thrombocytopenia (Platelet count < 150 000 cells/mm³). • Rising haematocrit (5% – 10%). • No evidence of plasma loss.
DHF	I	Fever and haemorrhagic manifestation (positive tourniquet test) and evidence of plasma leakage	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%
DHF	II	As in Grade I plus spontaneous bleeding.	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.
DHF#	III	As in Grade I or II plus circulatory failure (weak pulse, narrow pulse pressure (\leq 20 mmHg), hypotension, restlessness).	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.
DHF#	IV	As in Grade III plus profound shock with undetectable BP and pulse	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.

Source: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>

#: DHF III and IV are DSS

Pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis

1. Isolasi virus dengue dari serum, plasma, leukosit, ataupun sediaan otopsi

Tabel 2. Metode isolasi virus dengue (WHO, 2011)

Recommended methods	Confirmation of dengue virus infection
<ul style="list-style-type: none"> • Inoculation of mosquitoes (<i>Aedes aegypti</i>, <i>Ae. albopictus</i>, <i>Toxorhynchites amboinensis</i> and <i>Toxorhynchites splendens</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dengue virus generally replicates to high titres (10^6 to 10^7 MID in an hour to five days).^P • Presence of antigens in head squashes demonstrated by immunofluorescence (IFA) [Riman's test is the gold standard].
<ul style="list-style-type: none"> • Inoculation of insect cell cultures, namely C6/36, a clone of <i>Ae. albopictus</i> cells. • Inoculation of mammalian cultures, namely vero cells, LLCMK2 and BHK21. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presence of antigens in cells demonstrated by immunofluorescence (IFA). Viral titre is done by RT-PCR. • Cytopathic effect and plaque formation in mammalian cells – less efficient.

Source: Vorndam V., Kuno G.. Laboratory diagnosis of dengue virus infection. In: Gubler D.J., Kuno G., Editors. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Wallingford, Oxon: CAB International; 1997. p. 313-34.⁶⁸

2. Deteksi asam nukleat virus

Genom virus dengue terdiri dari ribonucleic acid (RNA). RNA virus dapat dideteksi dengan amplifikasi asam nukleat melalui Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Langkah yang dilakukan untuk deteksi asam nukleat virus yaitu ekstraksi asam nukleat, amplifikasi, dan deteksi produk amplifikasi PCR.

3. Uji Serologis

a) Uji hemaglutinasi inhibisi (Haemagglutination Inhibition Test = HI test)

Di antara uji serologis, uji HI adalah uji serologis yang paling sering dipakai dan digunakan sebagai baku emas pada pemeriksaan serologis. Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam uji HI ini :

- Uji ini sensitif tetapi tidak spesifik, artinya dengan uji serologis ini tidak dapat menunjukkan tipe virus yang menginfeksi.
- Antibodi HI bertahan didalam tubuh sampai lama sekali (48 tahun), maka uji ini baik digunakan pada studi seroepidemiologi.
- Untuk diagnosis pasien, kenaikan titer konvalesen empat kali lipat dari titer serum akut atau konvalesen dianggap sebagai presumptive positif, atau diduga keras positif infeksi dengue yang baru terjadi (Recent dengue infection)

b) Uji Komplement Fiksasi (Complement Fixation test = CF test)

Uji serologi yang jarang digunakan sebagai uji diagnostik secara rutin oleh karena selain cara pemeriksaan agak ruwet, prosedurnya juga memerlukan tenaga periksa yang sudah berpengalaman. Berbeda dengan antibodi HI, antibodi komplemen fiksasi hanya bertahan sampai beberapa tahun saja (2 – 3 tahun).

c) Uji netralisasi (Neutralisasi Tes = NT test)

Merupakan uji serologi yang paling spesifik dan sensitif untuk virus dengue. Biasanya uji netralisasi memakai cara yang disebut Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) yaitu berdasarkan adanya reduksi dari plaque yang terjadi. Saat antibodi netralisasi dideteksi dalam serum hampir bersamaan dengan HI antibodi komplemen tetapi lebih cepat dari antibodi fiksasi dan bertahan lama (48 tahun). Uji netralisasi juga rumit dan memerlukan waktu yang cukup lama sehingga tidak dipakai secara rutin.

d) IgM Elisa (IgM Captured Elisa = Mac Elisa)

Uji Elisa merupakan uji serologi yang sudah tidak asing lagi dan hampir semua penyakit infeksi mengandalkan jenis pemeriksaan ini. Sesuai namanya, uji ini akan mengetahui kandungan IgM dalam serum pasien. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam uji Elisa adalah:

- Pada perjalanan penyakit hari 4 – 5 virus dengue, akan timbul IgM yang diikuti oleh IgG.
- Dengan mendeteksi IgM pada serum pasien, secara cepat dapat ditentukan diagnosis yang tepat.
- Ada kalanya hasil uji terhadap masih negatif, dalam hal ini perlu diulang.
- Apabila hari ke 6 IgM masih negatif, maka dilaporkan sebagai negatif.
- IgM dapat bertahan dalam darah sampai 2 – 3 bulan setelah adanya infeksi. Untuk memeperjelas hasil uji IgM dapat juga dilakukan uji terhadap IgG. Untuk itu uji IgM tidak boleh dipakai sebagai satu – satunya uji diagnostik untuk pengelolaan kasus.
- Uji Elisa mempunyai sensitifitas sedikit dibawah uji HI, dengan kelebihan uji Elisa hanya memerlukan satu serum akut saja dengan spesifitas yang sama dengan uji HI.

e) IgG Elisa

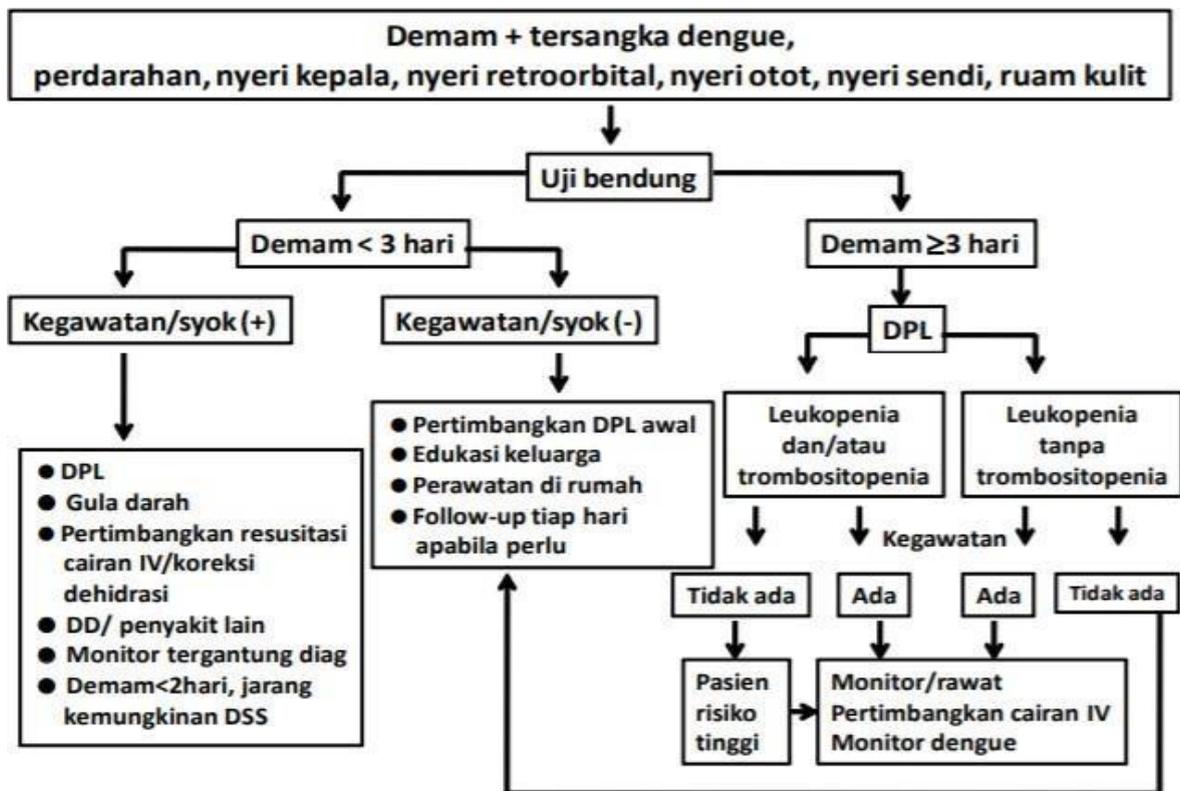
Berbeda hal dengan uji IgM Elisa, uji IgG Elisa sebanding dengan uji HI dan sedikit lebih spesifik. Pada dasarnya, hasil uji serologi ini dibaca dengan melihat kenaikan titer antibodi fase konvalesen terhadap titer antibody fase akut (naik empat kali kelipatan atau lebih).

Tujuan Pembelajaran Fase 3

Tujuan Belajar 3.1 Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana Demam Berdarah Dengue

Tidak ada tatalaksana spesifik untuk demam dengue, prinsip utama adalah tatalaksana suportif. Pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tatalaksana yang paling penting. Untuk penatalaksanaan yang tepat, cepat, praktis dan *cost effective* membagi penatalaksanaan demam dengue dalam 5 protokol, diantaranya yaitu:

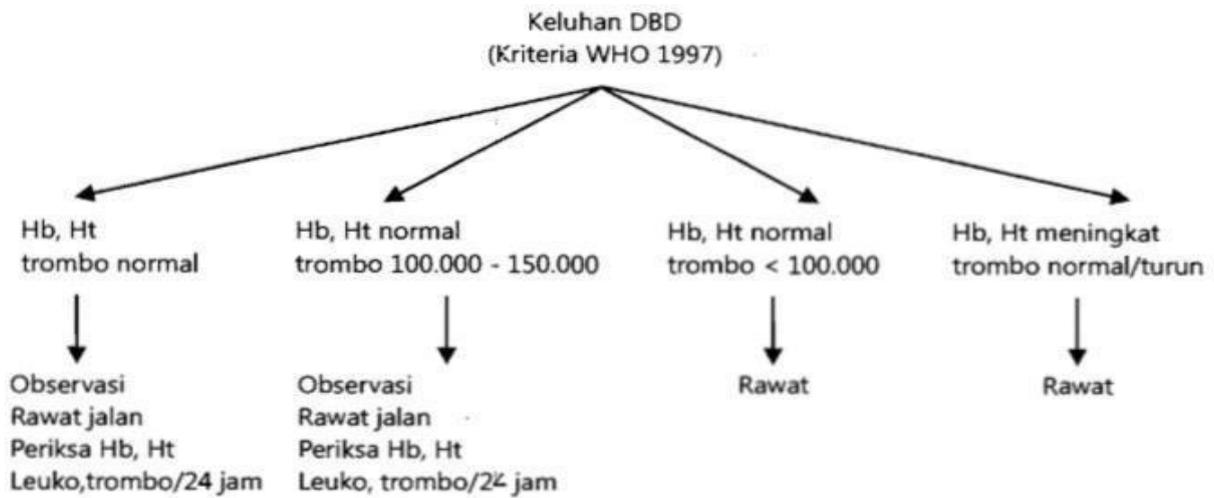
1. Protokol 1: tersangka (probable) DHF dewasa tanpa syok
2. Protokol 2: pemberian cairan pada tersangka (probable) DHF dewasa di ruang rawat
3. Protocol 3: penatalaksanaan DHF dengan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
4. Protocol 4: pendarahan spontan pada DHF dewasa
5. Protocol 5: tatalaksana sindrom syok dengue dewasa



Gambar 4 Alur triage demam berdarah dengue (IPD, PAPDI, 2016)

Protokol 1

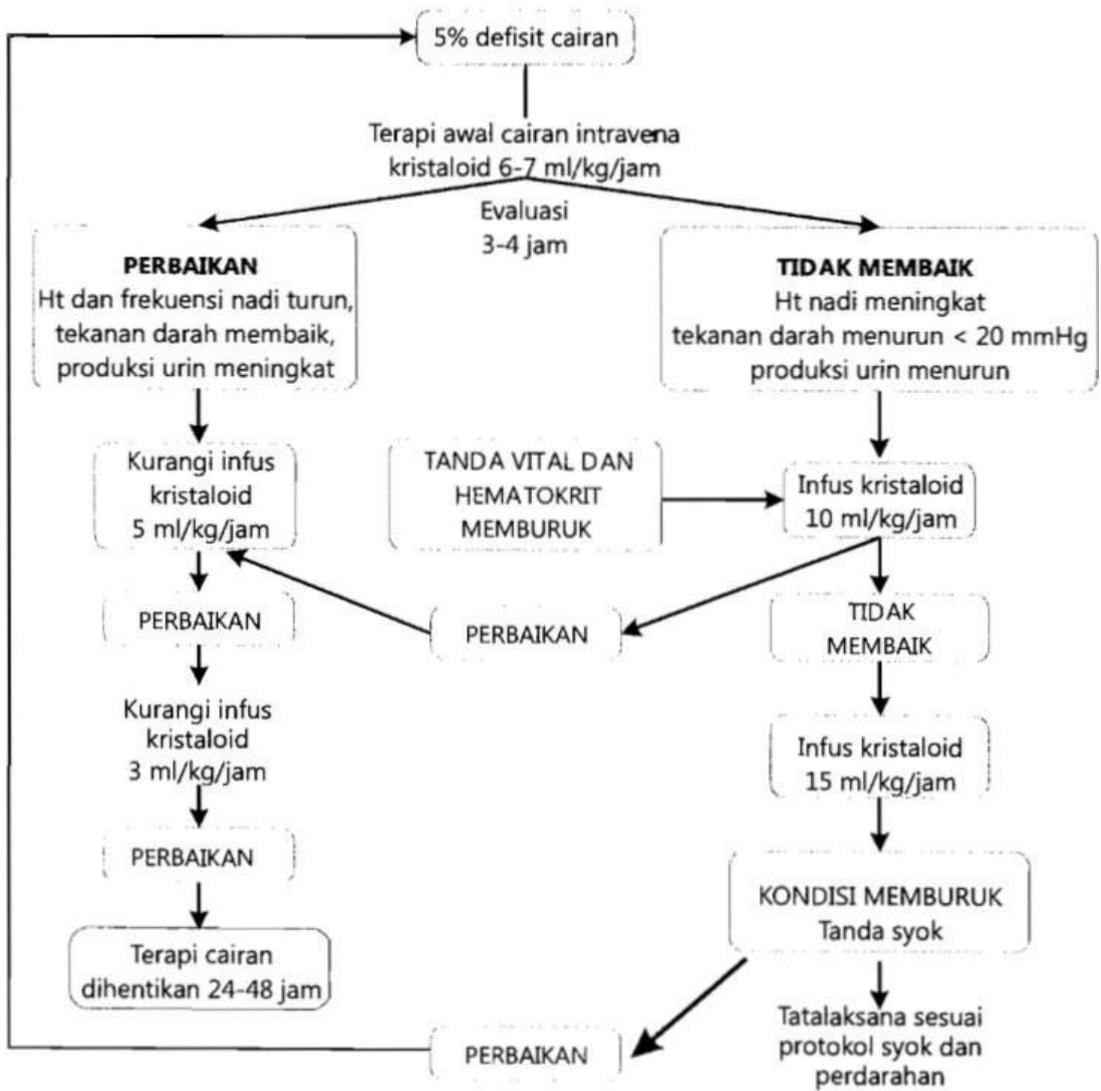
- 1) Ht, Hb, trombosit normal atau trombosit antara 100.000-150.000 pasien dapat dipulangkan namun kembali dalam 24 jam dan dilakukan pemeriksaan ulang Hb, Hmt, dan trombosit
- 2) Hb dan Ht normal tapi trombosit < 100.000 , maka dianjurkan untuk rawat inap



Gambar 5 Observasi dan pemberian cairan suspek DBD dewasa (IPD, PAPDI, 2016)



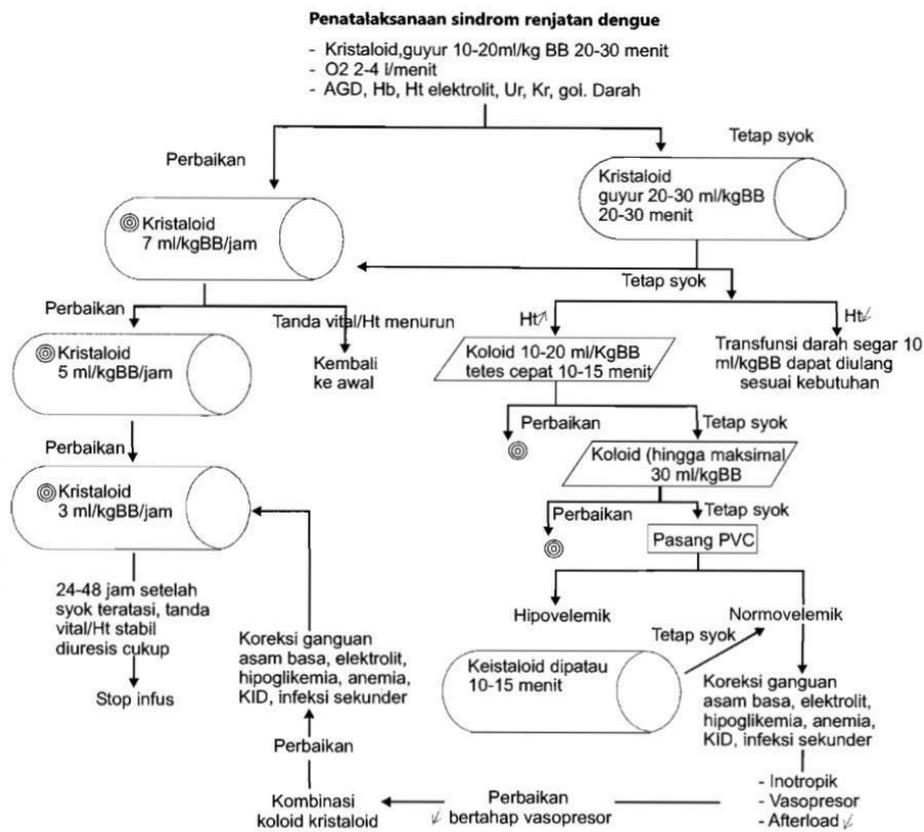
Gambar 6 Pemberian cairan suspek DBD pada pasien dewasa (IPD, PAPDI, 2016)



Gambar 7 Tatalaksana DBD dengan peningkatan hematokrit $\geq 0\%$ (IPD, PAPDI, 2016)



Gambar 8 Penatalaksanaan DBD dengan perdarahan spontan pada pasien dewasa (PAPDI, 2016)



Gambar 9 Tatalaksana sindrom syok dengue dewasa (PAPDI, 2016)

Kriteria memulangkan penderita rawat inap

Kriteria berikut harus dipenuhi sebelum penderita DBD/SSD dipulangkan:

- a) Bebas demam minimal 24 jam tanpa menggunakan obat antipiretik;
- b) Nafsu makan membaik;
- c) Perbaikan klinis yang nyata;
- d) Diuresis yang adekuat;
- e) Hematokrit stabil;
- f) Telah melewati masa paling tidak 2 hari setelah syok;
- g) Tidak ada gangguan pernafasan akibat efusi pleura atau asites; dan
- h) Jumlah trombosit lebih dari 50.000 per mm³.

Tujuan Belajar 3.2 Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan kriteria rujukan Demam Berdarah Dengue

1. Ensefalopati Dengue

Pada umumnya ensefalopati terjadi sebagai komplikasi syok yang berkepanjangan dengan perdarahan, tetapi dapat juga terjadi pada DBD yang tidak disertai syok. Gangguan metabolik seperti hipoksemia, hiponatremia, atau perdarahan, dapat menjadi penyebab ensefalopati. Melihat ensefalopati DBD bersifat sementara, kemungkinan dapat juga disebabkan oleh trombosis pembuluh darah otak sementara sebagai akibat dari koagulasi intravaskuler yang menyeluruh. Dilaporkan bahwa virus dengue dapat menembus sawar darah otak. Dikatakan juga bahwa keadaan ensefalopati berhubungan dengan kegagalan hati akut.

Pada ensefalopati dengue, kesadaran pasien menurun menjadi apatis atau somnolen, dapat disertai atau tidak kejang dan dapat terjadi pada DBD / SSD. Apabila pada pasien syok dijumpai penurunan kesadaran, maka untuk memastikan adanya ensefalopati, syok harus diatasi terlebih dahulu. Apabila syok telah teratasi maka perlu dinilai kembali kesadarannya. Pungsi lumbal dikerjakan bila kesadarannya telah teratasi dan kesadaran tetap menurun (hati-hati bila jumlah trombosit <50.000/ μ l). Pada ensefalopati dengue dijumpai peningkatan kadar transaminase (SGOT/SGPT), PT dan PTT memanjang, kadar gula darah menurun, alkalosis pada analisa gas darah, dan hiponatremia (Bila mungkin periksa kadar amoniak darah).

2. Kelainan Ginjal

Gagal ginjal akut umumnya terjadi pada fase terminal, sebagai akibat dari syok yang tidak teratasi dengan baik. Dapat dijumpai sindrom uremik hemolitik walaupun jarang.

Untuk mencegah gagal ginjal, maka setelah syok diobati dengan menggantikan volume intravaskuler, penting diperhatikan apakah benar syok telah teratasi dengan baik. Diuresis merupakan parameter yang penting dan mudah dikerjakan, untuk mengetahui apakah syok telah teratasi. Diuresis diusahakan > 1 ml/ Kg BB per jam. Jika syok belum teratasi dengan baik sedangkan volume cairan telah dikurangi, syok berulang dapat terjadi. Pada keadaan syok berat seringkali dijumpai akut tubular nekrosis yang ditandai dengan penurunan jumlah urin output dan peningkatan kadar ureum dan kreatinin.

3. Oedema Paru

Merupakan komplikasi yang mungkin terjadi sebagai akibat dari pemberian cairan yang berlebihan. Pemberian cairan pada hari ketiga sampai kelima sakit sesuai dengan panduan yang diberikan, biasanya tidak akan menyebabkan oedema paru karena perembesan plasma masih terjadi. Tetapi pada saat terjadi reabsorpsi plasma dari ruang ekstrasvaskuler, apabila cairan yang diberikan berlebih (kesalahan terjadi bila hanya melihat penurunan hemoglobin dan hematokrit tanpa memperhatikan hari sakit), pasien akan mengalami distres pernafasan, disertai sembab pada kelopak mata dan ditunjang dengan gambaran oedema paru pada foto rontgen.

Prognosis DHF ditentukan oleh derajat penyakit, cepat tidaknya penanganan diberikan, umur, dan keadaan nutrisi. Prognosis DBD derajat I dan II umumnya baik. DBD derajat III dan IV bila dapat dideteksi secara cepat maka pasien dapat ditolong. Angka kematian pada syok yang tidak terkontrol sekitar 40-50 % tetapi dengan terapi penggantian cairan yang baik bisa menjadi 1-2 %. Prognosis dan perjalanan penyakit DHF pada orang dewasa umumnya lebih ringan daripada anak-anak. Pada kasus-kasus DHF yang disertai komplikasi seperti DIC dan ensefalopati prognosinya buruk.

Kriteria rujukan

Prinsip dalam pemberian terapi pada pasien demam dengue adalah pengawasan cairan, serta pemeriksaan serial darah yang berkelanjutan, karena kegawatan dapat terjadi sewaktu waktu. Berikut adalah guideline pengobatan DB sesuai dengan PMK no 5 tahun 2014, mengenai panduan praktek klinis bagi dokter di faskes primer yang dikombinasikan dengan indikasi rujukan.

Tujuan Belajar 3.3 Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit Demam Berdarah

Dengue

Saat ini belum ada obat khusus (anti virus) untuk pencegahan penyakit ini. Cara yang paling efektif untuk pencegahan adalah memutus rantai penularan, terutama PSN. Demam berdarah dapat dicegah dengan memberantas jentik-jentik nyamuk Demam Berdarah (*Aedes aegypti*) dengan cara melakukan PSN (Pembersihan Sarang Nyamuk). Upaya ini merupakan cara yang terbaik, ampuh, murah, mudah dan dapat dilakukan oleh masyarakat, dengan cara sebagai berikut:

- 1) Bersihkan (kuras) tempat penyimpanan air (seperti : bak mandi / WC, drum, dan lain-lain) sekurang-kurangnya seminggu sekali. Gantilah air di vas kembang, tempat minum burung, perangkap semut dan lain-lain sekurang-kurangnya seminggu sekali.
- 2) Tutuplah rapat-rapat tempat penampungan air, seperti tampayan, drum, dan lain-lain agar nyamuk tidak dapat masuk dan berkembang biak di tempat tersebut.
- 3) Kubur atau buanglah pada tempatnya barang-barang bekas, seperti kaleng bekas, ban bekas, botol-botol pecah, dan lain-lain yang dapat menampung air hujan, agar tidak menjadi tempat berkembang biak nyamuk. Potongan bamboo, tempurung kelapa, dan lain-lain agar dibakar bersama sampah lainnya.
- 4) Tutuplah lubang-lubang pagar pada pagar bambu dengan tanah atau adukan semen.
- 5) Lipatlah pakaian/kain yang bergantung dalam kamar agar nyamuk tidak hinggap di pakaian yang tergantung.
- 6) penampungan air yang tidak mungkin atau sulit dikuras, taburkan bubuk ABATE ke dalam penampungan air tersebut untuk membunuh jentik-jentik nyamuk. Ulangi hal ini setiap 2-3 bulan sekali. Takaran penggunaan bubuk ABATE adalah sebagai berikut: Untuk 10 liter air cukup dengan 1 gram bubuk ABATE. Untuk menakar ABATE digunakan sendok makan. Satu sendok makan peres berisi 10 gram ABATE. Setelah dibubuhkan ABATE maka:
 - Selama 3 bulan bubuk ABATE dalam air tersebut mampu membunuh jentik *Aedes aegypti*
 - Selama 3 bulan bila tempat penampungan air tersebut akan dibersihkan/diganti airnya, hendaknya jangan menyikat bagian dalam dinding tempat penampungan air tersebut

Air yang telah dibubuhi ABATE dengan takaran yang benar, tidak membahayakan dan tetap aman bila air tersebut diminum.

Dengue Vaccine

Dengvaxia adalah satu-satunya vaksin dengue yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* AS dan direkomendasikan untuk penggunaan rutin oleh Komite Penasihat Praktek Imunisasi. Produk ini dibuat oleh Sanofi Pasteur. Vaksin ini mencegah penyakit dengue yang disebabkan oleh empat serotipe virus dengue. Dengvaxia tersedia mulai tahun 2022 untuk digunakan pada anak-anak dan remaja berusia 9-16 tahun yang memiliki infeksi virus dengue sebelumnya yang dikonfirmasi laboratorium dan tinggal di daerah di mana dengue endemik (*occurs frequently or continuously*). Wilayah endemik dengue meliputi wilayah Amerika Serikat Samoa, Puerto Rico, dan Kepulauan Virgin AS, dan negara-negara asosiasi bebas, termasuk Negara- Negara Federasi Mikronesia, Republik Pulau Marshall, dan Republik Palau.

Vaksin ini adalah vaksin *dengue tetravalent, live-attenuated*. Vaksin ini dibuat menggunakan teknologi DNA rekombinant dan menggantikan beberapa urutan genetik dalam genom virus vaksin *yellow fever* dengan urutan homolog dari empat serotipe virus dengue. Vaksin dengue Dengvaxia membutuhkan tiga dosis yang diberikan secara subkutan dan diberikan 6 bulan terpisah untuk perlindungan penuh.

Vaccine Schedule & Dosing

Preparation	Requires mixing of diluent and lyophilized vaccine antigen in single use vials
Dosage	0.5 mL per dose
Route	Subcutaneous injection
Schedule	Three-dose series, given 6 months apart

REFERENSI

1. PAPDI, 2016, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, ed. 6 Jilid 1,2,3, Internal Publishing, Jakarta.
2. Widoyono, Penyakit Tropis, Epidemiologi, Penularan, dan Pencegahannya, Erlangga.
3. Harapan, H., Michie, A., Mudatsir, M., et al, 2019, epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: analysis of five decades data from the National Disease Surveillance, BMC Res Notes 12, 350.
4. Angel RMD, Valle JR-d, 2013, Dengue Vaccines: Strongly Sought but Not a Reality Just Yet, PLoS Pathog 9(10)
5. WHO, Regional Office for South East Asia (2011). Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever: Revised and expanded edition. SEARO Technical Publication Series No. 60. India
6. Surtiastuti. 2007. *Re-emergensi chikungunya: epidemiologi dan peran vektor pada penyebaran penyakit*. Universa Medicina : vol. 52 No. 2
7. Kamath S, Das AK, Parikh FS. *Chikungunya*. J. Assoc Physicians India 2006; 54: 725-6
8. Yan, G. Pang, L. Cook, A.R. Ho, H.J. et al. 2018. *Distinguishing Zika and Dengue Viruses through Simple Clinical Assessment*, Singapore. Emerg. Infect Dis. Vol 24(8): 1565-1568.
9. Besari, A.M. Noor, S.S. Lee, Y.Y.2014. *The Deadly Ebola Threat in the Midst of an Overwhelming Dengue in Pandemic*. Malays J. Med. Sci; 21(6): 9-13
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391449/>
11. Fraga TR, Carvalho E, Isaac L, Barbosa AS. 2014. *Leptospira and Leptospirosis*. In: *Molecular Medical Microbiology: Second Edition*. p. 1973-90
12. Widjajanti W. 2019. *Epidemiologi, diagnosis, dan pencegahan Leptospirosis*. J.Health.Epidemiol.Communit.Dis.5(2): 62-68
13. Suppiah, J. Chan S-Y. Ng, M-W. et al. 2017. *Clinical predictors of dengue fever co-infected with leptospirosis among patients admitted for dengue fever – a pilot study*. 24(40).
14. <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0344-x#Tab2>).
15. Spiropoulou, C.F. Srikiatkhachorn, A. 2013. *The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome*. Virulence, 4(6): 525-536.
16. Chin, H.H. Leong, T.S. Chew, L.P. 2017. *May Hegglin Anomaly with R1339X Masquerading as Idiopathic Thrombocytopenic Purpura And Dengue Fever (A Presentation of Family*. Int. J. Hematol Res; 3(1): 168-170.

SKENARIO II **(Demam >7hari)**

Skenario Fase 1

Seorang laki-laki berusia 27 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan demam sejak 2 minggu yang lalu.

Tujuan Belajar Fase 1

1. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding pada scenario
2. Mahasiswa diharapkan mengetahui anamnesis lanjutan pada scenario

Skenario Fase 2

Anamnesis lanjutan didapatkan demam disertai menggigil. Suhu tubuh normal kemudian demam kembali muncul setiap 3 hari sekali. Keluhan disertai nyeri sendi, nyeri kepala, dan mual muntah. Pasien memiliki riwayat perjalanan dari Papua sebelum muncul keluhan demam.

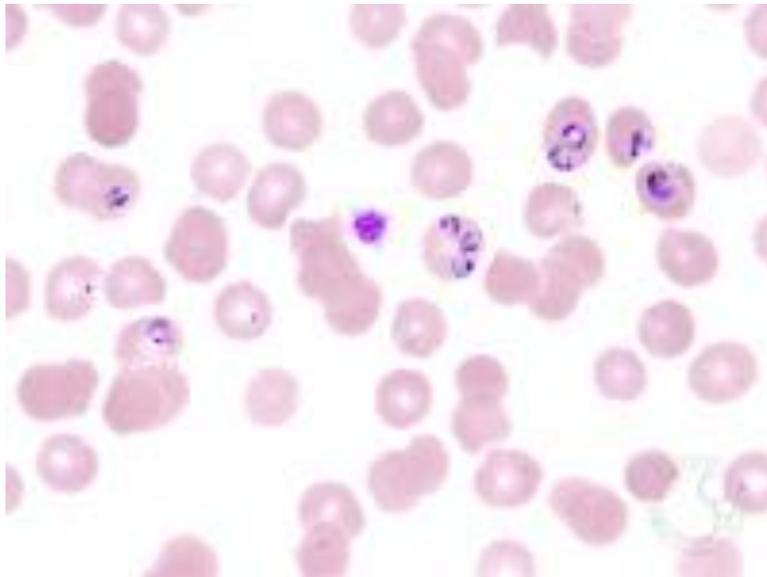
Pemeriksaan tanda vital TD : 130/90 mmHg, N : 100x/menit, RR : 24 x/menit, T : 38⁰C. Pemeriksaan fisik didapatkan Konjungtiva anemis (-/-) sklera ikterik (+/+), hepatosplenomegali (+) schuffner +2.

Tujuan Belajar Fase 2

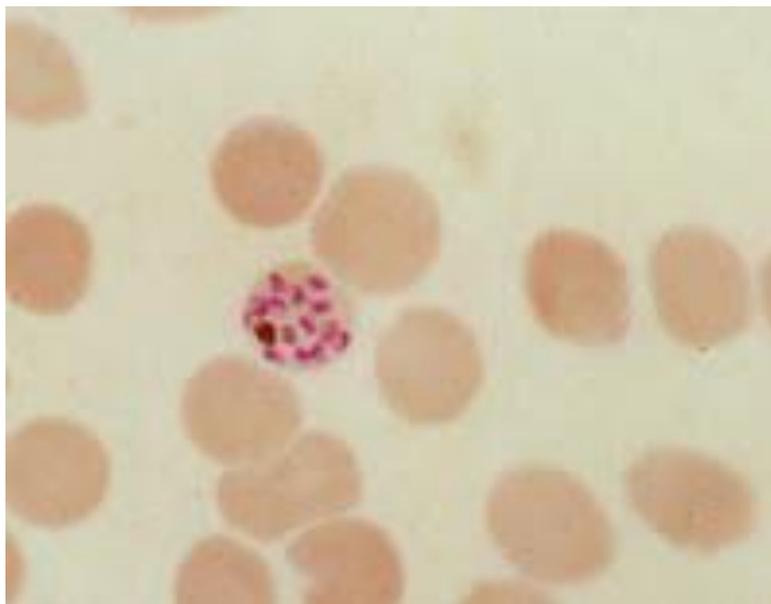
1. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala malaria
2. Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme malaria
3. Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis malaria

Skenario Fase 3

Pemeriksaan apusan darah tipis



Stadium Trophozoit dengan infeksi multiple



Skizon Mature

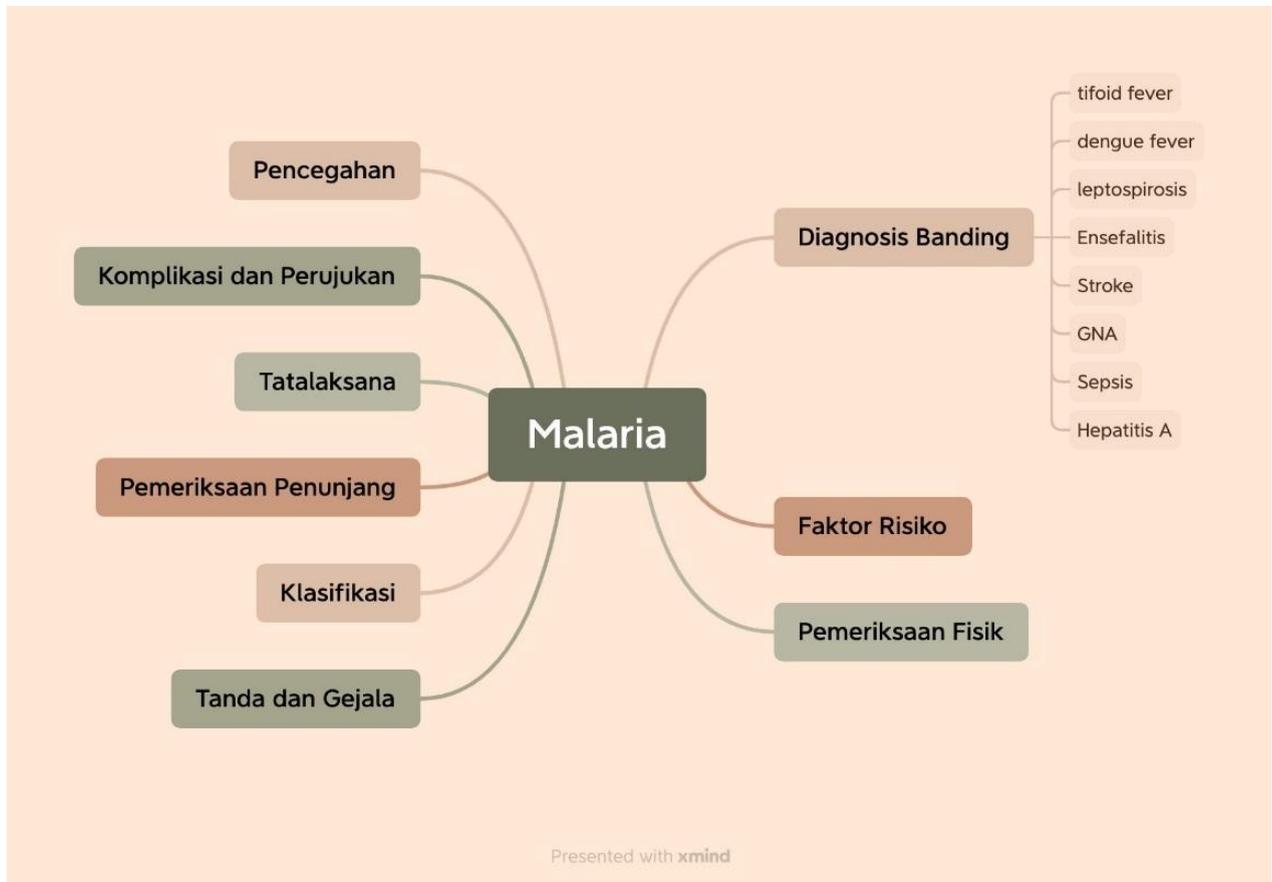


Makrogametosit *Plasmodium falciparum*

Tujuan Belajar Fase 3

1. Mahasiswa mampu menjelaskan faktor risiko malaria
2. Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi malaria
3. Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana malaria
4. Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan malaria
5. Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit malaria

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/ Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1	11	4	6	Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding pada skenario	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
2				Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala malaria	Kognitif	Recall	MCQ	1
3				Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme malaria	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
4				Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis malaria	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
5				Mahasiswa mampu menjelaskan faktor risiko malaria	Kognitif	Recall	MCQ	1
6				Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi malaria	Kognitif	Recall	MCQ	1
7				Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana malaria	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
8				Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan malaria	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
9				Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit malaria	Kognitif	Recall	MCQ	1

PEMBAHASAN

FASE 1

TUJUAN BELAJAR 1.1 Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding pada scenario

Diferensial untuk demam tidak terdiferensiasi sangat luas dan bervariasi berdasarkan lokasi geografis dan usia. Dalam ulasan tahun 2017 tentang demam pada wisatawan yang kembali, 77% memiliki malaria protozoa, 18% memiliki demam enterik bakteri (*Salmonella enterica*, typhi, atau paratyphi), dan 5% memiliki infeksi lain. Pada pasien dengan demam dan mengantuk atau kejang yang signifikan, meningitis viral atau bakteri atau meningoencephalitis harus tetap pada pertimbangan diferensial dan segera dilakukan pemeriksaan pungsi lumbar. Etiologi virus termasuk avian influenza, coronavirus MERS, demam hemoragik (virus Ebola, Demam Lassa, Marburg Demam Hemoragis, Demam berdarah Krimea-Kongo), yellow fever, dengue, Japanese encephalitis, demam Rift Valley, virus hepatitis (A atau B), gastroenteritis virus, dan rabies. Etiologi bakteri meliputi anthrax, tifoid epidemi, ehrlichiosis, leptospirosis, melioidosis, murine (endemik) typhus, spotted fever group rickettsioses, Q fever, dan *Yersinia pestis*. Diagnosis banding penyakit dengan keluhan utama demam dan kulit menguning adalah:

1. Leptospirosis

Demam tinggi, nyeri kepala, myalgia, nyeri perut, mual, muntah, *conjunctival injection* (kemerahan pada konjungtiva bola mata), dan nyeri betis yang mencolok. Pemeriksaan serologi *Microscopic Agglutination Test (MAT)* atau tes serologi positif.

2. Demam Tifoid

Demam lebih dari 7 hari ditambah keluhan sakit kepala, sakit perut (diare, obstipasi), lidah kotor, bradikardi relative, roseola, leukopenia, limfositosis relative, aneosinofilia, uji serologi, dan kultur.

3. Demam Dengue

Demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, disertai keluhan sakit kepala, nyeri tulang, nyeri ulu hati, sering muntah, uji torniquet positif, penurunan jumlah trombosit dan peninggian hemoglobin dan hematokrit pada demam berdarah dengue, tes serologi (antigen dan antibody).

Malaria berat dibedakan dengan penyakit infeksi lain sebagai berikut:

1. Infeksi Otak

Penderita panas dengan riwayat nyeri kepala yang progresif, hilangnya kesadaran, kaku kuduk, kejang, dan gejala neurologis lainnya. Pada penderita dapat dilakukan analisa cairan otak dan imaging otak.

2. Stroke (gangguan serebrovaskuler)

Hilangnya atau terjadi gangguan kesadaran, gejala neurologic lateralisasi (hemiparase atau hemiplegia), tanpa panas, dan ada penyakit yang mendasari (hipertensi, diabetes mellitus, dan lain-lain).

3. Tifoid Ensefalopati

Gejala demam tifoid ditandai dengan penurunan kesadaran dan tan-tanda demam tifoid lainnya (khas adalah adanya gejala abdominal seperti nyeri perut dan diare). Didukung pemeriksaan penunjang sesuai demam tifoid.

4. Hepatitis A

Prodromal hepatitis (demam, mual, nyeri pada hepar, muntah, tidak bisa makan diikuti dengan timbulnya ikterus tanpa panas), mata atau kulit kuning, urin seperti teh. Kadar SGOT dan SGPT meningkat ≥ 5 kali tanpa gejala klinis atau meningkat ≥ 3 kali dengan gejala klinis.

5. Leptospirosis Berat/*Weil's Disease*

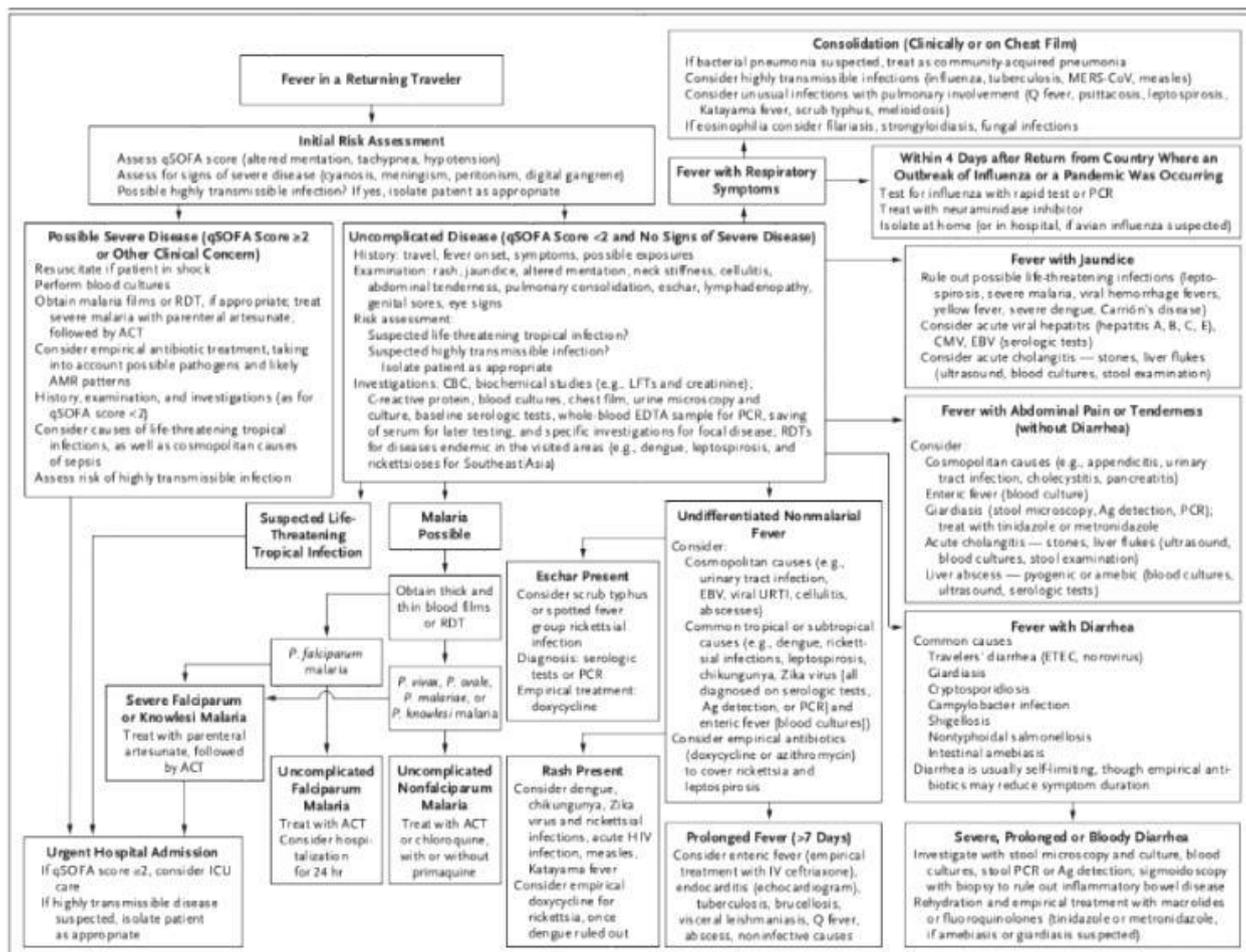
Demam dengan ikterus, nyeri pada betis, nyeri tulang, riwayat pekerjaan yang menunjang adanya transmisi leptospirosis (pembersih selokan, sampah, petani,dll), leukositosis, gagal ginjal. Insidens penyakit ini meningkat biasanya setelah banjir

6. Glomerulonephritis Akut

Gejala gagal ginjal akut, didapatkan tanda infeksi, hasil pemeriksaan darah terhadap malaria negative.

7. Sepsis

Demam dengan fokal infeksi yang jelas, penurunan kesadaran, gangguan sirkulasi, leukositosis dengan granula toksik/pergeseran ke kiri, didukung hasil biakan mikrobiologi.



TUJUAN BELAJAR 1.2 Mahasiswa diharapkan mengetahui anamnesis lanjutan pada scenario

A. Anamnesis

1. Keluhan utama : demam
2. Riwayat penyakit sekarang dengan metode OLDCART yaitu :
 - onset demam
 - durasi demam (terus menerus/hilang timbul)
 - karakter demam (demam disertai menggigil dan berkeringat)
 - faktor memperberat/meringankan demam
 - apakah ada waktu-waktu tertentu terjadinya demam
3. Keluhan tambahan seperti mual, muntah, perdarahan spontan (petekie, ekimosis atau purpura, perdarahan selaput lendir mukosa seperti epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan/atau melena, tempat suntikan atau tempat lainnya), sakit kepala, nyeri retroorbital, nyeri uluhati, myalgia, artralgia, mata kekuningan, BAK seperti the, jumlah BAK berkurang atau tidak ada sama sekali.
4. Riwayat penyakit terdahulu (dengan gejala yang sama)

5. Riwayat pengobatan (minum obat, terapi alternatif)
6. Riwayat penyakit keluarga (orang serumah atau lingkungan sekitar (tempat kerja, tetangga) memiliki keluhan sama).
7. Riwayat kebiasaan (merokok, minum alkohol, narkoba, makanan kurang higienis, pergi perjalanan atau tinggal di daerah endemis malaria)

B. Pemeriksaan fisik :

1. Keadaan umum dan kesadaran pasien
2. pemeriksaan tanda vital (demam, nadi meningkat)
3. pemeriksaan konjungtiva dan sklera (anemis (-), ikterik (+))
4. pemeriksaan organ hepar (hepatomegaly (-))
5. tanda-tanda dehidrasi (nadi melemah, akral dingin, penurunan kesadaran, CRT>2detik, volume urin menurun)

FASE 2

TUJUAN BELAJAR 2.1 Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala malaria

Menurut berat-ringannya gejala malaria dapat dibagi menjadi 2 jenis:

1. Gejala malaria ringan (malaria tanpa komplikasi)

Meskipun disebut malaria ringan, sebenarnya gejala yang dirasakan penderitanya cukup berat. Gejala malaria yang utama yaitu: demam, dan menggigil, juga dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot atau pegal-pegal. Gejala-gejala yang timbul dapat bervariasi tergantung daya tahan tubuh penderita dan gejala spesifik dari mana parasit berasal. Malaria sebagai penyakit infeksi yang disebabkan oleh Plasmodium mempunyai gejala utama yaitu demam. Demam yang terjadi diduga berhubungan dengan proses skizogoni (pecahnya merozoit atau skizon), pengaruh GPI (glycosyl phosphatidylinositol) atau terbentuknya sitokin atau toksin lainnya. Pada beberapa penderita, demam tidak terjadi (misalnya pada daerah hiperendemik) banyak orang dengan parasitemia tanpa gejala. Gambaran karakteristik dari malaria ialah demam periodik, anemia dan splenomegaly. Manifestasi umum malaria adalah sebagai berikut:

a. Masa inkubasi

Masa inkubasi biasanya berlangsung 8 -37 hari tergantung dari spesies parasit (terpendek untuk *P. falciparum* dan terpanjanga untuk *P. malariae*), beratnya infeksi dan pada pengobatan sebelumnya atau pada derajat resistensi hospes. Selain itu juga cara infeksi yang mungkin disebabkan gigitan nyamuk atau secara induksi (misalnya transfuse darah yang mengandung stadium aseksual).

b. Keluhan-keluhan prodromal

Keluhan-keluhan prodromal dapat terjadi sebelum terjadinya demam, berupa: malaise, lesu, sakit kepala, sakit tulang belakang, nyeri pada tulang dan otot, anoreksia, perut tidak enak, diare ringan dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Keluhan prodromal sering terjadi pada *P. vivax* dan *P. ovale*, sedangkan *P. falciparum* dan *P. malariae* keluhan prodromal tidak jelas.

c. Gejala-gejala umum

Gejala-gejala klasik umum yaitu terjadinya trias malaria (*malaria proxym*) secara berurutan yang disebut trias malaria, yaitu :

➤ Stadium dingin (*cold stage*)

Stadium ini berlangsung ± 15 menit sampai dengan 1 jam. Dimulai dengan menggigil dan perasaan sangat dingin, gigi gemeretak, nadi cepat tetapi lemah, bibir dan jari-jari pucat kebiru-biruan (sianotik), kulit kering dan terkadang disertai muntah.

➤ Stadium demam (*hot stage*)

Stadium ini berlangsung $\pm 2 - 4$ jam. Penderita merasa kepanasan. Muka merah, kulit kering, sakit kepala dan sering kali muntah. Nadi menjadi kuat kembali, merasa sangat haus dan suhu tubuh dapat meningkat hingga 41°C atau lebih. Pada anak-anak, suhu tubuh yang sangat tinggi dapat menimbulkan kejang-kejang.

➤ Stadium berkeringat (*sweating stage*)

Stadium ini berlangsung \pm 2 – 4 jam. Penderita berkeringat sangat banyak. Suhu tubuh kembali turun, kadang-kadang sampai di bawah normal. Setelah itu biasanya penderita beristirahat hingga tertidur. Setelah bangun tidur penderita merasa lemah tetapi tidak ada gejala lain sehingga dapat kembali melakukan kegiatan sehari-hari.

Gejala klasik (trias malaria) berlangsung selama 6 – 10 jam, biasanya dialami oleh penderita yang berasal dari daerah non endemis malaria, penderita yang belum mempunyai kekebalan (immunitas) terhadap malaria atau penderita yang baru pertama kali menderita malaria. Di daerah endemik malaria dimana penderita telah mempunyai kekebalan (imunitas) terhadap malaria, gejala klasik timbul tidak berurutan, bahkan tidak selalu ada, dan seringkali bervariasi tergantung spesies parasit dan imunitas penderita. Di daerah yang mempunyai tingkat penularan sangat tinggi (hiperendemik) seringkali penderita tidak mengalami demam, tetapi dapat muncul gejala lain, misalnya: diare dan pegal-pegal. Hal ini disebut sebagai gejala malaria yang bersifat lokal spesifik.

Gejala klasik (trias malaria) lebih sering dialami penderita malaria vivax, sedangkan pada malaria falciparum, gejala menggigil dapat berlangsung berat atau malah tidak ada. Diantara 2 periode demam terdapat periode tidak demam yang berlangsung selama 12 jam pada malaria falciparum, 36 jam pada malaria vivax dan ovale, dan 60 jam pada malaria malariae.

2. Gejala malaria berat (malaria dengan komplikasi)

Penderita dikatakan menderita malaria berat bila di dalam darahnya ditemukan parasit malaria melalui pemeriksaan laboratorium Sediaan Darah Tepi atau *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dan disertai memiliki satu atau beberapa gejala/komplikasi berikut ini:

- a. Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat (mulai dari koma sampai penurunan kesadaran lebih ringan dengan manifestasi seperti: mengigau, bicara salah, tidur terus, diam saja, tingkah laku berubah).
- b. Keadaan umum yang sangat lemah (tidak bisa duduk/berdiri).
- c. Kejang-kejang

- d. Panas sangat tinggi
- e. Mata atau tubuh kuning
- f. Tanda-tanda dehidrasi (mata cekung, turgor dan elastisitas kulit berkurang, bibir kering, produksi air seni berkurang)
- g. Perdarahan hidung, gusi atau saluran pencernaan
- h. Nafas cepat atau sesak nafas
- i. Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum
- j. Warna air seni seperti teh tua dan dapat sampai kehitaman
- k. Jumlah air seni kurang sampai tidak ada air seni
- l. Telapak tangan sangat pucat (anemia dengan kadar Hb kurang dari 5 g%)

TUJUAN BELAJAR 2.2 Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme malaria

Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Patogenesis lebih ditekankan pada terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah daripada koagulasi intravaskuler. Oleh karena skizogoni menyebabkan kerusakan eritrosit maka akan terjadi anemia. Beratnya anemia tidak sebanding dengan parasitemia menunjukkan adanya kelainan eritrosit selain yang mengandung parasit. Hal ini diduga akibat adanya toksin malaria yang menyebabkan gangguan fungsi eritrosit dan sebagian eritrosit pecah melalui limpa sehingga parasit keluar. Faktor lain yang menyebabkan terjadinya anemia mungkin karena terbentuknya antibodi terhadap eritrosit. Limpa mengalami pembesaran dan pembendungan serta pigmentasi sehingga mudah pecah. Dalam limpa dijumpai banyak parasit dalam makrofag dan sering terjadi fagositosis dari eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. Pada malaria kronis terjadi hiperplasia dari retikulosit disertai peningkatan makrofag.

Pada malaria berat mekanisme patogenesisnya berkaitan dengan invasi merozoit ke dalam eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit mengalami perubahan struktur dan biomolekular sel untuk mempertahankan kehidupan parasit. Perubahan tersebut meliputi mekanisme, diantaranya transport membran sel, sitoadherensi, sekuestrasi dan resetting. Sitoadherensi merupakan peristiwa perlekatan eritrosit yang telah terinfeksi *P.falciparum* pada reseptor di bagian endotelium venule dan kapiler. Selain itu eritrosit juga dapat melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi sehingga terbentuk roset. Resetting adalah suatu fenomena perlekatan antara sebuah

eritrosit yang mengandung merozoit matang yang diselubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit, sehingga berbentuk seperti bunga. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya resetting adalah golongan darah dimana terdapatnya antigen golongan darah A dan B yang bertindak sebagai reseptor pada permukaan eritrosit yang tidak terinfeksi.

1. Demam

Akibat ruptur eritrosit → merozoit dilepas ke sirkulasi Pelepasan merozoit pada tempat dimana sirkulasi melambat mempermudah infasi sel darah yang berdekatan, sehingga parasitemia falsiparum mungkin lebih besar daripada parasitemia spesies lain, dimana robekan skizon terjadi pada sirkulasi yang aktif. Sedangkan plasmodium falsiparum menginvasi semua eritrosit tanpa memandang umur, plasmodium vivax menyerang terutama retikulosit, dan plasmodium malariae menginvasi sel darah merah matang, sifat-sifat ini yang cenderung membatasi parasitemia dari dua bentuk terakhir diatas sampai kurang dari 20.000 sel darah merah /mm³. Infeksi falsiparum pada anak non imun dapat mencapai kepadatan hingga 500.000 parasit/mm³.

2. Anemia

Akibat hemolisis, sekuestrasi eritrosit di limpa dan organ lain, dan depresi sumsum tulang. Hemolisis sering menyebabkan kenaikan dalam billirubin serum, dan pada malaria falsiparum ia dapat cukup kuat untuk mengakibatkan hemoglobinuria (blackwater fever). Perubahan autoantigen yang dihasilkan dalam sel darah merah oleh parasit mungkin turut menyebabkan hemolisis, perubahan-perubahan ini dan peningkatan fragilitas osmotik terjadi pada semua eritrosit, apakah terinfeksi apa tidak. Hemolisis dapat juga diinduksi oleh kuinin atau primakuin pada orang-orang dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase herediter⁹. Pigmen yang keluar kedalam sirkulasi pada penghancuran sel darah merah berakumulasi dalam sel retikuloendotelial limfa, dimana folikelnya menjadi hiperplastik dan kadang-kadang nekrotik, dalam sel kupffer hati dan dalam sumsum tulang, otak, dan organ lain. Pengendapan pigmen dan hemosiderin yang cukup mengakibatkan warna abu-abu kebiruan pada organ.

3. Kejadian immunopatologi

Aktivasi poliklonal → hipergamaglobulinemia, pembentukan kompleks imun, depresi imun, pelepasan sitokin seperti TNF- α . Bentuk imunitas terhadap malaria dapat dibedakan:

a. Imunitas alamiah non imunologis

Berupa kelainan-kelainan genetic polimorfisme yang dikaitkan dengan resistensi terhadap malaria, misalnya: Hb S, Hb C, Hb E, thallasemin alfa-beta, defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenase, golongan darah duffy negative kebal terhadap infeksi plasmodium vivax, individu dengan HLA-Bw 53 lebih rentan terhadap malaria dan melindungi terhadap malaria berat.

b. Imunitas didapat non spesifik

Sporozoit yang masuk kedalam darah segera dihadapi oleh respon imun non spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit, yang menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF, IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, dan IL10, secara langsung menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), membunuh parasit (sitotoksik).

c. Imunitas didapat spesifik.

Merupakan tanggapan system imun terhadap infeksi malaria mempunyai sifat spesies spesifik, strain spesifik, dan stage spesifik.

TUJUAN BELAJAR 2.3 Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis malaria

1. Anamnesis

Keluhan utama dapat meliputi demam, menggigil, dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal. Riwayat berkunjung dan bermalam 1-4 minggu yang lalu ke daerah endemik malaria. Riwayat tinggal di daerah endemik malaria. Riwayat sakit malaria. Riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir. Gejala klinis pada anak dapat tidak jelas. Riwayat mendapat transfusi darah. Selain hal-hal tadi, pada pasien penderita malaria berat, dapat ditemukan keadaan seperti Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat, Keadaan umum yang lemah, Kejang-kejang, Panas sangat tinggi, Mata dan tubuh kuning, Perdarahan hidung, gusi, atau

saluran cerna, Nafas cepat (sesak napas), Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum, Warna air seni seperti the pekat dan dapat sampai kehitaman, Jumlah air seni kurang bahkan sampai tidak ada dan Telapak tangan sangat pucat.

2. Pemeriksaan fisik

a. Malaria Ringan

Demam (pengukuran dengan termometer $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), Konjungtiva atau telapak tangan pucat, Pembesaran limpa (splenomegali), dan Pembesaran hati (hepatomegali).

b. Malaria Berat

Mortalitas: Hampir 100% tanpa pengobatan, Tatalaksana adekuat: 20%, Infeksi oleh *P. falciparum* disertai dengan salah satu atau lebih kelainan yaitu Malaria serebral, Gangguan status mental, Kejang multipel, Koma, Hipoglikemia: gula darah $< 50 \text{ mg/dL}$, Distress pernafasan, Temperatur $> 40^{\circ}\text{C}$, tidak responsif dengan asetaminofen, Hipotensi, Oliguria atau anuria, Anemia dengan nilai hematokrit dengan nilai hematokrit $< 20\%$, kreatinin $< 1,5 \text{ mg/dL}$, Parasitemia $> 5\%$, Bentuk Lanjut (tropozoit lanjut atau schizont) *P. falciparum* pada apusan darah tepi, Hemoglobinuria, Perdarahan spontan, dan Kuning.

3. Pemeriksaan laboratorium

a. Pemeriksaan dengan mikroskop

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di Puskesmas/ lapangan/ rumah sakit untuk menentukan Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif), Spesies dan stadium plasmodium, Kepadatan parasite Untuk penderita tersangka malaria berat perlu memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

- Bila pemeriksaan sediaan darah pertama negatif, perlu diperiksa ulang setiap 6 jam sampai 3 hari berturut-turut.
- Bila hasil pemeriksaan sediaan darah tebal selama 3 hari berturut-turut tidak ditemukan parasit maka diagnosis malaria disingkirkan.

b. Pemeriksaan dengan tes diagnostik cepat (*Rapid Diagnostic Test*)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstick Tes ini

sangat bermanfaat pada unit gawat darurat, pada saat terjadi kejadian luar biasa dan di daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas lab serta untuk survey tertentu. Hal yang penting lainnya adalah penyimpanan RDT ini sebaiknya dalam lemari es tetapi tidak dalam freezer pendingin.

- c. Pemeriksaan penunjang untuk malaria berat:
- d. Pemeriksaan peninjang meliputi; darah rutin, kimia darah lain (gula darah, serum bilirubin, SGOT & SGPT, alkali fosfatase, albumin/globulin, ureum, kreatinin, natrium dan kalium, analisis gas darah, EKG, Foto toraks, Analisis cairan serebrospinalis, Biakan darah dan uji serologi, dan Urinalisis.

FASE 3

TUJUAN BELAJAR 3.1 Mahasiswa mampu menjelaskan faktor risiko malaria

Faktor risiko kejadian malaria di daerah endemik terutama di Purworejo, Jawa Tengah. Regresi logistik menunjukkan bahwa periode tinggal 19-34 tahun (OR=1.612; 95% CI 0.853-3.046), periode tinggal >34 tahun (OR=2.050; 95% IC 1.036-4.060), laki-laki (OR=2.349; 95%CI 1.365-4.043), dan tingkat pendidikan kurang dari sekolah menengah menengah (OR =1.677; 95% KI 0.976-2.882) sebagai faktor risiko yang berkontribusi terhadap insiden malaria di Distrik Purworejo.

TUJUAN BELAJAR 3.2 Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi malaria

Penyebab malaria adalah parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Dikenal 5 (lima) macam spesies, yaitu:

1. *Plasmodium falciparum*

Penyebab malaria tropika. Gejala demam timbul intermiten dan dapat kontinyu. Jenis malaria ini sering menjadi malaria berat yang menyebabkan kematian

2. *Plasmodium vivax*

Penyebab malaria tertiana. Gejala demam berulang dengan interval bebas demam 2 hari. Telah ditemukan juga kasus malaria berat yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*.

3. *Plasmodium ovale*

Penyebab malaria ovale. Manifestasi klinis biasanya bersifat ringan. Pola demam seperti pada malaria vivaks.

4. *Plasmodium malariae*

Penyebab malaria kuartana. Gejala demam berulang dengan interval bebas demam 3 hari.

5. *Plasmodium knowlesi*

Parasit ini belum banyak dilaporkan di Indonesia. Gejala demam menyerupai malaria falsiparum.

Tabel 1. Lama Siklus Ekso-Eritrositik dan Eritrositik Pada Plasmodium

Spesies	Siklus Ekso-Eritrositik (hari)	Siklus Eritrositik (jam)	Jumlah Merozoid Dalam Schizont
<i>P. falciparum</i>	5-4	48	40.000
<i>P. vivax</i>	6-8	48	10.000
<i>P. ovale</i>	9	48	15.000
<i>P. malariae</i>	14-16	72	2.000

Malaria dapat ditularkan melalui dua cara yaitu cara alamiah dan bukan alamiah. Penularan secara alamiah (*natural infection*), melalui gigitan nyamuk anopheles. Penularan bukan alamiah, dapat dibagi menurut cara penularannya, ialah:

- a. Malaria bawaan (kongenital), disebabkan adanya kelainan pada sawar plasenta sehingga tidak ada penghalang infeksi dari ibu kepada bayi yang dikandungnya. Selain melalui plasenta penularan dari ibu dapat terjadi melalui tali pusat.
- b. Penularan secara mekanik terjadi melalui transfusi darah atau jarum suntik. Penularan melalui jarum suntik banyak terjadi pada para pecandu obat bius yang menggunakan jarum suntik yang tidak steril. Infeksi malaria melalui transfusi hanya menghasilkan siklus eritrositer karena tidak melalui sporozoit yang memerlukan siklus hati sehingga dapat diobati dengan mudah.
- c. Penularan secara oral, pernah dibuktikan pada ayam (*Plasmodium gallinarium*), burung dara (*Plasmodium relictum*) dan monyet (*Plasmodium knowlesi*).

TUJUAN BELAJAR 3.3 Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana malaria

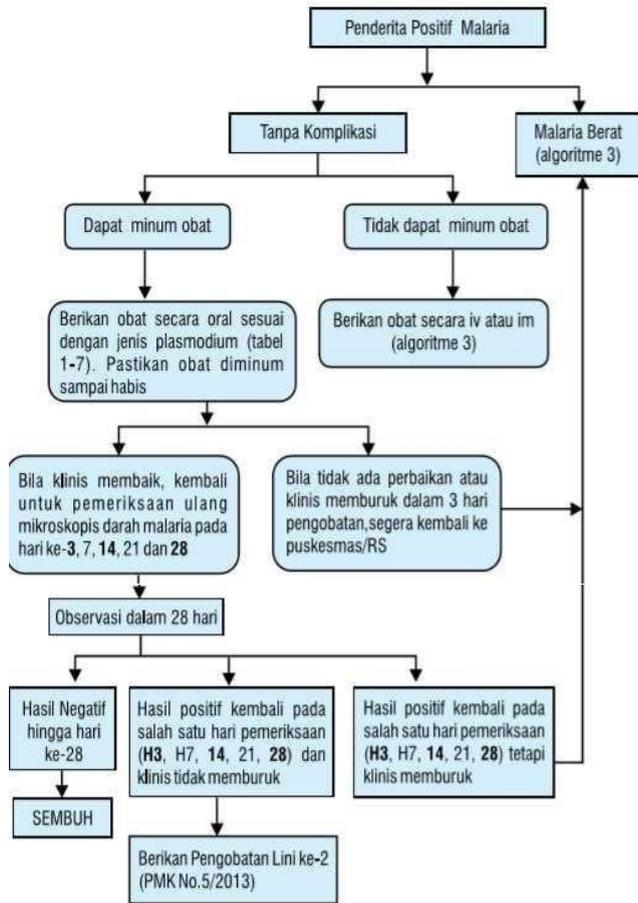
Algoritme 1.

Alur Penemuan Penderita Malaria



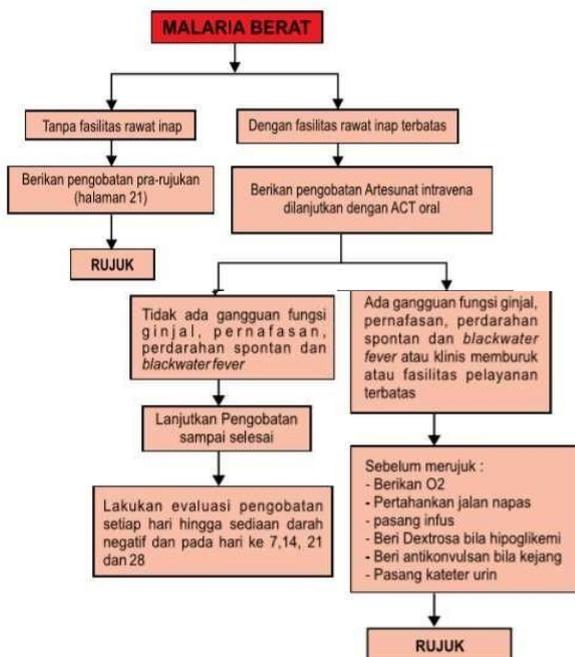
Algoritme 2.

Tatalaksana Penderita Malaria



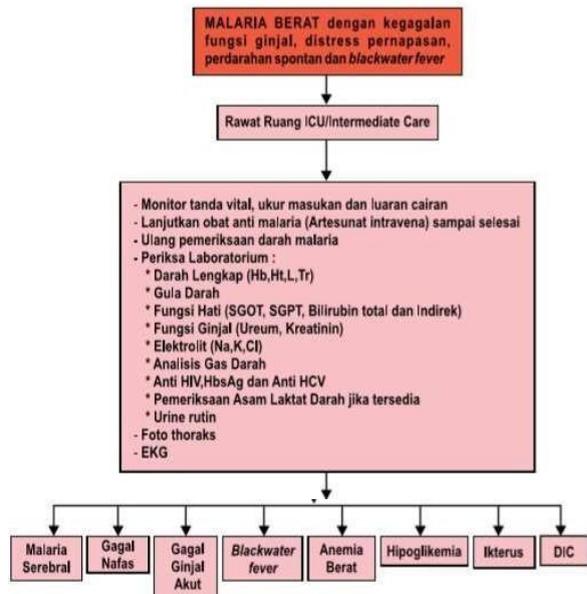
Algoritme 3.

Penatalaksanaan Malaria Berat di Pelayanan Primer dan Sekunder



Algoritme 4.

Penatalaksanaan Malaria Berat di RS Rujukan



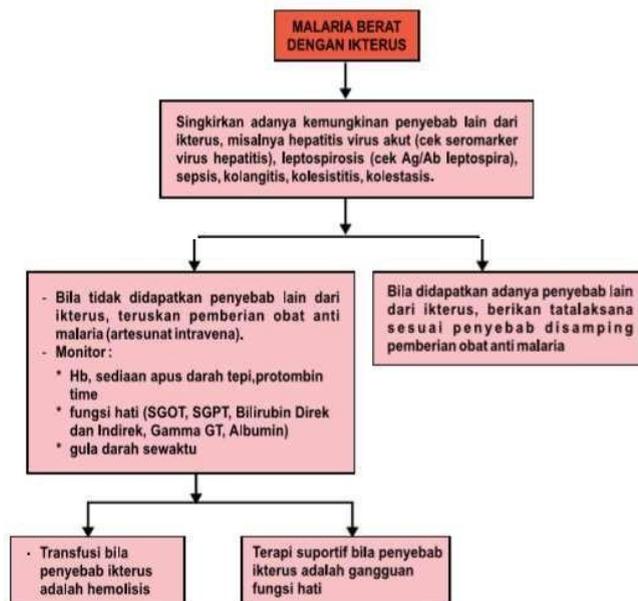
Algoritme 5.
Penatalaksanaan Malaria Serebral



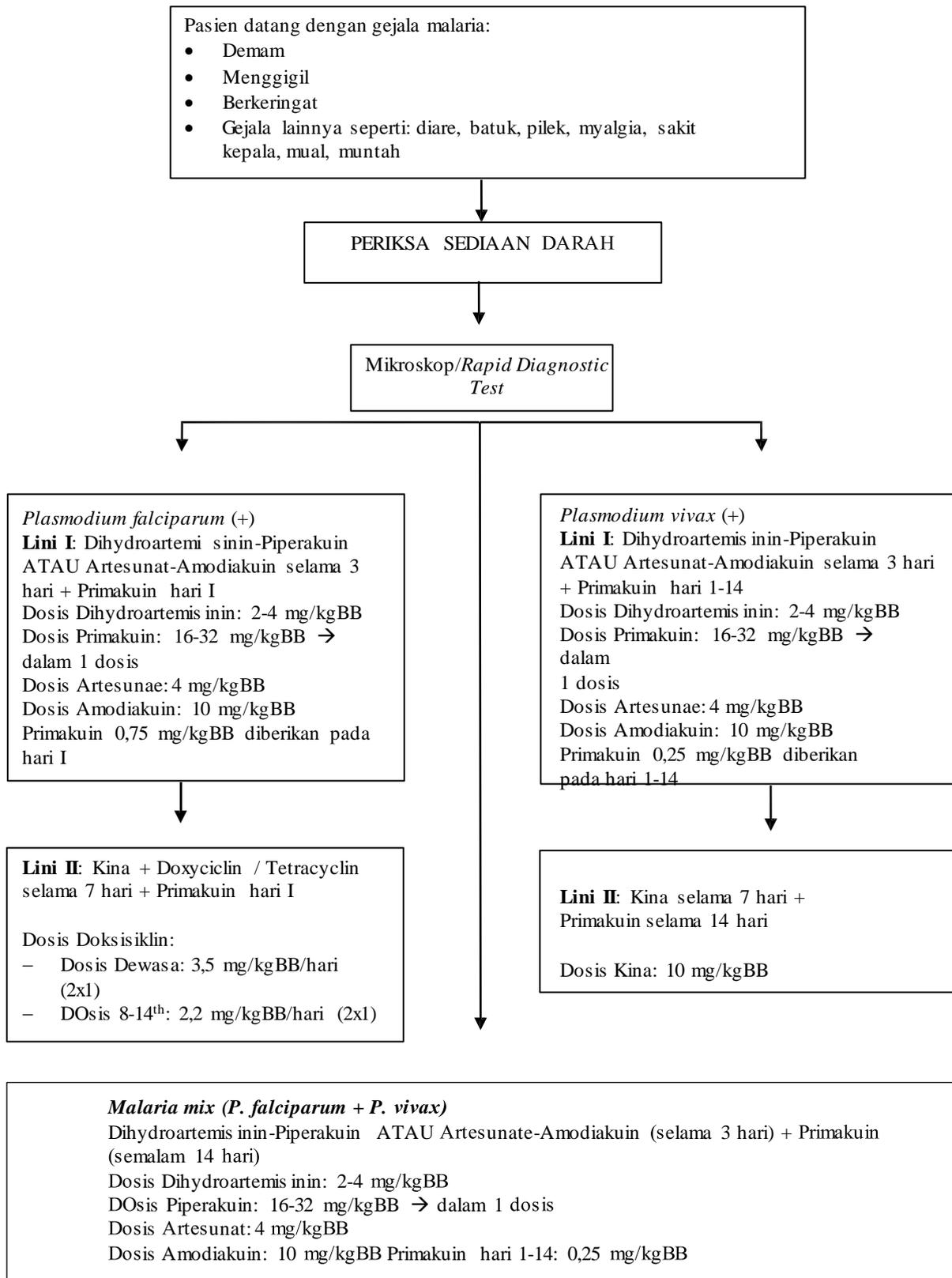
Algoritme 7.
Penatalaksanaan Malaria Berat dengan Gagal Ginjal



Algoritme 8.
Penatalaksanaan Malaria Berat dengan Ikterus



Penatalaksanaan Kasus Malaria Tanpa Komplikasi



Keterangan: Untuk profilaksis gunakan Doxycyclin 1 kapsul/hari, diminum 2 hari sebelum sampai dengan

Pengobatan malaria yang dianjurkan saat ini dengan pemberian ACT. Pemberian kombinasi ini untuk meningkatkan efektifitas dan mencegah resistensi. Malaria tanpa komplikasi diobati dengan pemberian ACT secara oral. Maria berat diobati dengan injeksi Artesunat dilanjutkan dengan ACT oral. Disamping itu diberikan primakuin sebagai gametosidal dan hipnozoidal.

1. Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi

a. Malaria falciparum dan Malaria vivaks

Pengobatan malria falsiparum dan vivaks saat ini menggunakan ACT ditambah primakuin. Dosis ACT untuk malaria falsiparum sama dengan malaria vivaks. Primakuin untuk malaria falsiparum hanya diberikan pada hari pertama saja dengan dosis 0,25 mg/kgBB, sedagkan untuk malria vivaks selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kgBB. Primakuin tidak boleh diberikan pada bayi usia < 6 bulan. Pengobatan malria falsiparum dan malaria vivaks adalah seperti berikut: **Dihidroartemisinin-Piperakuin(DHP) + Primakuin.**

- Pengobatan Malaria falsiparum menurut berat badan dengan DHP dan Primakuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan							
		<4 kg	4-6kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-59 kg	≥60kg
		0-1 bulan	2-5 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
1-3	DHP	½	½	½	1	1½	2	3	4
1	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1

- Pengobatan Malaria vivaks menurut berat badan dengan DHP dan Primakuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan							
		<4 kg	4-6kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-59 kg	≥60kg
		0-1 bulan	2-5 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
1-3	DHP	½	½	½	1	1½	2	3	4
1-14	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1

Catatan: Sebaiknya dosis pemberian DHP berdasarkan berat badan, apabila penimbangan berat badan tidak dapat dilakukan maka pemberian obat dapat berdasarkan kelompok umur.

- Apabila ada ketidaksesuaian antara umur dan berat badan (pada tabel pengobatan), maka dosis yang dipakai adalah berdasarkan berat badan.
- Apabila pasien *P. falciparum* dengan BB > 80kg datang kembali dalam waktu 2 bulan setelah pemberian obat dan pemeriksaan Sediaan Darah masih positif *P. falciparum*, maka diberikan DHP dengan dosis ditingkatkan menjadi 5tablet/hari selama 3 hari.

b. Malaria vivaks yang relaps

Pengobatan kasus malaria vivaks relaps (kambuh) diberikan dengan regimen ACT yang sama tapi dosis Primakuin ditingkatkan menjadi 0,5 mg/kgBB/hari.

c. Malaria ovale

Pengobatan malaria ovale saat ini menggunakan ACT yaitu DHP ditambah dengan Primakuin selama 14 hari. Dosis pemberian obatnya sama dengan untuk malaria vivaks.

d. Malaria malariae

Pengobatan *P.malariae* cukup diberikan ACT 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis sama dengan pengobatan malaria lainnya dan tidak diberikan primakuin.

e. Infeksi campur P. falciparum + P. vivax/P. ovale

Pada penderita dengan infeksi campur diberikan ACT selama 3 hari serta primakuin dengan dosis 0,25 mg/kgBB/hari selama 14 hari.

Tabel 1 Pengobatan infeksi campur P.falcparum P.vivax/P.ovale dengan DHP +Primakuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan							
		<4 kg	4-6kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-59 kg	≥60kg
		0-1 bulan	2-5 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
1-3	DHP	½	½	½	1	1½	2	3	4
1-14	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1

Catatan:

- Sebaiknya dosis pemberian obat berdasarkan berat badan, apabila penimbangan berat badan tidak dapat dilakukan maka pemberian obat dapat berdasarkan kelompok umur.
- Apabila ada ketidak sesuaian antara umur dan berat badan (pada tabel pengobatan), maka dosis yang dipakai adalah berdasarkan berat badan.
- Untuk anak dengan obesitas gunakan dosis berdasarkan berat badan ideal
- Perimakuin tidak boleh diberikan pada ibu hamil

2. Pengobatan Malaria Pada Ibu Hamil

Pada prinsipnya, pengobatan malaria pada ibu hamil sama dengan pengobatan pada orang dewasa lainnya. Pada ibu hamil tidak diberikan Primakuin.

Tabel 2 Pengobatan Malaria falsiparum dan Malaria vivaks pada Ibu Hamil

UMUR KEHAMILAN	PENGOBATAN
Trimester I-III (0-9 bulan)	ACT tablet selama 3 hari

Semua obat anti malaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong karena bersifat iritasi lambung. Oleh sebab itu, penderita harus makan terlebih dahulu setiap akan minum obat anti malari.

a. **Pengobatan Malaria falciparum pada ibu hamil**

Umur Kehamilan	Pengobatan
Trimester I (0-3 bulan)	Kina tablet + Clindamycin selama 7 hari
Trimester II (4-6 bulan)	ACT tablet selama 3 hari
Trimester III (7-9 bulan)	ACT tablet selama 3 hari

b. **Pengobatan Malaria vivaks pada ibu hamil**

Umur Kehamilan	Pengobatan
Trimester I (0-3 bulan)	Kina tablet selama 7 hari
Trimester II (4-6 bulan)	ACT tablet selama 3 hari
Trimester III (7-9 bulan)	ACT tablet selama 3 hari

3. Pengobatan Malaria Berat

Semua penderita malaria berat **harus** ditangani di Rumah Sakit (RS) atau puskesmas perawatan. Bila fasilitas maupun tenaga kurang memadai, misalnya jika dibutuhkan fasilitas dialysis, maka penderita **harus** dirujuk ke RS dengan fasilitas yang lengkap. Prognosis malaria berat tergantung kecepatan dan ketepatan diagnosis pengobatan.

a. Pengobatan malaria berat di Puskesmas/Klinik non-Perawatan

Jika puskesmas/klinik tidak memiliki fasilitas rawat inap, pasien malaria berat harus langsung dirujuk ke fasilitas yang lebih lengkap. Sebelum dirujuk, berikan **artesunate intramuscular** (dosis 2,4 mg/kgBB).

b. Pengobatan malaria berat di Puskesmas/Klinik Perawatan/Rumah Sakit

Artesunat intravena merupakan pilihan utama. Jika tidak tersedia dapat diberikan kina drip.

➤ **Kemasan dan Cara Pemberian Artesunat** : Artesunat parenteral tersedia dalam *vial* yang berisi 60 mg serbuk kering asam artesunik dan pelarut dalam ampul yang berisi natrium bikarbonat 5%. Keduanya dicampur untuk membuat 1ml larutan sodium artesunate. Kemudian diencerkan dengan Dextrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 5ml sehingga didapat konsentrasi 60 mg/6ml (10mg/ml). obat diberikan secara bolus perlahan-lahan. Artesunate diberikan dengan dosis 2,4 mg/kgBB intravena sebanyak 3 kali jam ke 0,12,24. Selanjutnya diberikan 2,4 mg/kgBB intravena setiap 24 jam sehari sampai penderita mampu minum obat.

Contoh perhitungan dosis: Penderita dengan BB = 50 kg. Dosis yang diperlukan: $2,4 \text{ mg} \times 50 = 120 \text{ mg}$. Penderita tersebut membutuhkan 2 *vial* artesunate perkali pemberian. Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan dengan regimen DHP atau ACT lainnya (3 hari) + primakuin (sesuai dengan jenis plasmodiumnya).

➤ **Kemasan dan Cara Pemberian Kina Drip**

Kina drip bukan merupakan obat pilihan utama untuk malaria berat. Obat ini diberikan pada daerah yang tidak tersedia artesunate intramuscular/intravena. Obat ini dikemas dalam bentuk ampul kina dihidroklorida 25%. Satu ampul berisi 500 mg/2ml.

Pemberian kina pada dewasa:

- ✓ *Loading dose*: 20 mg garam/kgBB dilarutkan dalam 500 ml (hati-hati overload cairan) dextrose 5% atau NaCl 0,9% diberikan selama 4 jam pertama.
- ✓ 4 jam kedua hanya diberikan cairan dextrose 5% atau NaCl 0,9%.
- ✓ 4 jam berikutnya berikan kina dengan dosis rumatan 10 mg/kgBB dalam larutan 500ml (hati-hati overload cairan) dextrose 5% atau NaCl.
- ✓ 4 jam selanjutnya, hanya diberikan cairan Dextrose 5% atau NaCl 0,9%.
- ✓ Setelah itu diberikan lagi dosis rumatan seperti di atas sampai penderita dapat minum kina per-oral
- ✓ Bila sudah dapat minum obat pemberian kina iv diganti dengan kina tablet per-oral dengan dosis 10 mg/kgBB/kali diberikan tiap 8 jam. Kina oral diberikan bersama doksisisiklin atau tetrasiklin pada orang dewasa atau klindamisin pada ibu hamil. Dosis total kina selama 7 hari dihitung sejak pemberian kina perinfus pertama.

Pemberian kina pada anak:

Kina HCl 25% (per-infus) dosis 10 mg/kgBB (bila umur < 2 bulan: 6-8 mg/kgBB) diencerkan dengan Dextrosa 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 5-10 cc/kgBB diberikan selama 4 jam, diulang setiap 8 jam sampai penderita dapat minum obat.

Catatan:

- ✓ Kina **tidak boleh** diberikan secara bolus intravena, karena toksik bagi jantung dan dapat menimbulkan kematian
- ✓ Dosis kina maksimum dewasa: 2.000 mg/hari.

c. Pengobatan malaria berat pada ibu hamil

Pengobatan malaria berat untuk ibu hamil dilakukan dengan memberikan artesunate injeksi atau kina HCl drip intravena.

Pemantauan Pengobatan

1. Rawat Jalan

Pada penderita rawat jalan evaluasi pengobatan dilakukan pada hari ke **3, 7, 14, 21,** dan **28** dengan pemeriksaan klinis dan sediaan darah secara mikroskopis. Apabila terdapat perburukan gejala klinis selama masa pengobatan dan evaluasi, penderita dianjurkan datang kembali tanpa menunggu jadwal tersebut di atas.

2. Rawat Inap

Pada penderita rawat inap, evaluasi pengobatan dilakukan setiap hari dengan pemeriksaan klinis dan darah malaria hingga klinis membaik dan hasil mikroskopis negative. Evaluasi pengobatan dilanjutkan pada hari ke 7, 14, 21, dan 28 dengan pemeriksaan klinis dan sediaan darah secara mikroskopis.

TUJUAN BELAJAR 3.4 Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan malaria

Pasien dengan severe malaria harus dirawat di ICU. Severe malaria dapat berkembang setelah respons pengobatan awal dan eradikasi lengkap parasitemia karena pelepasan cytokine yang tertunda.

1. Komplikasi neurologis

Cerebral malaria adalah presentasi klinis yang paling umum dan penyebab kematian pada orang dewasa dengan severe malaria. Awalnya bisa terjadi kejang umum, atau bertahap dengan rasa mengantuk dan kebingungan awal, diikuti oleh koma yang berlangsung dari beberapa jam hingga beberapa hari. Definisi yang ketat dari cerebral malaria mengharuskan adanya parasitemia *P. falciparum* dan pasien yang tidak dapat disembuhkan dengan skor Glasgow Coma Scale 9 atau kurang,

dan penyebab lain (misalnya hipoglikemia, meningitis bakterial dan encephalitis virus) sudah tereliminasi. Dari sudut pandang praktis, setiap perubahan status mental harus diperlakukan sebagai cerebral malaria. Puncture lumbar harus dilakukan untuk mengecualikan meningitis bakteri. Untuk membedakan cerebral malaria dari koma pasca-transisi, ketidaksadaran harus bertahan setidaknya 30 menit setelah kejang. Semakin dalam koma, semakin buruk prognosinya. Pada pemeriksaan, kelainan neurologis menyerupai encephalopathy simetris difus, mirip dengan encefalopati metabolik. Nuchal rigidity dan tanda-tanda neurologis fokal jarang terjadi. Refleks pupil dan kornea biasanya tetap utuh. Respon plantar diperpanjang terdapat pada sekitar setengah pasien. Kram biasanya bersifat umum, dengan kelainan non-spesifik pada pemeriksaan elektroencephalographic. Tomografi komputasi atau pencitraan resonansi magnet sering menunjukkan kemungkinan edema otak ringan. Delirium, kegelisahan, dan bahkan psikosis paranoid sementara dapat berkembang saat pasien pulih dari kesadaran. Selain cerebral malaria otak, sekuel neurologis lainnya dapat terjadi, seperti kelainan saraf kranial, tremor extrapyramidal, dan ataxia.

2. **Komplikasi paru-paru**

Cedera paru-paru akut biasanya terjadi beberapa hari dalam perjalanan penyakit. Komplikasi ini dapat berkembang dengan cepat, bahkan setelah respon awal terhadap pengobatan antimalarial dan clearance parasitemia. Tanda-tanda pertama dari edema paru-paru yang akan datang termasuk takipnea dan dispnea, diikuti oleh hipoksemia dan kegagalan pernapasan yang membutuhkan intubasi. Edema paru-paru biasanya non-kardiogenik dan dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan permeabilitas kapiler pulmoner yang meningkat. Cedera paru akut didefinisikan sebagai awal akut infiltrasi paru-paru bilateral dengan tegangan oksigen arterial / rasio oksigen terinspirasi fraksional 300 mmHg atau kurang, tekanan arteri pinggul pulmoner 18 mmHG atau lebih rendah, dan tidak ada bukti hipertensi atrial kiri. ARDS didefinisikan sebagai cedera paru-paru akut dan ketegangan oksigen arteri / rasio oksigen terinspirasi fraksional 200 mmHg atau kurang. Volume overload dan hipoalbuminemia dapat memperburuk kebocoran kapiler paru-paru. Kelainan radiografi dada berkisar dari nodul confluent ke basilar

dan / atau infiltrasi paru-paru bilateral difus. Edema paru-paru non-kardiogenik jarang terjadi dengan *P. vivax* dan *P. ovale* malaria.

3. Komplikasi ginjal

Kegagalan ginjal akut biasanya oliguri (<400 ml/hari) atau anuri (<50 ml/sehari), jarang nonoliguri, dan mungkin memerlukan dialisis sementara. Sedimen urin biasanya tidak terlihat. Dalam kasus yang parah, nekrosis tubular akut dapat berkembang sekunder untuk iskemia ginjal. Istilah 'blackwater fever' mengacu pada peralihan urin merah gelap, coklat, atau hitam sekunder ke hemolisis intravaskular yang besar dan menghasilkan hemoglobinuria. Biasanya, kondisi ini bersifat sementara dan tidak disertai dengan gagal ginjal.

4. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah ciri umum pada pasien dengan severe malaria. Hal ini dapat diabaikan karena semua karakteristik klinis hipoglikemia (ansietas, sesak napas, takikardia, berkeringat, koma, postur abnormal, kejang umum) juga khas dari severe malaria itu sendiri. Hipoglikemia dapat disebabkan oleh hiperinsulinemia yang diinduksi kinin atau quinidin, tetapi juga dapat ditemukan pada pasien dengan kadar insulin normal.

5. Hipotensi dan shock

Kebanyakan pasien dengan shock menunjukkan resistensi vaskular perifer yang rendah dan output jantung yang meningkat. Fungsi pompa jantung tampaknya sangat baik dipertahankan meskipun sekresi eritrosit parasit intensif di mikrovaskular miokardium. Hipotensi postural mungkin sekunder untuk disfungsi otonom. Hipotensi berat dapat berkembang tiba-tiba, biasanya dengan edema paru-paru, asidosis metabolik, sepsis, dan atau pendarahan besar-besaran karena ruptur lien atau dari saluran pencernaan.

6. Anomali hematologi

Anemia parah lebih umum pada anak-anak di daerah yang sangat endemik karena infeksi *Plasmodium* berulang atau kronis. Trombositopenia adalah umum, tetapi biasanya tidak terkait dengan pendarahan. Diseminasi koagulasi intravaskular dilaporkan pada kurang dari 10% pasien dengan severe malaria.

TUJUAN BELAJAR 3.5 Mahasiswa mampu menjelaskan pencegahan penyakit malaria

Kemoprofilaksis bertujuan untuk mengurangi resiko terinfeksi malaria sehingga bila terinfeksi maka gejala klinisnya tidak berat. Kemoprofilaksis ini ditujukan kepada orang yang bepergian ke daerah endemis malaria dalam waktu yang tidak terlalu lama, seperti turis, peneliti, pegawai kehutanan dan lain-lain. Untuk kelompok atau individu yang akan bepergian/tugas dalam jangka waktu yang lama, sebaiknya menggunakan personal protection seperti pemakaian kelambu, repellent, kawat kassa dan lain-lain. Sehubungan dengan laporan tingginya tingkat resistensi Plasmodium falciparum terhadap klorokuin, maka doksisisiklin menjadi pilihan untuk kemoprofilaksis. Doksisisiklin diberikan setiap hari dengan dosis 2 mg/kgbb selama tidak lebih dari 4-6 minggu. Doksisisiklin tidak boleh diberikan kepada anak umur < 8 tahun dan ibu hamil. Kemoprofilaksis untuk Plasmodium vivax dapat diberikan klorokuin dengan dosis 5 mg/kgbb setiap minggu. Obat tersebut diminum satu minggu sebelum masuk ke daerah endemis sampai 4 minggu setelah kembali. Dianjurkan tidak menggunakan klorokuin lebih dari 3-6 bulan.

REFERENSI

1. Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria, 2012, Ditjen Pengendalian Penyakit dan penyehatan Lingkungan. Kementerian Kesehatan RI.
2. PAPDI, 2016, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 6 Jilid 1,2,3, Jakarta, Interna Publishing.
3. Katzung B, 2012, Basic And Clinical Pharmacology, 13th Edition, Amerika, EGC.

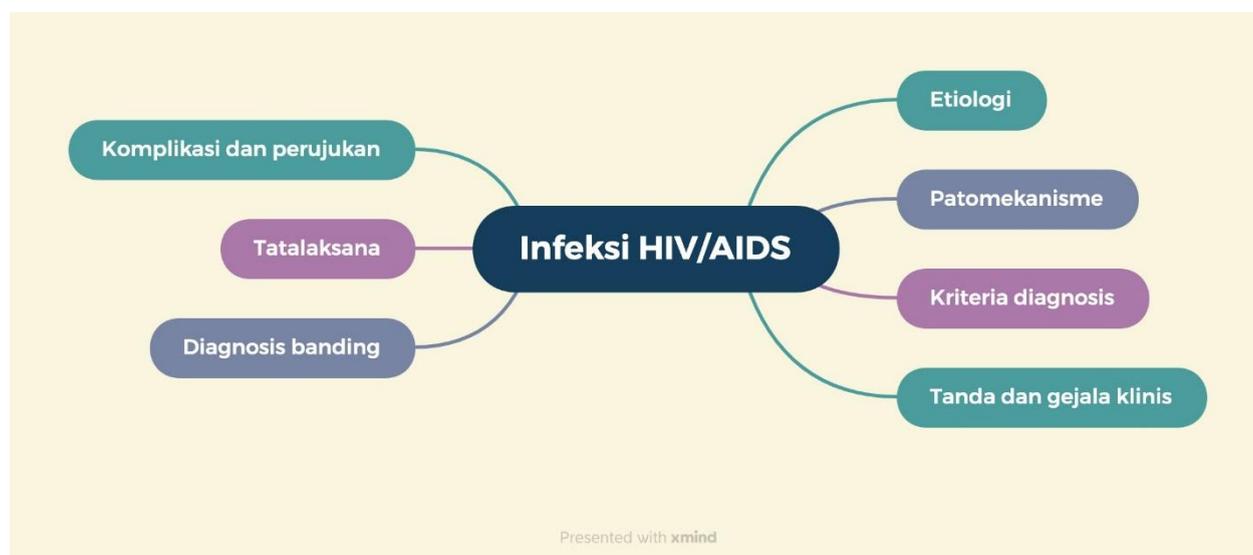
SKENARIO III (ODHIV)

Seorang perempuan berusia 30 tahun datang ke Puskesmas untuk melakukan pemeriksaan skrining HIV. Pasien merupakan seorang wanita pekerja seks, sering tidak menggunakan kondom saat berhubungan. Pemeriksaan tanda vital dan pemeriksaan fisik dalam batas normal, tidak ada gejala dan tanda yang mengarah pada AIDS. Pemeriksaan penunjang rapid test R1 HIV menunjukkan hasil reaktif. Dokter menyarankan pemeriksaan lanjutan dan diberikan obat ARV.

Tujuan belajar

1. Mahasiswa mampu menjelaskan etiologi dan patomekanisme HIV/AIDS
2. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala HIV/AIDS
3. Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis HIV/AIDS
4. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding HIV/AIDS
5. Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana HIV/AIDS
6. Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan rujukan HIV/AIDS

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1	11	6	9	Mahasiswa mampu menjelaskan etiologi dan patomekanisme HIV/AIDS	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2				Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala HIV/AIDS	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
3				Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis HIV/AIDS	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
4				Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding HIV/AIDS	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
5				Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana HIV/AIDS	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
6				Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan HIV/AIDS	Kognitif	Recall	MCQ	1

PEMBAHASAN

TUJUAN BELAJAR 1: Mahasiswa mampu menjelaskan etiologi dan patomekanisme HIV/AIDS

Infeksi HIV disebabkan oleh virus HIV, termasuk famili retroviridae subfamili lentivirus. AIDS adalah tahap akhir dari infeksi HIV. Infeksi HIV mentarget limfosit CD4+ karena memiliki afinitas terhadap molekul permukaan CD4. Hal ini menyebabkan infeksi HIV pada limfosit TCD4+ dan menurunnya jumlah dan fungsi limfosit T CD4+. Dalam tubuh ODHA, partikel virus bergabung dengan DNA sel pasien, sehingga sekali seseorang terinfeksi HIV, seumur hidup ia akan tetap terinfeksi. Penularan dapat terjadi melalui hubungan seksual baik

homoseksual maupun heteroseksual, Jarum suntik (pada penggunaan obat) dan transfusi komponen darah dari ibu yang terinfeksi HIV ke anak yang dilahirkannya. Dari semua orang yang terinfeksi HIV, sebagian berkembang menjadi AIDS pada 3 tahun pertama, 50% berkembang menjadi pasien AIDS setelah 10 tahun, dan sesudah 13 tahun hampir semua orang yang terinfeksi HIV menunjukkan gejala AIDS, dan kemudian meninggal. Gejala akan muncul setelah 3-6 minggu setelah terinfeksi.

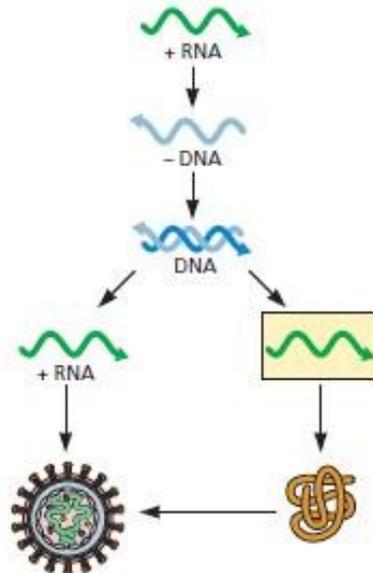
KLASIFIKASI HIV

1. **HIV-1** merupakan virus klasik pemicu AID. Dibagi menjadi kelompok major (M), outlier (O), non-M dan non-O (N).
2. **HIV-2** memiliki 2 sub tipe utama, yaitu A dan B. Bila virus dari 2 kelompok atau lebih HIV-1 menginfeksi seseorang serta merubah material genetik, disebut virus rekombinan.

HIV adalah agen penyebab dari penyakit AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1983 dengan dilaporkannya penyakit AIDS di tahun 1981 dan 1982. HIV adalah anggota dari kelas virus yang dikenal sebagai Retrovirus. Genom dari virus ini adalah RNA untai tunggal dengan polaritas positif (Gambar 1). Sebelum replikasi HIV berlangsung, genom RNA harus diubah menjadi DNA oleh enzim reverse transcriptase. HIV termasuk ke dalam virus yang memiliki envelope yang terdiri dari lipid bilayer dan terdapat spikes yang berupa glikoprotein yaitu gp 41 dan gp 120. Glikoprotein tersebut menonjol disekitar membran envelope. Struktur HIV di dalam envelope terdapat nukleokapsid (p17) yang mengelilingi protein inti p24. Di dalam inti terdapat dua rangkap RNA untai tunggal (genom virus). Protein lainnya (p7 dan p9) berikatan dengan RNA dan terlibat dalam regulasi ekspresi gen virus tersebut. Multipel molekul dari enzim yaitu enzim reverse transcriptase juga ditemukan di dalam inti. Enzim ini bertanggung jawab dalam mengubah RNA virus menjadi DNA provirus (Gambar 1). Isolat dari HIV diklasifikasikan menjadi dua grup yaitu HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2). HIV-1 menjadi agen penyebab utama di seluruh dunia sementara HIV-2 hanya berada di beberapa regio dari Afrika bagian barat hingga tengah. Perbedaan dari HIV-1 dan HIV-2 berada pada organisasi dari genom tersebut walaupun struktur dasar (adanya struktur genom gag, pol, dan env) sama pada semua jenis retrovirus (Gambar 3). Pada kenyataannya, dalam memiliki gen ketiga

protein dasar tersebut, genom HIV-1 dan HIV-2 menunjukkan kombinasi yang kompleks pada gen regulator ataupun aksesori lain.

A ss (+) RNA with DNA Intermediate: *Retroviridae*

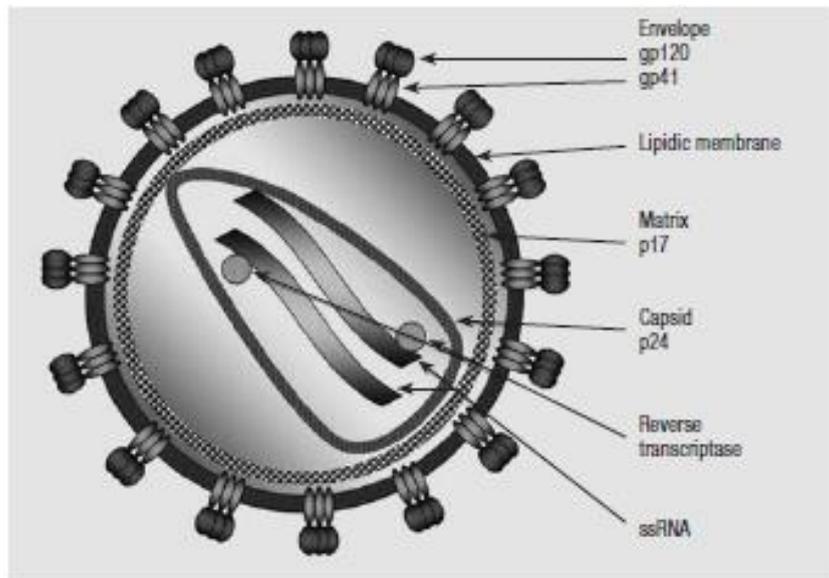


B *Retroviridae* (7–10 kb)



Figure 3.6 Structure and expression of viral single-stranded (+) RNA genomes with a DNA intermediate. (A) Synthesis of genomes, mRNA, and protein. (B) Genome configuration.

Gambar 1 Genomic virus HIV



Gambar 2 Struktur HIV

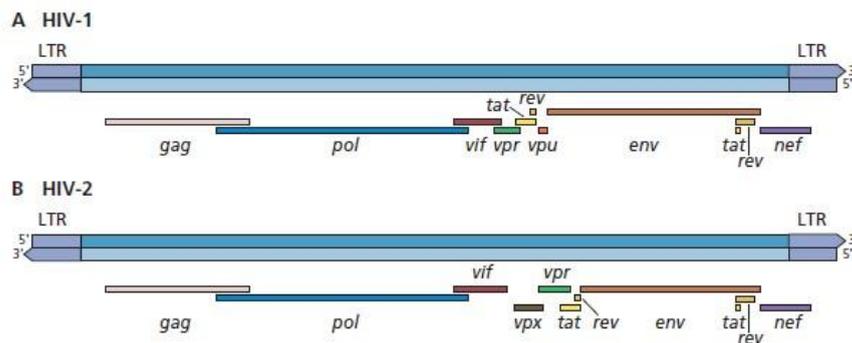
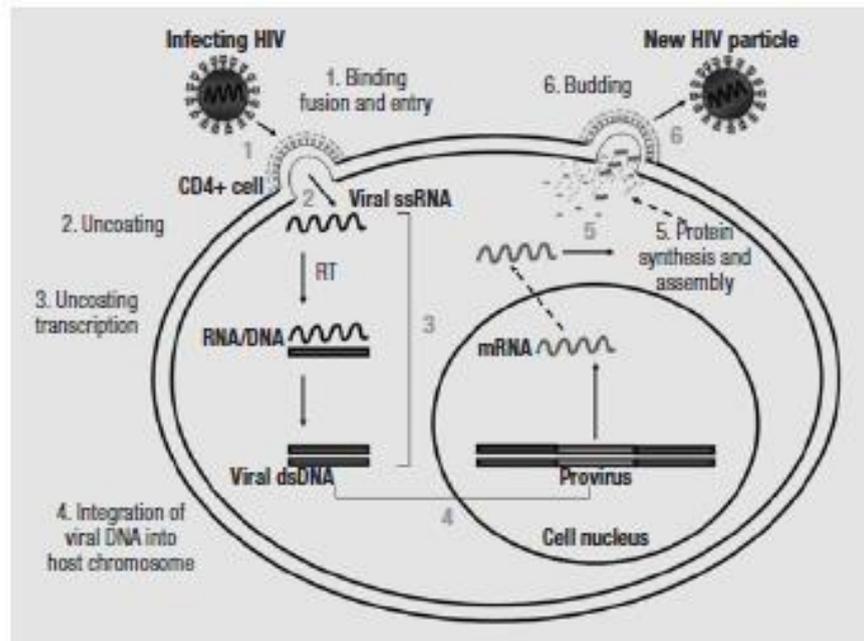


Figure 7.3 Organization of HIV-1 (A) and HIV-2 proviral DNA (B). Vertical positions of the colored bars denote each of the three different reading frames that encode viral proteins. The LTRs contain sequences necessary for transcriptional initiation and termination, reverse transcription, and integration.

Gambar 3. Genom HIV 1 dan HIV 2

Replikasi dari HIV secara skematik terdapat dalam gambar 4. Beberapa langkah yang dapat disimpulkan adalah tahap pertama yaitu ikatan antar virus dengan reseptor pada sel dan masuknya virus ke dalam sel, tahap kedua berupa uncoating, tahap ketiga reverse transcription, tahap keempat integrasi dari DNA provirus, tahap kelima berupa sintesis protein dan assembly, dan tahap terakhir adalah terbentuknya virion baru (budding). Jalur masuk dari HIV- dan HIV-2 bisa dibagi menjadi tiga kejadian utama yaitu terikatnya virus ke dalam sel, aktivasi dan fusion. Membran envelope HIV yang berupa kompleks trimerik, berisi

dari heterodimer gp120 dan gp41, sangat penting dalam pengenalan virus terhadap target sel.



Gambar 4. Siklus Replikasi HIV

TUJUAN BELAJAR 2: Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala HIV/AIDS

Gejala yang dialami adalah demam, Nyeri menelan, Pembesaran kelenjar getah bening, Ruam, Diare, Batuk. Setelah infeksi akut akan dilanjutkan dengan infeksi HIV asimtomatik (tanpa gejala) yang bisa berlangsung 8-10 tahun. Seiring dengan menurunnya kekebalan tubuh, dapat juga disertai infeksi oportunistik, seperti diare, tuberkulosis, infeksi jamur, herpes.

Tabel 1. Gejala dan Tanda Klinis yang Patut Diduga Infeksi HIV (WHO SEARO 2007)

Keadaan Umum
✓ Kehilangan berat badan >10% dari berat badan dasar
✓ Demam (terus menerus atau intermiten, temperature oral >37,5°C) yang lebih dari 1 bulan
✓ Diare (terus menerus atau intermiten) yang lebih dari 1 bulan
✓ Limfadenopati meluas

Kulit	
PPE* dan kulit kering yang luas* merupakan dugaan kuat infeksi HIV. Beberapa kelainan seperti kutil genital (genital warts), folikulitis, dan psoriasis sering terjadi pada ODHA tapi tidak terlalu terkait dengan HIV	
Infeksi jamur	Kandidiasis oral*, Dermatitis seboroik*, Kandidiasis vagina berulang
Infeksi viral	Herpes zoster (berulang atau melibatkan lebih dari satu dermatome)*, Herpes genital (berulang), Moluskum kontagiosum, Kondiloma
Gangguan pernapasan	Batuk lebih dari 1 bulan, Sesak nafas, Tuberculosis, Pneumonia berulang, Sinusitis kronis atau berulang
Gejala neurologis	Nyeri kepala yang semakin parah (terus menerus dan tidak jelas penyebabnya), Kejang demam, Menurunnya fungsi kognitif

*Keadaan tersebut merupakan dugaan kuat terhadap infeksi HIV.

Tabel 2. Klasifikasi Infeksi HIV menurut WHO 2006 yaitu .³⁶

Kelas	Kriteria
Stadium Klinis 1 Asintomatik. Total CD4 > 500/ml	1. Asintomatik 2. Limfadenopati generalisata persisten
Stadium Klinis II Sakit Ringan Total CD4 : 200-499/ml	1. Penurunan berat badan 10% 2. Ispa berulang (Sinusitis, Tonsillitis, otitis media dan faringitis) 3. Herpes Zoster 4. Kelitis angularis
Stadium Klinis III sakit sedang	1. Penurunan berat badan > 10% 2. Diare kronis > 1 bulan-bulan 3. Kandidiasis oral 4. Tb oral 5. Limfadenopati generalisata persisten
Stadium klinis IV sakit berat (AIDS) Total CD4 : < 200/ml	1. HIV Wasting syndrome 2. Pneumonia pneumositis 3. Herpes simpleks > 1 bulan-bulan 4. Kandidiasis esofagus 5. TB ekstra paru-paru 6. Sarkoma kaposi 7. Retinitis CMV 8. Toksoplasmosis 9. Ensefalopati HIV 10. Meningitis Kriptokus 11. DST

PERJALANAN PENYAKIT HIV

1. Stadium HIV awal (Infeksi Akut)

Gejala awal infeksi HIV biasanya terjadi antara **2-4 minggu** setelah infeksi awal. Perkembangan virus terjadi secara cepat dan tidak terkendali pada minggu-minggu awal seseorang tertular HIV. Oleh karena itu pada stadium awal, Tubuh orang yang terinfeksi HIV biasanya mengandung *viral load* dalam jumlah yang sangat banyak. Terlepas dari sudah berapa lama masa infeksi HIV berlangsung selama stadium ini, seseorang akan dengan sangat mudah menularkan virus HIV pada orang lain kapan saja. Keluhan yang muncul berupa demam, ruam merah pada kulit, nyeri telan, badan lesu, dan limfadenopati. Setelah transmisi HIV melalui mukosa genital yang merupakan transmisi utama, DC (Dendritic cell) yang ada di lamina propria mukosa vagina akan menangkap HIV. DC bertindak sebagai APC (Antigen Presenting Cell) yang akan menangkap HIV dan mempresentasikannya ke sel limfosit T CD4+ sehingga dapat merangsang limfosit T naive di kelenjar limfoid. Hal ini terjadi karena DC mengekspresikan MHC-1, MHC-II dan molekul kostimulator lain pada permukaannya.

Setelah HIV tertangkap DC akan menuju kelenjar limfoid dan mempresentasikannya kepada sel limfosit T naïve. Disamping membawa HIV ke kelenjar limfe, DC juga mengaktivasi sel limfosit T CD4+, dengan demikian akan meningkatkan infeksi dan replikasi HIV pada sel. Selain itu APC ini juga akan mengaktivasi sel limfosit T CD4+, dengan demikian akan meningkatkan infeksi dan replikasi HIV pada sel limfosit T CD4+. Setelah itu, HIV akan menuju kelenjar limfe regional dan merangsang respons imun seluler maupun humoral. Mobilisasi ini justru menyebabkan makin banyak sel limfosit yang terinfeksi. Hal ini menyebabkan tingginya titer HIV bebas dan komponen inti p24 dalam darah yang menunjukkan tingginya replikasi HIV yang tidak dapat dikontrol oleh sistem imun. Kemudian pada infeksi akut terjadi peningkatan titer virus disertai penurunan jumlah sel CD4+ dan rasio sel limfosit T CD4+/T CD8+. Rentan waktu 2-4 minggu akan terjadi peningkatan jumlah sel limfosit total yang disebabkan karena tingginya subset limfosit T-CD8+ sebagai bagian dari respon imun seluler terhadap HIV. Hal ini terjadi karena limfosit T dan B terus berusaha melakukan pertahanan terhadap HIV sehingga jumlah virus menjadi menurun pada sirkulasi. Kebanyakan virus dihasilkan dari sel limfosit T CD4+ yang terinfeksi dan berproliferasi. Sel-sel yang terinfeksi yang memproduksi virus tersebut kemudian dihancurkan baik oleh sistem imun maupun oleh HIV sendiri.³¹ Sistem imun selular yang berperan adalah sel limfosit T CD8+ yang dapat mengenal dan menghancurkan sel yang telah terinfeksi. Jumlah sel limfosit T CD8+ ini sejak infeksi awal telah ditemukan jumlahnya tinggi. Sel limfosit T CD8+ akan teraktivasi oleh HIV dan mengeluarkan sejumlah sitokin yang dapat menghambat replikasi HIV dalam sel limfosit T CD4+ sehingga jumlah virus akan menurun dan jumlah sel limfosit T CD4+ meningkat lagi. Akan tetapi, sistem imun tidak mampu mengeliminasi HIV secara permanen.

2. Stadium Laten Klinis (Infeksi HIV Kronis)

Setelah berapa lama masa infeksi HIV di stadium awal, virus akan tetap aktif dalam tubuh tapi tidak menunjukkan gejala atau hanya bergejala ringan. Tahap ini juga disebut dengan tahap asimtomatik, yang artinya tanpa gejala. Fase laten yang berjalan dalam hitungan tahun, fase ini berlangsung rata-rata sekitar 8-10 tahun setelah terinfeksi HIV. Selama masa ini semua pasien mengalami penurunan sistem imun yang dapat dideteksi dengan penurunan limfosit T CD4+.

Pembentukan respon imun spesifik HIV dan terperangkapnya virus dalam sel dendritik folikuler di pusat germinativum kelenjar limfe menyebabkan virion dapat dikendalikan, gejala akan hilang dan mulai memasuki fase laten. Sebagian besar virus terakumulasi di kelenjar limfedan terjadi replikasi di kelenjar limfe sehingga di dalam darah jumlahnya menurun. Jumlah limfosit T CD4+ menurun hingga sekitar 500-200 sel/mm³. Tahun ke 8 setelah terinfeksi HIV muncul gejala klinis seperti demam, banyak keringat pada malam hari, kehilangan berat badan kurang dari 10%, diare, lesi pada mukosa dan kulit yang berulang. Gejala-gejala tersebut merupakan awal tanda munculnya infeksi oportunistik.

3. Stadium HIV Lanjut (AIDS)

Stadium HIV lanjut adalah puncak di mana sistem kekebalan tubuh melemah atau rusak total akibat virus HIV. Di fase ini, penderita memiliki viral load yang tinggi dan sangat bisa menularkan orang lainnya. Pada stadium HIV lanjut, jumlah CD4 penderita mengalami penurunan drastis hingga di bawah 200 sel per milimeter kubik darah. Normalnya, jumlah CD4 sekitar 500 sampai 1.600 sel per milimeter kubik darah. Penurunan sistem imunologis secara progresif dapat menimbulkan penyakit yang disebut AIDS, berupa gejala infeksi oportunistik, neoplasma dan penyakit berat lainnya. Limfadenopati progresif pada beberapa pasien sudah terjadi sejak tahap awal infeksi. Hal ini disebabkan respon imun terhadap HIV yang berlebihan di dalam kelenjar getah bening. Sarkoma Karposi dapat timbul sebelum terjadinya immunosupresi berat.

MEKANISME PENURUNAN JUMLAH SEL LIMFOSIT CD4+

Faktor yang berperan dalam penurunan jumlah sel limfosit CD4+ antara lain:

1. Efek sitopatik HIV terhadap sel limfosit CD 4+ dan progenitornya
2. Induksi apoptosis melalui aktivasi imun
3. Destruksi stem sel dan sel stroma sumsum tulang
4. Sitotoksitas sitokin
5. Destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar timus sehingga produksi sel baru tidak terjadi. Efek tidak langsung dari aktivasi imun akan menimbulkan hilangnya sel limfosit sel T CD4 dengan cepat karena adanya apoptosis by stander pada sel limfosit CD4 yang tidak terinfeksi.

Faktor Penjamu dan Faktor Virus pada Infeksi HIV-1

Faktor Genetik

- HLA klas I haplotype
- Mutasi reseptor kemokin atau gen ligand:
 - 32 pada CCR5
 - m303 pd CCR5
 - G801A pada *stromal-derived factor-1*
- Kadar kemokine β (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β)

Faktor Imunologik

- Perbedaan kualitatif dari respons imun primer
- Delesi sel T CTLs
- spesifik HIV-1
- Aktivasi imun kronik

Faktor Virologik

- Replikasi HIV-1
- Fenotip virus (S1 atau NSI HIV-1)
- *Trapping* virus di jejaring sel dendritik
- Besar/kecil inokulum

Gambar 5. Faktor Penjamu dan Faktor Virus pada Infeksi HIV-1

Regulator sel T (Treg) CD4⁺ mengekspresikan rantai alfa dari reseptor IL-2. Pada kondisi sehat, sel Treg berperan kunci dalam pencegahan autoreaktivitas pada sejumlah penyakit infeksi. Treg akan menekan, mengatur besarnya respon imun. Limfosit T CD4⁺ memainkan peran sentral dalam produksi kadar IL-2 dan aktivasi limfosit T CD4⁺ dengan afinitas tinggi melalui interaksi dengan reseptor IL-2 yaitu IL-2R. Interleukin-2 (IL-2) selain mempengaruhi diferensiasi respon imun pada limfosit, IL-2 juga berpengaruh pada homeotatis. Stimulasi IL-2 berperan dalam pertahanan *Regulatory T cell* (Treg) dan diferensiasi limfosit T CD4⁺ ke efektor sel T setelah diperantarai aktivasi antigen, sedangkan untuk sel CD8⁺, IL-2 berdiferensiasi menjadi sel memori. IL-2 dalam hal ini juga memperkuat respon CD8⁺ dalam peningkatan CTL dan ekspansi populasi Treg, sehingga stimulasi imun menjadi baik. IL-2 adalah sebagian besar dari sitokin yang merupakan protein yang dibuat oleh tubuh. Sel Th (*T-helper*) atas rangsangan IL-2 yang dilepaskan makrofag. Selain diproduksi oleh Th, IL-2 juga diproduksi oleh sel *T-supresor* (TS) dan sel T sitotoksik (TC) yang dirangsang MHC-1, namun jumlah sel TC lebih sedikit. Sitokin IL-2 diproduksi oleh sel T (terutama sel limfosit T CD4⁺ dan CD8⁺ yang berfungsi sebagai *growth factor* (TCGF) untuk sel T dan B yang merangsang sintesis sitokin lain dan mengaktifkan sel NK. Selain itu, IL-2 juga mendorong proliferasi dan diferensiasi sel NK dan B. 53 Sehingga menghasilkan sel yang disebut LAK (*Lymphokine activated killer cells*). IL-2 ketika mempunyai konsentrasi tinggi, akan melisis sel sasaran secara nonspesifik. IL-2 juga sebagai pengaktif sel T dan makrofag secara bersama-sama, sehingga seluruh tingkat sel T dan makrofag dapat

meningkat ketika melepaskan sitokin. IL-2 juga mampu merangsang produksi beberapa jenis limfokin, antara lain IFN (*Interferon*), CSF (*Colony stimulating factor*) dan limfotoksin serta meningkatkan efek sitotoksik dari sel T sitotoksik. Pengaruh IL-2 melalui reseptor IL-2R yang dimiliki pada permukaan sel akan mengatur jumlah replikasi limfosit T yang dirangsang antigen IL-2. Receptor IL-2R berperan pada aktivasi faktor transkripsi seperti sinyal transduser TCGF (*T cell Growth factor*) adalah sitokin utama yang bekerja pada perjalanan siklus sel T dari fase S1. Pasca paparan dengan antigen akan memacu peningkatan ekspresi reseptor IL-2. Jika terdapat penurunan jumlah IL-2 maka kondisi tersebut adalah indikator progresivitas penyakit berprognosis buruk. IL-2 dapat meningkatkan kematian apoptosis sel T yang diaktifkan antigen melalui Fas. Fas adalah golongan reseptor TNF yang diekspresikan pada permukaan sel T. Banyak sel lain menginisiasi kaskade sinyal dalam apoptosis. Apoptosis terjadi akibat ikatan Fas dengan ligannya yang diekspresikan oleh sel T yang diaktifkan atau *self tolerance*.

Sel B yang aktif mempromosikan sintesis antibodi, yang kemudian sel B tersebut dapat berfungsi sebagai sel NK. IL-2 tidak hanya meningkatkan tingkat apoptosis. Produksi endogen pasien HIV dari IL-2 berkurang secara signifikan, sehingga terjadi gangguan fungsi limfosit, terjadi peningkatan limfosit apoptosis dan mengurangi ekspresi reseptor IL-2. Limfosit T CD4+ yang dirangsang melepaskan IL-2 dan dapat berinteraksi dengan sel itu sendiri (efek autokrin) atau interaksi dengan sel lain yang memiliki reseptor untuk IL-2 (efek parakrin). Maka limfosit CD4+ T yang teraktifkan oleh antigen yang melepaskan IL-2 dapat :

- a. Meningkatkan jumlah klonnya sendiri
- b. Meningkatkan perbanyakan limfosit T lain yang telah teraktifkan oleh antigen yang sama atau mirip, namun tidak dapat menghasilkan IL-2
- c. Meningkatkan jumlah sel yang dirangsang sebelumnya, tetapi memiliki IL-2R (sel memory yang tidak spesifik terhadap antigen yang merangsangnya)
- d. Meningkatkan pertumbuhan sel-sel bukan limfosit T, Tetapi memiliki IL-2R (limfosit B dan sel NK).

Pemberian ARV mempengaruhi jumlah sitokin IL-2, beberapa hasil penelitian membuktikan bahwa pasien dengan atau tanpa ARV sekresi IL-2 akan meningkat dengan penekanan replikasi virus. Hasil penelitian dari Kapogiannis⁹ bahwa pasien HIV tanpa ARV

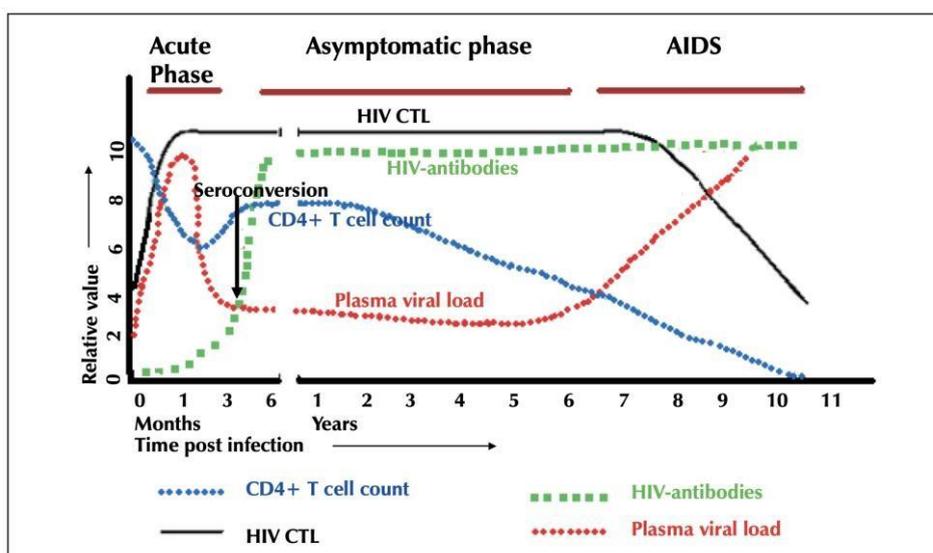
menunjukkan peningkatan viral load, penurunan IL-2 dan penurunan IFN yang diproduksi limfosit T CD4+.

TUJUAN BELAJAR 3: Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis HIV/AIDS

Tujuan dari pemeriksaan HIV :

1. Safety dari Darah dan Produk Darah: Ini dicapai dengan pengujian wajib dari semua unit darah dan produk darah yang didonor.
2. Pemeriksaan donor sperma, organ dan jaringan.
3. Diagnosis infeksi HIV pada kasus yang dicurigai secara klinis.
4. Konseling dan tes sukarela (VCT).
5. Pengawasan epidemiologis menggunakan tes HIV anonim yang tidak terhubung. Di sini hasil tes tidak dapat dikaitkan dengan identitas orang tersebut.
6. Penelitian dan Survei.

Pada infeksi primer HIV, virus dalam darah dapat ditunjukkan dengan tes berbasis asam nukleat (PCR untuk DNA pro-viral dan RT-PCR bagi RNA virus), tes antigen p24 atau kultur virus. Antibodi terhadap HIV dapat dideteksi dalam empat hingga enam minggu setelah infeksi dengan tes yang digunakan secara umum dan pada hampir semua individu yang terinfeksi dalam waktu enam bulan. Setelah antibodi muncul dalam darah, antibody tersebut akan bertahan seumur hidup. (Gambar 6).



Gambar 6. markers laboratorium selama progresi penyakit HIV-1

Diagnosis infeksi HIV dapat dilakukan dengan mendeteksi salah satu dari berikut : Antibodi terhadap HIV, P24 antigen HIV, asam nukleat HIV (RNA/DNA), Metode yang paling umum digunakan untuk mendiagnosis infeksi HIV adalah deteksi anti-HIV dalam serum / plasma.

Alur Pemeriksaan Laboratorium HIV

Pemeriksaan HIV untuk skrining dapat dilakukan:

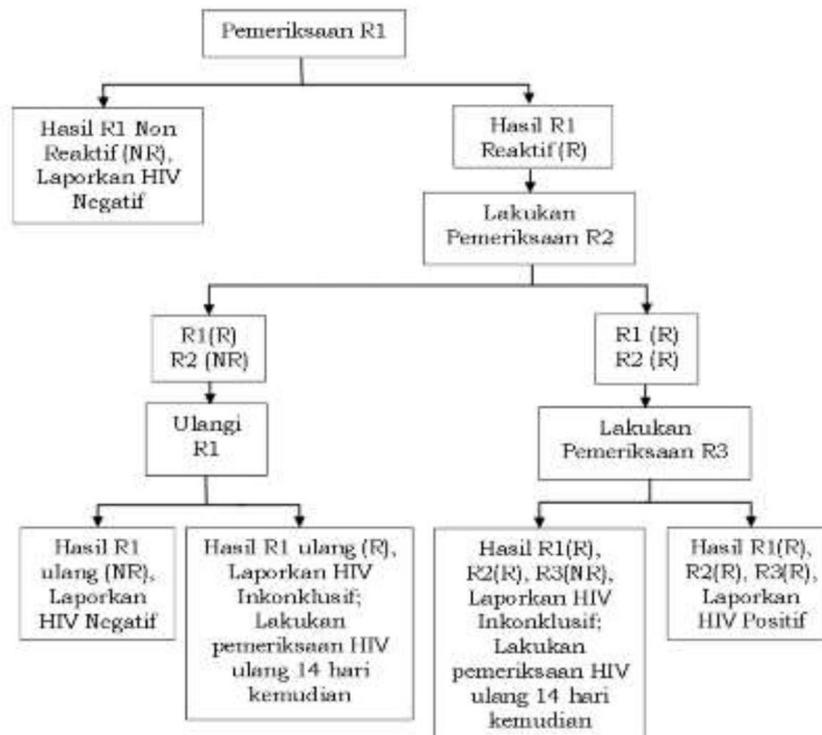
1. berbasis fasyankes, Skrining HIV berbasis fasyankes dilakukan di fasyankes seperti puskesmas, rumah sakit, klinik, praktik dokter atau bidan swasta, oleh tenaga kesehatan.
2. berbasis komunitas. Skrining HIV berbasis komunitas dilakukan di luar fasyankes oleh tenaga kesehatan, tenaga non-kesehatan (kader kesehatan, petugas penjangkau, atau pendukung sebaya) dan Individu secara mandiri (skrining HIV mandiri)

Pemeriksaan HIV untuk Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis HIV dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan serologis atau virologis. Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila:

- a. tiga hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif
 - b. pemeriksaan virologis kuantitatif atau kualitatif terdeteksi HIV
1. Diagnosis HIV dengan pemeriksaan serologis pada usia ≥ 18 bulan

Penegakan diagnosis HIV dengan pemeriksaan serologis pada usia ≥ 18 bulan dilakukan sesuai bagan alir.pada gambar 7.



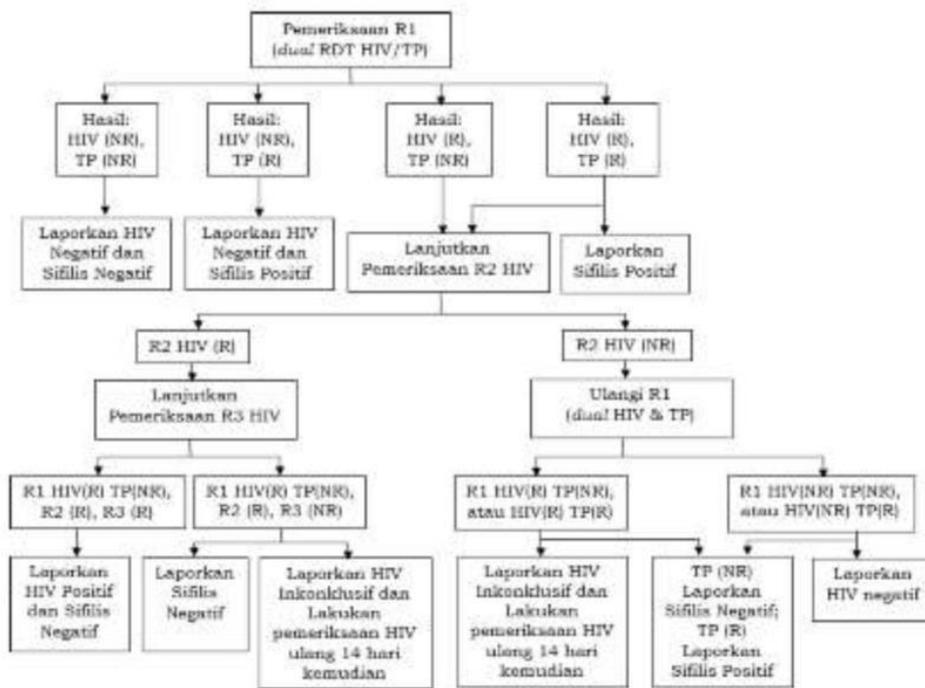
Keterangan:

R - hasil pemeriksaan reaktif (+); NR - hasil pemeriksaan non-reaktif (-)

Gambar 7. Bagan Alir Pemeriksaan HIV untuk Diagnosis dengan pemeriksaan serologis pada usia ≥ 18 bulan

Diagnosis HIV dengan pemeriksaan serologis menggunakan dual rapid test HIV dan Sifilis

Penegakan diagnosis HIV dengan pemeriksaan serologis menggunakan dual rapid test HIV dan Sifilis [treponemal, TPJ] dilakukan sesuai bagan alir pada gambar 8



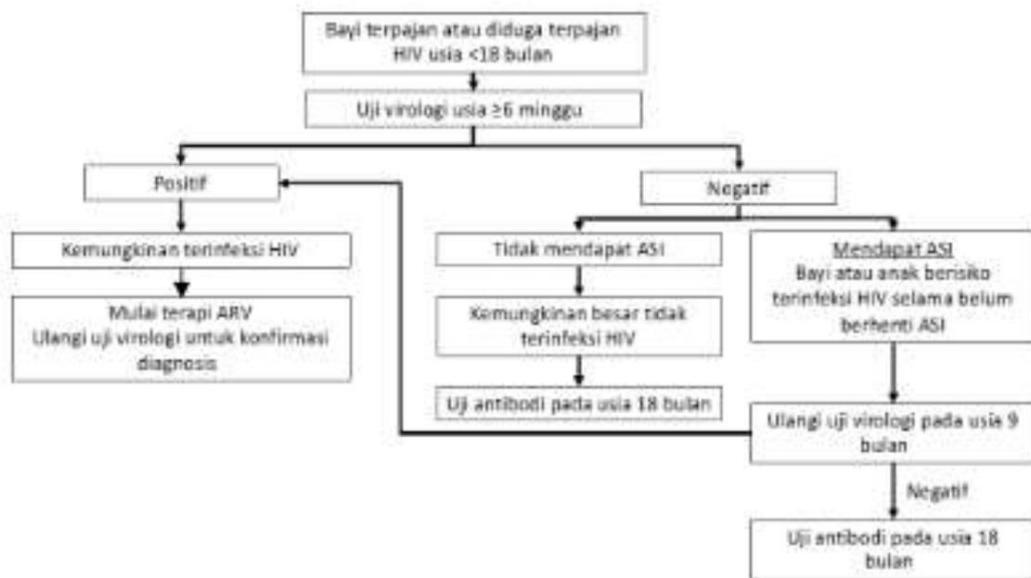
Keterangan:

R1 adalah *dual rapid test* HIV dan sifilis; R2 dan R3 adalah rapid tes atau EIA HIV.

Gambar 8. Bagan Alir Diagnosis HIV dan Sifilis dengan Pemeriksaan Serologis Dual Rapid Test HIV Dan Sifilis Pada Usia ≥ 18 Bulan

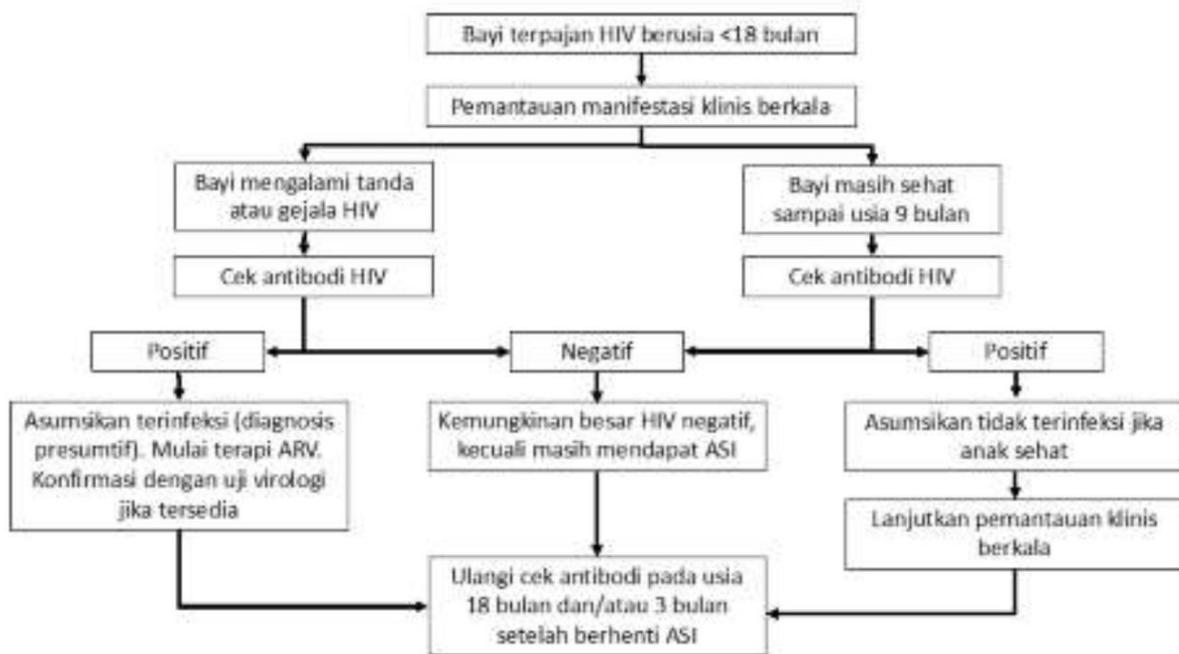
Semua hasil pemeriksaan serologi sifilis (TP) reaktif, baik R1 TP reaktif maupun R1 ulang TP reaktif, pasien harus diberikan terapi dan lanjutkan dengan pemeriksaan non-treponemal (pemeriksaan rapid plasma regain, RPR). Jika R1 dan R1 ulang hasil TP non reaktif laporkan sifilis negatif. Dual rapid tidak disarankan untuk ODHIV hamil yang sudah mendapat pengobatan ARV, ibu hamil positif sifilis yang sudah mendapat pengobatan selama hamil, dan tes ulang untuk pendapat kedua (second opinion).

2. Diagnosis HIV dengan pemeriksaan virologis pada anak berusia < 18 bulan
Penegakan diagnosis HIV dengan pemeriksaan virologis pada anak usia < 18 bulan dilakukan sesuai bagan alir pada gambar 9.



Gambar 9. Bagan Alir Deteksi Dini HIV pada Bayi/Anak usia < 18 Bulan (*Early Infant Diagnosis, EID*)

Pemeriksaan virologis pada bayi/anak berusia <18 bulan yang direkomendasikan adalah PCR DNA HIV, tetapi bila tidak tersedia atau sulit diakses dapat digunakan PCR RNA HIV (*viral load*). Jika bayi/anak menunjukkan gejala klinis dicurigai HIV, pemeriksaan virologis dapat dilakukan sesegera mungkin (usia 4-6 minggu). Diagnosis HIV dapat ditegakkan setelah dilakukan pemeriksaan ulang dengan spesimen baru pada kunjungan berikutnya. Bila hasil pengulangan diskordan, lakukan penelaahan klinis. Pemeriksaan PCR DNA HIV pada bayi yang mendapat ASI dilakukan setelah ASI dihentikan minimal 6 minggu sebelum pemeriksaan. Risiko penularan HIV dari Ibu ke bayi tetap ada selama bayi mendapat ASI. Pemeriksaan antibodi pada bayi yang mendapat ASI dilakukan setelah ASI dihentikan minimal 3 bulan. Pemeriksaan antibodi juga dapat dilakukan untuk penegakan diagnosis Infeksi HIV pada anak berusia < 18 bulan yang diduga terpajan HIV pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki akses pemeriksaan virologis. Pada keadaan ini penegakan diagnosis dapat dilakukan secara presumtif mengikuti bagan alir pada gambar 10.



Gambar 10. Bagan Alir Diagnosis HIV Pada Bayi dan Anak < 18 Bulan Dengan Pemeriksaan Serologis (bila pemeriksaan virologis tidak tersedia]

Tabel 6.2 Diagnosis HIV presumtif pada bayi dan anak <18 bulan

<p>Diagnosis presumtif infeksi HIV ditegakkan apabila: Pemeriksaan serologis HIV reaktif (seropositif) DAN</p>
<p>Terdapat dua gejala dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral thrush • Pneumonia berat • Sepsis berat <p>ATAU</p> <p>Terdapat penyakit/kondisi yang mengarah pada AIDS: Pneumonia pneumositis, meningitis kriptokokus pneumonia, gizi buruk, kandidosis esofageal, sarkoma kaposi, atau TBC ekstra paru</p>
<p>Petunjuk lain yang mendukung adanya infeksi HIV pada anak HIV seropositif, termasuk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kematian ibu terkait infeksi HIV • Penyakit pada ibu terkait HIV • CD4 <20%

Penegakan diagnosis infeksi HIV secara presumtif harus segera dikonfirmasi secepatnya dengan pemeriksaan serologis setelah anak berusia 18 bulan. Konfirmasi status HIV pada

anak dilakukan dengan pemertksaan ulang dengan pemeriksaan serologis pada keadaan anak berusia 18 bulan atau pada anak berusia >18 bulan dan sudah berhenti ASI 3 bulan.

TUJUAN BELAJAR 4: Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding HIV/AIDS

Pertimbangan diagnostik

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) harus dipertimbangkan pada setiap pasien dengan infeksi serius yang tidak biasa atau berulang tanpa penyebab lain, terutama pada mereka dengan faktor risiko infeksi HIV. Setiap infeksi oportunistik atau kanker yang terkait dengan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) juga dapat terjadi tanpa infeksi HIV, meskipun mereka biasanya berkembang pada pasien dengan beberapa bentuk supresi atau cacat imun lainnya. Kemungkinan infeksi HIV harus dipertimbangkan dari kasus ke kasus. Penyebab supresi imun lainnya (misalnya, kemoterapi, gangguan kekebalan tubuh, kekurangan imun kombinasi parah (SCID), kekurangan gizi parah) harus dipertimbangkan. Misalnya, orang dewasa muda dengan leukemia yang menjalani kemoterapi berisiko tinggi untuk terjadi infeksi oportunistik.

Diagnosis Banding : Burkitt Lymphoma, Candidiasis, Coccidioidomycosis and Valley Fever, Cryptococcosis, Cryptosporidiosis, *Cytomegalovirus* (CMV), Herpes Simplex, High-Grade Malignant Immunoblastic Lymphoma, *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) (*Mycobacterium Avium- Intracellulare* [MAI]), Toxoplasmosis.

TUJUAN BELAJAR 5 : Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana HIV/AIDS

Setelah dinyatakan terinfeksi HIV maka pasien perlu dirujuk ke layanan PDP untuk menjalankan serangkaian layanan yang meliputi penilaian stadium klinis, penilaian imunologis dan penilaian virologi. Hal tersebut dilakukan untuk: 1) menentukan apakah pasien sudah memenuhi syarat untuk terapi antiretroviral; 2) menilai status supresi imun pasien; 3) menentukan infeksi oportunistik yang pernah dan sedang terjadi; dan 4) menentukan paduan obat ARV yang sesuai.

1. Penilaian Stadium Klinis

Stadium klinis harus dinilai pada saat kunjungan awal dan setiap kali kunjungan untuk penentuan terapi ARV dengan lebih tepat waktu.

2. Penilaian Imunologi (Pemeriksaan jumlah CD4)

Jumlah CD4 adalah cara untuk menilai status imunitas ODHA. Pemeriksaan CD4 melengkapi pemeriksaan klinis untuk menentukan pasien yang memerlukan pengobatan profilaksis IO dan terapi ARV. Rata rata penurunan CD4 adalah sekitar 70-100 sel/mm³/tahun, dengan peningkatan setelah pemberian ARV antara 50 – 100 sel/mm³/tahun. Jumlah limfosit total (TLC) tidak dapat menggantikan pemeriksaan CD4.

3. Pemeriksaan laboratorium sebelum memulai terapi

Dasarnya pemantauan laboratorium bukan merupakan persyaratan mutlak untuk menginisiasi terapi ARV. Pemeriksaan CD4 dan viral load juga bukan kebutuhan mutlak dalam pemantauan pasien yang mendapat terapi ARV, namun pemantauan laboratorium atas indikasi gejala yang ada sangat dianjurkan untuk memantau keamanan dan toksisitas pada ODHA yang menerima terapi ARV. Hanya apabila sumberdaya memungkinkan maka dianjurkan melakukan pemeriksaan viral load pada pasien tertentu untuk mengkonfirmasi adanya gagal terapi menurut kriteria klinis dan imunologis.

4. Persyaratan lain sebelum memulai terapi ARV

Sebelum mendapat terapi ARV pasien harus dipersiapkan secara matang dengan konseling kepatuhan karena terapi ARV akan berlangsung seumur hidupnya. Untuk ODHA yang akan memulai terapi ARV dalam keadaan jumlah CD4 di bawah 200 sel/mm³ maka dianjurkan untuk memberikan Kotrimoksazol (1x960mg sebagai pencegahan IO) 2 minggu sebelum terapi ARV. Hal ini dimaksudkan untuk:

- a. Mengkaji kepatuhan pasien untuk minum obat
- b. Menyingkirkan kemungkinan efek samping tumpang tindih antara kotrimoksazol dan obat ARV, mengingat bahwa banyak obat ARV mempunyai efek samping yang sama dengan efek samping kotrimoksazol.

5. Pengobatan Pencegahan Kotrimoksazol (PPK)

Beberapa infeksi oportunistik (IO) pada ODHA dapat dicegah dengan pemberian pengobatan profilaksis. Terdapat dua macam pengobatan pencegahan, yaitu profilaksis primer dan profilaksis sekunder.

- a. Profilaksis primer adalah pemberian pengobatan pencegahan untuk mencegah suatu infeksi yang belum pernah diderita.

- b. Profilaksis sekunder adalah pemberian pengobatan pencegahan yang ditujukan untuk mencegah berulangnya suatu infeksi yang pernah diderita sebelumnya.

Berbagai penelitian telah membuktikan efektifitas pengobatan pencegahan kotrimoksasol dalam menurunkan angka kematian dan kesakitan pada orang yang terinfeksi HIV. Hal tersebut dikaitkan dengan penurunan insidensi infeksi bakterial, parasit (*Toxoplasma*) dan *Pneumocystis carinii pneumonia* (sekarang disebut *P. jiroveci*, disingkat sebagai PCP). Pemberian kotrimoksasol untuk mencegah (secara primer maupun sekunder) terjadinya PCP dan Toxoplasmosis disebut sebagai Pengobatan Pencegahan Kotrimoksasol (PPK).

PPK dianjurkan bagi:

- a. ODHA yang bergejala (stadium klinis 2, 3, atau 4) termasuk perempuan hamil dan menyusui. Walaupun secara teori kotrimoksasol dapat menimbulkan kelainan kongenital, tetapi karena risiko yang mengancam jiwa pada ibu hamil dengan jumlah CD4 yang rendah (<200) atau gejala klinis supresi imun (stadium klinis 2, 3 atau 4), maka perempuan yang memerlukan kotrimoksasol dan kemudian hamil harus melanjutkan profilaksis kotrimoksasol.
- b. ODHA dengan jumlah CD4 di bawah 200 sel/mm³ (apabila tersedia pemeriksaan dan hasil CD4).

Tabel 1 Pemberian Kotrimoksasol Sebagai Profilaksis Primer

Indikasi	Saat Penghentian	Dosis	Pemantauan
Bila tidak tersedia pemeriksaan jumlah sel CD4, semua pasien diberikan kotrimoksasol segera setelah dinyatakan HIV positif	2 tahun setelah penggunaan kotrimoksasol jika mendapatkan ARV	960 mg/hari dosis tunggal	Efek samping berupa tanda hipersensitivitas seperti demam, rash, sindrom, Steven Johnson, tanda penekanan sumsum tulang seperti anemi, trombositopeni, lekopeni,

Bila tersedia pemeriksaan jumlah sel CD4 dan terjangkau, kotrimoksasol diberikan pada pasien dengan jumlah CD4 <200 sel/mm ³	Bila sel CD4 naik >200 sel/mm ³ pada pemeriksaan dua kali interval 6 bulan berturut-turut jika mendapatkan ARV		pansitopeni Interaksi obat dengan ARV dan obat lain yang digunakan dalam pengobatan penyakit terkait HIV.
Semua bayi lahir dari ibu hamil HIV positif berusia 6 minggu	Diberhentikan pada usia 18 bulan dengan hasil test HIV negative Jika test HIV positif diberhentikan pada usia 18 bulan jika mendapatkan terapi ARV	Trimetropim 8-10 mg/kgBB dosis tunggal	

Kotrimoksasol untuk pencegahan sekunder diberikan setelah terapi PCP atau Toxoplasmosis selesai dan diberikan selama 1 tahun. ODHA yang akan memulai terapi ARV dengan CD4 di bawah 200 sel/mm³; dianjurkan untuk memberikan kotrimoksasol 2 minggu sebelum ARV. Hal tersebut berguna untuk 1) mengkaji kepatuhan pasien dalam minum obat dan 2) menyingkirkan efek samping yang tumpang tindih antara kotrimoksasol dengan obat ARV, mengingat bahwa banyak obat ARV mempunyai efek samping yang sama dengan efek samping kotrimoksasol

DESENSITISASI KOTRIMOKSASOL

Desensitisasi jangan dicobakan pada ODHA dengan riwayat mengalami reaksi alergi yang berat (derajat hipersensitivitas 3 atau 4), berarti ODHA tidak memperoleh terapi profilaksis. Untuk itu perlu pengawasan ketat sebelum timbul infeksi oportunistik terkait dan mulai pemberian ARV untuk mencegah pasien masuk dalam fase lanjut.

1. Protokol Desensitisasi Kotrimoksazol

Langkah	Dosis
Hari 1	80 mg SMX + 16 TMP (2 ml sirup)
Hari 2	160 mg SMX + 32 TMP (4 ml sirup)
Hari 3	240 mg SMX + 48 TMP (6 ml sirup)
Hari 4	320 mg SMX + 64 TMP (8 ml sirup)
Hari 5	1 tablet dewasa SMX - TMP (400 mg SMX + 80 mg TMP)
Hari 6	2 tablet dewasa SMX - TMP atau 1 tablet forte (800 mg SMX + 160 mg TMP)

Keterangan: setiap 5 ml sirup Kotrimoksazol mengandung 200 mg SMX + 40mg TMP

2. Protokol Desensitisasi Cepat Kotrimoksazol

Selain protokol desensitisasi seperti di atas, terdapat Desensitisasi cepat kotrimoksazol yang dapat dilakukan dalam waktu 5 jam (dilakukan pada pasien rawat jalan), dengan protocol sebagai berikut:

Waktu (jam)	Dosis (TMP/SMX)	Dilusi (Pengenceran)
0	0,004/0,02 mg	1:10.000 (5 mL)
1	0,40/0,2 mg	1:1.000 (5 mL)
2	0,4/2 mg	1:100 (5 mL)
3	4/20 mg	1:10 (5 mL)
4	40/200 mg	Tidak diencerkan (5 mL)
5	160/800 mg	1 tablet forte

TATALAKSANA PEMBERIAN ARV Saat Mulai Terapi ARV

Untuk memulai terapi antiretroviral perlu dilakukan pemeriksaan jumlah CD4 (bila tersedia) dan penentuan stadium klinis infeksi HIV-nya. Hal tersebut adalah untuk menentukan apakah penderita sudah memenuhi syarat terapi antiretroviral atau belum. Berikut ini adalah rekomendasi cara memulai terapi ARV pada ODHA dewasa.

a. Tidak tersedia pemeriksaan CD4

Dalam hal tidak tersedia pemeriksaan CD4, maka penentuan mulai terapi ARV adalah didasarkan pada penilaian klinis.

b. Tersedia Pemeriksaan CD4. Rekomendasi:

- ✓ Mulai terapi ARV pada semua pasien dengan jumlah CD4 <350 sel/mm³ tanpa memandang stadium klinisnya.

- ✓ Terapi ARV dianjurkan pada semua pasien dengan TB aktif, ibu hamil dan koinfeksi Hepatitis B tanpa memandang jumlah CD4.

Tabel 2 Saat Memulai Terapi Pada ODHA Dewasa

Target Populasi	Stadium Klinis	Jumlah Sel CD4	Rekomendasi
ODHA dewasa	Stadium klinis 1 dan 2	>350 sel/mm ³	Belum terapi. Monitor gejala klinis dan jumlah sel CD4 setiap 6-12 bulan
		<350 sel/mm ³	Mulai terapi
	Stadium linis 3 dan 4	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Pasien dengan ko-infeksi TB	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Pasien dengan ko-infeksi Hepatitis B Kronik aktif	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi
Ibu hamil	Apapun stadium klinis	Berapapun jumlah sel CD4	Mulai terapi

Memulai Terapi ARV pada Keadaan Infeksi Oportunistik (IO) yang Aktif

Infeksi oportunistik dan penyakit terkait HIV lainnya yang perlu pengobatan atau diredakan sebelum terapi ARV dapat dilihat dalam tabel di bawah ini.

Tabel 3 Tatalaksana IO Sebelum Memulai Terapi ARV

Jenis Infeksi Oportunistik	Rekomendasi
<i>Progresif Multifocal Leukoencephalopathy</i> , Sarkoma Kaposi,	ARV diberikan langsung setelah diagnosis infeksi ditegakkan
Tuberkulosis, PCP, Kriptokokosis, MAC	ARV diberikan setidaknya 2 minggu setelah pasien mendapatkan

Prinsip dalam Pemberian ARV adalah:

- ✓ Paduan obat ARV harus menggunakan 3 jenis obat yang terserap dan berada dalam dosis terapeutik. Prinsip tersebut untuk menjamin efektivitas penggunaan obat.
- ✓ Membantu pasien agar patuh minum obat antara lain dengan mendekatkan akses pelayanan ARV.
- ✓ Menjaga kesinambungan ketersediaan obat ARV dengan menerapkan manajemen logistik yang baik.

ANJURAN PEMILIHAN OBAT ARV LINI PERTAMA

Paduan yang ditetapkan oleh pemerintah untuk lini pertama adalah: **2 NRTI + 1 NNRTI**

Mulailah terapi antiretroviral dengan salah satu dari paduan di bawah ini:

AZT + 3TC + NVP	(Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine)	ATAU
AZT + 3TC + EFV	(Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz)	ATAU
TDF + 3TC (atau FTC) + NVP	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Nevirapine)	ATAU
TDF + 3TC (atau FTC) + EFV	(Tenofovir + Lamivudine (atau Emtricitabine) + Efavirenz)	

Tabel 4 Paduan Lini Pertama yang Direkomendasikan Pada Orang Dewasa yang Belum Pernah Mendapat Terapi ARV

Populasi Target	Pilihan yang direkomendasikan	Catatan
Dewasa dan anak	AZT atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV atau NVP	Merupakan pilihan paduan yang sesuai untuk sebagian besar pasien

		Gunakan FDC jika tersedia
Perempuan hamil	AZT + 3TC + EFV atau NVP	Tidak boleh menggunakan EFV pada trimester pertama TDF bisa merupakan pilihan
Ko-infeksi HIV/TB	AZT atau TDF + 3TC (FTC) + #FV	Mulai terapi ARV segera setelah terapi TB data ditoleransi (antara 2 minggu hingga 8 minggu) Gunakan NVP atau triple NRTI bila EFV tidak dapat digunakan
Ko-infeksi HIV/Hepatitis B kronik aktif	TDF + 3TC (FTC) + EFV atau NVP	Pertimbangkan pemeriksaan HBsAg terutama bila TDF merupakan paduan lini pertama. Diperlukan penggunaan 2 ARV yang memiliki aktivitas anti-HBV

Berbagai pertimbangan dalam penggunaan dan pilihan Paduan Terapi ARV:

a. Memulai dan Menghentikan Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)

Nevirapine dimulai dengan dosis awal 200 mg setiap 24 jam selama 14 hari pertama dalam paduan ARV lini pertama bersama AZT atau TDF + 3TC. Bila tidak ditemukan tanda toksisitas hati, dosis dinaikkan menjadi 200 mg setiap 12 jam pada hari ke-15 dan selanjutnya. Mengawali terapi dengan dosis rendah tersebut diperlukan karena selama 2 minggu pertama terapi NVP menginduksi metabolisemenya sendiri. Dosis awal tersebut juga mengurangi risiko terjadinya ruam dan hepatitis oleh karena NVP yang muncul dini. Bila NVP perlu dimulai lagi setelah pengobatan dihentikan selama lebih dari 14 hari, maka diperlukan kembali pemberian dosis awal yang rendah tersebut.

Cara menghentikan paduan yang mengandung NNRTI:

- ✓ Hentikan NVP atau EFV
- ✓ Teruskan NRTI (2 obat ARV saja) selama 7 hari setelah penghentian Nevirapine dan Efavirenz, (ada yang menggunakan 14 hari setelah penghentian Efavirenz)

kemudian hentikan semua obat. Hal tersebut guna mengisi waktu paruh NNRTI yang panjang dan menurunkan risiko resistensi NNRTI.

b. Pilihan pemberian Triple NRTI

Regimen triple NRTI digunakan hanya jika pasien tidak dapat menggunakan obat ARV berbasis NNRTI, seperti dalam keadaan berikut:

- ✓ Ko-infeksi TB/HIV, terkait dengan interaksi terhadap Rifampisin
- ✓ Ibu Hamil, terkait dengan kehamilan dan ko-infeksi TB/HIV
- ✓ Hepatitis, terkait dengan efek hepatotoksik karena NVP/EFV/PI Anjuran paduan triple NRTI yang dapat dipertimbangkan adalah AZT+3TC+TDF

Penggunaan Triple NRTI dibatasi hanya untuk 3 bulan lamanya, setelah itu pasien perlu di kembalikan pada penggunaan lini pertama karena supresi virologisnya kurang kuat.

c. Penggunaan AZT dan TDF

AZT dapat menyebabkan anemi dan intoleransi gastrointestinal.

- ✓ Indeks Massa Tubuh (IMT / BMI = Body Mass Index) dan jumlah CD4 yang rendah merupakan faktor prediksi terjadinya anemi oleh penggunaan AZT.
- ✓ Perlu diketahui faktor lain yang berhubungan dengan anemi, yaitu antara lain malaria, kehamilan, malnutrisi dan stadium HIV yang lanjut.
- ✓ TDF dapat menyebabkan toksisitas ginjal. Insidensi nefrotoksitas dilaporkan antara 1% sampai 4% dan angka Sindroma Fanconi sebesar 0.5% sampai 2%.
- ✓ TDF tidak boleh digunakan pada anak dan dewasa muda dan sedikit data tentang keamanannya pada kehamilan.
- ✓ TDF juga tersedia dalam sediaan FDC (TDF+FTC) dengan pemberian satu kali sehari yang lebih mudah diterima ODHA

d. Perihal Penggunaan d4T

Stavudin (d4T) merupakan ARV dari golongan NRTI yang poten dan telah digunakan terutama oleh negara yang sedang berkembang dalam kurun waktu yang cukup lama. Keuntungan dari d4T adalah tidak membutuhkan data laboratorium awal untuk memulai serta harganya yang relatif sangat terjangkau dibandingkan dengan NRTI yang lain seperti Zidovudin (terapi ARV), Tenofovir (TDF) maupun Abacavir (ABC). Namun dari hasil studi didapat data bahwa penggunaan d4T, mempunyai efek

samping permanen yang bermakna, antara lain lipodistrofi dan neuropati perifer yang menyebabkan cacat serta laktat asidosis yang menyebabkan kematian.

Efek samping karena penggunaan d4T sangat berkorelasi dengan lama penggunaan d4T (semakin lama d4T digunakan semakin besar kemungkinan timbulnya efek samping). WHO dalam pedoman tahun 2006 merekomendasikan untuk mengevaluasi penggunaan d4T setelah 2 tahun dan dalam pedoman pengobatan ARV untuk dewasa tahun 2010 merekomendasikan untuk secara bertahap mengganti penggunaan d4T dengan Tenofovir (TDF).

Berdasarkan kesepakatan dengan panel ahli, maka pemerintah memutuskan sebagai berikut:

- ✓ Menggunakan AZT atau TDF pada pasien yang baru memulai terapi dan belum pernah mendapat terapi ARV sebelumnya
- ✓ Pada pasien yang sejak awal menggunakan d4T dan tidak dijumpai efek samping dan/atau toksisitas maka direkomendasikan untuk diganti setelah 6 bulan
- ✓ Jika terjadi efek samping akibat penggunaan AZT (anemia), maka sebagai obat substitusi gunakan TDF.
- ✓ Pada saat sekarang penggunaan Stavudin (d4T) dianjurkan untuk dikurangi karena banyaknya efek samping. Secara nasional dilakukan penarikan secara bertahap (*phasing out*) dan mendatang tidak menyediakan lagi d4T setelah stok nasional habis.

e. Penggunaan Protease Inhibitor (PI)

Obat ARV golongan Protease Inhibitor (PI) TIDAK dianjurkan untuk terapi Lini Pertama, hanya digunakan sebagai Lini Kedua. Penggunaan pada Lini Pertama hanya bila pasien benar-benar mengalami Intoleransi terhadap golongan NNRTI (Efavirenz atau Nevirapine). Hal ini dimaksudkan untuk tidak menghilangkan kesempatan pilihan untuk Lini Kedua. mengingat sumber daya yang masih terbatas.

Pemantauan Klinis Dan Laboratoris Selama Terapi ARV Lini Pertama

Pemantauan pasien dengan infeksi HIV dilakukan baik pada pasien yang belum memenuhi syarat terapi antiretroviral dan terlebih pada pasien yang sudah memulai terapinya. Enam bulan sejak memulai terapi ARV merupakan masa yang kritis dan penting. Diharapkan dalam masa tersebut akan terjadi perkembangan klinis dan imunologis ke arah yang lebih baik, meskipun hal tersebut kadang tidak terjadi dan atau terjadi toksisitas obat.

Berbagai faktor mempengaruhi perbaikan klinis maupun imunologis sejak memulai ART, antara lain beratnya keadaan klinis dan rendahnya jumlah CD4 saat memulai. Selain itu perlu diingat juga bahwa pemulihan keadaan klinis dan imunologis tersebut memerlukan waktu untuk bisa terjadi dan menunjukkan hasil. Di bawah akan diulas beberapa hal yang perlu dipantau pada pasien yang belum maupun sudah mulai mendapat terapi ARV, baik pada 6 bulan pertama maupun pemantauan jangka panjang.

a. Pasien yang belum memenuhi syarat terapi ARV

Pasien yang belum memenuhi syarat terapi antiretroviral (terapi ARV) perlu dimonitor perjalanan klinis penyakit dan jumlah CD4-nya setiap 6 bulan sekali. Evaluasi klinis meliputi parameter seperti pada evaluasi awal termasuk pemantauan berat badan dan munculnya tanda dan gejala klinis perkembangan infeksi HIV.

Parameter klinis dan jumlah CD4 tersebut digunakan untuk mencatat perkembangan stadium klinis pada setiap kunjungan dan menentukan saat pasien mulai memenuhi syarat untuk terapi profilaksis kotrimoksazol dan atau terapi ARV. Berbagai faktor mempengaruhi perkembangan klinis dan imunologis sejak terdiagnosis terinfeksi HIV. Penurunan jumlah CD4 setiap tahunnya adalah sekitar 50 sampai 100 sel/mm³. Evaluasi klinis dan jumlah CD4 perlu dilakukan lebih ketat ketika mulai mendekati ambang dan syarat untuk memulai terapi ARV.

b. Pemantauan Pasien dalam Terapi Antiretroviral

✓ Pemantauan Klinis

Frekuensi Pemantauan klinis tergantung dari respon terapi ARV. Sebagai batasan minimal, Pemantauan klinis perlu dilakukan pada minggu 2, 4, 8, 12 dan 24 minggu sejak memulai terapi ARV dan kemudian setiap 6 bulan bila pasien telah mencapai keadaan stabil.

Pada setiap kunjungan perlu dilakukan penilaian klinis termasuk tanda dan gejala efek samping obat atau gagal terapi dan frekuensi infeksi (infeksi bakterial, kandidiasis dan atau infeksi oportunistik lainnya) ditambah konseling untuk membantu pasien memahami terapi ARV dan dukungan kepatuhan.

✓ Pemantauan Laboratoris

- Pemantauan CD4 secara rutin setiap 6 bulan, atau lebih sering bila ada indikasi klinis. Angka limfosit total (TLC = total lymphocyte count) tidak direkomendasikan untuk digunakan memantau terapi karena perubahan nilai TLC tidak dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan terapi.
- Untuk pasien yang akan memulai terapi dengan AZT maka perlu dilakukan pengukuran kadar Hemoglobin (Hb) sebelum memulai terapi dan pada minggu ke 4, 8 dan 12 sejak mulai terapi atau ada indikasi tanda dan gejala anemia
- Pengukuran ALT (SGPT) dan kimia darah lainnya perlu dilakukan bila ada tanda dan gejala dan bukan berdasarkan sesuatu yang rutin. Akan tetapi bila menggunakan NVP untuk perempuan dengan CD4 antara 250 – 350 sel/mm³ maka perlu dilakukan pemantauan enzim transaminase pada minggu 2, 4, 8 dan 12 sejak memulai terapi ARV (bila memungkinkan), dilanjutkan dengan pemantauan berdasar gejala klinis.
- Evaluasi fungsi ginjal perlu dilakukan untuk pasien yang mendapatkan TDF
- Keadaan hiperlaktatemia dan asidosis laktat dapat terjadi pada beberapa pasien yang mendapatkan NRTI, terutama d4T atau ddI. Tidak direkomendasi untuk pemeriksaan kadar asam laktat secara rutin, kecuali bila pasien menunjukkan tanda dan gejala yang mengarah pada asidosis laktat
- Penggunaan Protease Inhibitor (PI) dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid. Beberapa ahli menganjurkan pemeriksaan gula darah dan profil lipid secara reguler tetapi lebih diutamakan untuk dilakukan atas dasar tanda dan gejala

- Pengukuran Viral Load (VL) sampai sekarang tidak dianjurkan untuk memantau pasien dalam terapi ARV dalam keadaan terbatas fasilitas dan kemampuan pasien. Pemeriksaan VL digunakan untuk membantu diagnosis gagal terapi. Hasil VL dapat memprediksi gagal terapi lebih awal dibandingkan dengan hanya menggunakan pemantauan klinis dan pemeriksaan jumlah CD4
- Jika pengukuran VL dapat dilakukan maka terapi ARV diharapkan menurunkan VL menjadi tidak terdeteksi (undetectable) setelah bulan ke 6.

✓ Pemantauan Pemulihan Jumlah Sel CD4

Pemberian terapi ARV akan meningkatkan jumlah CD4. Hal ini akan berlanjut bertahun-tahun dengan terapi yang efektif. Keadaan tersebut, kadang tidak terjadi, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 yang sangat rendah pada saat mulai terapi. Meskipun demikian, pasien dengan jumlah CD4 yang sangat rendah tetap dapat mencapai pemulihan imun yang baik tetapi memerlukan waktu yang lebih lama.

Pada pasien yang tidak pernah mencapai jumlah CD4 yang lebih dari 100 sel/mm³ dan atau pasien yang pernah mencapai jumlah CD4 yang tinggi tetapi kemudian turun secara progresif tanpa ada penyakit/kondisi medis lain, maka perlu dicurigai adanya keadaan gagal terapi secara imunologis. Data jumlah CD4 saat mulai terapi ARV dan perkembangan CD4 yang dievaluasi tiap 6 bulan sangat diperlukan untuk menentukan adanya gagal terapi secara imunologis. Pada sebagian kecil pasien dengan stadium lanjut dan jumlah CD4 yang rendah pada saat mulai terapi ARV, kadang jumlah CD4 tidak meningkat atau sedikit turun meski terjadi perbaikan klinis.

c. Kematian dalam Terapi Antriretroviral

Sejak dimulainya terapi ARV, angka kematian yang berhubungan dengan HIV semakin turun. Secara umum, penyebab kematian pasien dengan infeksi HIV disebabkan karena penanganan infeksi oportunistik yang tidak adekuat, efek samping ARV berat (Steven Johnson Syndrome), dan keadaan gagal fungsi hati stadium akhir (ESLD - End Stage Liver Disease) pada kasus ko-infeksi HIV/HVB. Paradigma baru yang menjadi tujuan global dari UNAIDS adalah Zero AIDS-related death. Hal ini dapat tercapai bila pasien

datang di layanan HIV dan mendapat terapi ARV secepatnya. Terapi antiretroviral memiliki pertimbangan tersendiri pada populasi khusus. Populasi khusus antara lain Ibu hamil, Ko-infeksi HIV/Hepatitis B (HBV) dan Hepatitis C (HCV), Ko-infeksi Tuberkulosis, Pengguna NAPZA suntik, Pengguna Metadon, Keadaan nefropati yang berhubungan dengan HIV dan Profilaksis pasca pejanan.

TUJUAN BELAJAR 6 : Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan HIV/AIDS

Sindrom Pulih Imun (Spi – *Immunie Reconstitution Syndrome* = Iris)

Sindrom Pulih Imun (SPI) atau Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) adalah perburukan kondisi klinis sebagai akibat respons inflamasi berlebihan pada saat pemulihan respons imun setelah pemberian terapi antiretroviral. Sindrom pulih imun mempunyai manifestasi dalam bentuk penyakit infeksi maupun non infeksi. Manifestasi tersering pada umumnya adalah berupa inflamasi dari penyakit infeksi. Sindrom pulih imun infeksi ini didefinisikan sebagai timbulnya manifestasi klinis atau perburukan infeksi yang ada sebagai akibat perbaikan respons imun spesifik patogen pada ODHA yang berespons baik terhadap ARV.

Mekanisme SPI belum diketahui dengan jelas, diperkirakan hal ini merupakan respon imun berlebihan dari pulihnya sistem imun terhadap rangsangan antigen tertentu setelah pemberian ARV. Insidens sindrom pulih imun secara keseluruhan berdasarkan meta analisis adalah 16.1%. Namun, insidens ini juga berbeda pada tiap tempat, tergantung pada rendahnya derajat sistem imun dan prevalensi infeksi oportunistik dan koinfeksi dengan patogen lain.

Pada saat ini dikenal dua jenis SPI yang sering tumpang tindih, yaitu sindrom pulih imun *unmasking* (*unmasking* IRD) dan sindrom pulih imun paradoksikal. Jenis *unmasking* terjadi pada pasien yang tidak terdiagnosis dan tidak mendapat terapi untuk infeksi oportunistiknya dan langsung mendapatkan terapi ARV-nya. Pada jenis paradoksikal, pasien telah mendapatkan pengobatan untuk infeksi oportunistiknya. Setelah mendapatkan ARV, terjadi perburukan klinis dari penyakit infeksi tersebut.

Manifestasi klinis yang muncul sangat bervariasi dan tergantung dari bahan infeksi atau non-infeksi yang terlibat, sehingga diagnosis menjadi tidak mudah. Pada waktu menegakkan diagnosis SPI perlu dicantumkan penyakit infeksi atau non infeksi yang menjadi penyebabnya (misal IRIS TB, IRIS Toxoplasmosis). *International Network Study of HIV-associated IRIS* (INSHI) membuat konsensus untuk kriteria diagnosis sindrom pulih imun sebagai berikut:

1. Menunjukkan respons terhadap terapi ARV dengan: Mendapatkan terapi SRV dan Penurunan viral load >1 log kopi/ml (jika tersedia).
2. Perburukan gejala klinis infeksi atau timbul reaksi inflamasi yang terkait dengan inisiasi terapi ARV.
3. Gejala klinis tersebut bukan disebabkan oleh:

- a. Gejala klinis dari infeksi yang diketahui sebelumnya yang telah berhasil disembuhkan (Expected clinical course of a previously recognized and successfully treated infection).
- b. Efek samping obat atau toksisitas
- c. Kegagalan terapi
- d. Ketidapatuhan menggunakan ARV

Beberapa faktor risiko terjadinya SPI adalah jumlah CD4 yang rendah saat memulai terapi ARV, jumlah virus RNA HIV yang tinggi saat memulai terapi ARV, banyak dan beratnya infeksi oportunistik, penurunan jumlah virus RNA HIV yang cepat selama terapi ARV, belum pernah mendapat ARV saat diagnosis infeksi oportunistik, dan pendeknya jarak waktu antara memulai terapi infeksi oportunistik dan memulai terapi ARV. Tatalaksana SPI meliputi pengobatan patogen penyebab untuk menurunkan jumlah antigen dan meneruskan terapi ARV. Terapi antiinflamasi seperti obat antiinflamasi non steroid dan steroid dapat diberikan. Dosis dan lamanya pemberian kortikosteroid belum pasti, berkisar antara 0,5- 1 mg/kg/hari prednisolon.

REFERENSI

1. Karen, Garna, *Imunologi Dasar*, ed 12 FKUI, Jakarta.
2. K, Abbas, Abdul, *Imunologi Dasar Abbas*, ed 5, Elsevier.
3. PAPDI, 2016, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, ed 4 jilid 1,2,3, Interna Publishing, Jakarta.
4. *Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada orang dewasa*, 2011, Kementerian Kesehatan PRepublik Indonesia.

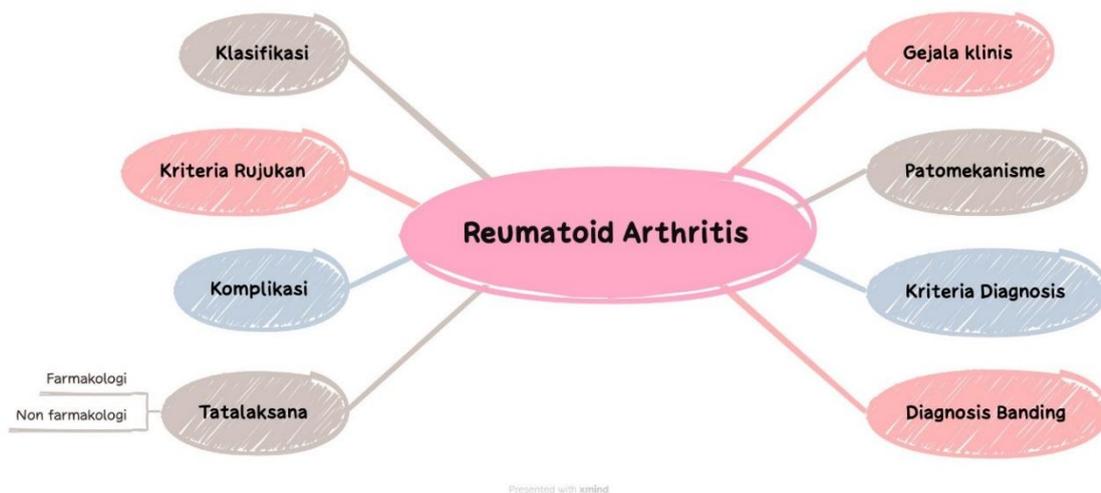
SKENARIO IV (Nyeri Sendi)

Seorang laki-laki berusia 28 tahun datang ke Rumah Sakit dengan keluhan nyeri pada sendi jari tangan kanan sejak 1 minggu yang lalu, disertai bengkak dan kemerahan. Pasien pernah memiliki keluhan serupa tetapi hanya diobati dengan obat penghilang rasa nyeri. Pemeriksaan *vital sign* TD 120/70 mmHg, denyut nadi 90x/menit, pernafasan 20x/menit dan suhu 36,8⁰C. Pemeriksaan fisik lokalis pada manus dextra ditemukan edema, eritema dan penurunan *range of movement di sendi jari tangan kanan*. Dokter menyarankan dilakukan pemeriksaan penunjang berupa faktor rheumatoid (RF) serum.

Tujuan belajar

1. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala klinis rheumatoid arthritis
2. Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme rheumatoid arthritis
3. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding rheumatoid arthritis
4. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis rheumatoid arthritis
5. Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana rheumatoid arthritis
6. Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan rheumatoid arthritis

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/ Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1	11	6	17	Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala klinis rheumatoid arthritis	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2				Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme rheumatoid arthritis	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
3				Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding rheumatoid arthritis	Kognitif	Reasoning	MCQ	1
4				Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis rheumatoid arthritis	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
5				Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana rheumatoid arthritis	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
6				Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan rheumatoid arthritis	Kognitif	Recall	MCQ	1

PEMBAHASAN

TUJUAN BELAJAR 1: Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala klinis rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit sendi inflamasi yang kronis, berasal dari autoimun yang ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap imunoglobulin G (IgG; yaitu, faktor rheumatoid (RF)) dan protein citrullinated (yaitu, anti-citrullinate protein antibody (ACPAs)). Jika dirawat dengan tidak tepat, RA dapat menyebabkan kerusakan sendi yang terakumulasi dan cacat yang irreversibel. RA adalah penyakit heterogen, dengan manifestasi klinis dan mekanisme patofisiologi yang bervariasi antar individu. Autoantibodi adalah karakteristik penting dari RA (seropositif RA), tetapi beberapa individu negatif untuk autoantibodi ini (seronegative RA). Penyakit ini kompleks dan melibatkan faktor lingkungan yang memicu penyakit pada individu yang rentan secara genetik.

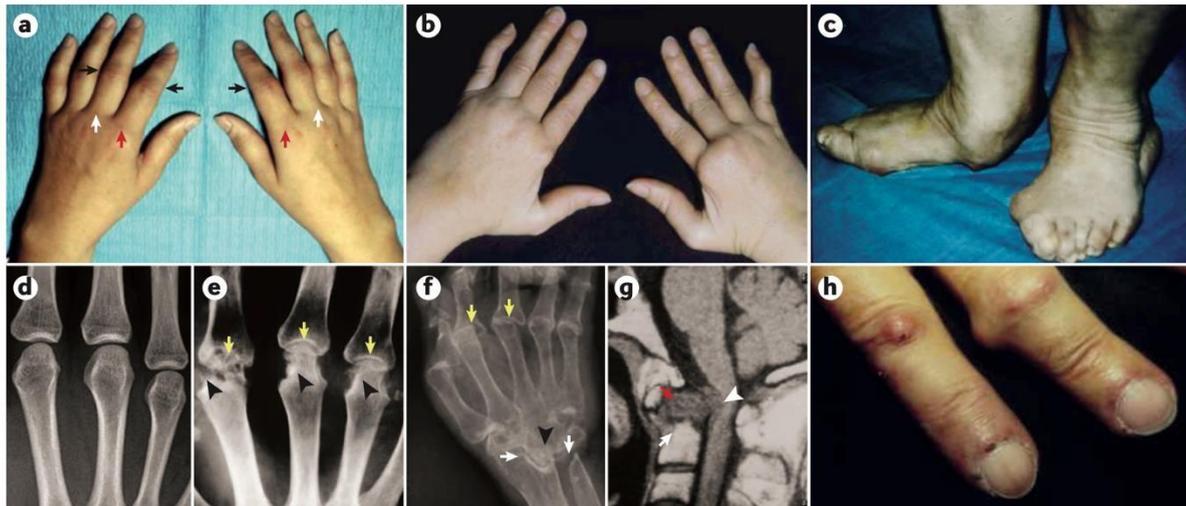
Gejala dari penyakit ini adalah nyeri pada gerakan pasif, pembengkakan, sensasi panas, kekakuan di pagi hari yang berlangsung lebih dari satu jam. Jari-jari berbentuk spindle sering dijumpai. Gejala yang timbul melibatkan sendi pergelangan tangan, jari-jari, kaki, siku, pergelangan kaki, lutut dan bagian tubuh lainnya seperti bahu, pinggul dan tulang belakang servikal. Semua gejala yang disebutkan bisa berlangsung lebih dari 6 minggu. Gejala pada awal onset adalah gejala prodromal (Lelah/malaise, anoreksia, seluruh tubuh terasa lemah yang berlangsung berminggu-minggu atau berbulan-bulan).

Manifestasi Sendi

Sinovium rheumatoid ditandai dengan ekspansi jaringan pada permukaan dari kartilago dan tulang. Jaringan yang berekspansi ini dikenal sebagai panus yaitu menyerupai tumor invasif lokal dan meluas ke permukaan tulang rawan. Pannus juga menyerang ruang sumsum tulang secara langsung atau melalui pori-pori di tulang kortikal. Pada rheumatoid arthritis aktif, matriks ekstraseluler dari tulang rawan, ligamen, dan tendon dihancurkan oleh proteinase yang diproduksi oleh sel-sel sinovial, terutama fibroblast, dan oleh sel kondrosit itu sendiri. Milieu cytokine inflamasi – terutama interleukin-1 β dan TNF – secara langsung mengaktifkan sel-sel ini untuk memproduksi matriks metalloproteinase, termasuk kolagenase, stromelysin gelatinase, dan ADAMTS5, yang berkontribusi pada mendestruksi tulang rawan dan sendi.

Destruksi tulang membutuhkan aksi osteoklast, yang membedakan melalui aksi gabungan aktivator reseptor RANKL, dan cytokines pro-inflamasi, terutama TNF dan interleukin-6. Sumber yang paling penting dari RANKL, yang menyebabkan rusaknya tulang pada rheumatoid arthritis adalah fibroblast sinovial, tetapi beberapa subset sel T dan sel B juga menghasilkan RANKL. Jaringan sinovial yang mengalami inflamasi dan panus membawa sitosin inflamasi dan sel-sel yang mengekspresikan RANKL ke lingkungan mikro tulang, yang menginduksi osteoklastogenesis. Osteoklast menempel pada tulang, membentuk lingkungan asam yang mengalir dari tulang, dan menghasilkan enzim, termasuk cathepsin K, yang merusak matriks tulang. Selain itu, inhibitor dari jalur sinyal Wnt mencegah diferensiasi osteoblast dan perbaikan tulang. RANKL dan cytokines pro-inflamasi memasuki sirkulasi, menyebabkan kerusakan tulang sistemik dan osteoporosis dan meningkatkan risiko patah tulang. Kerusakan tulang sistemik dimulai pada fase pra-klinis dari rheumatoid arthritis, karena ACPA dapat secara langsung menyebabkan osteoclastogenesis dengan memicu aktivasi reseptor Fc dan pelepasan cytokine dari makrofag dan mengaktifkan osteoklast. Terapi yang baik dan pendekatan agresif untuk mengendalikan peradangan telah mengurangi keparahan kerusakan tulang articular dan sistemik pada pasien dengan rheumatoid arthritis.

Pembengkakan sendi sinovial adalah fitur klinis utama dari RA dan biasanya disertai dengan kekakuan di pagi hari dan nyeri pada saat pemeriksaan. Contoh-contoh khas pasien dengan RA fase awal, establish dan late ditunjukkan pada Gambar 1. Saat ini, terjadi evolusi dramatis pada penyakit ini serta sangat mengganggu mobilitas dan bahkan dapat menyebabkan kebutuhan penggunaan kursi roda atau tempat tidur. Sendi yang terlibat dalam RA cukup spesifik dan berbeda dari jenis keterlibatan dalam gangguan sendi lainnya, termasuk sendi metakarpofalangeal dan sendi interfalangeal proksimal dari tangan dan kaki, serta sendi pergelangan tangan, pinggul, leher, bahu, lutut dan paha. Meskipun semua sendi perifer dapat terlibat, sendi interphalangeal distal dan sendi axial adalah sendi yang paling sering terkena pada pasien RA. Sendi yang paling jarang terjadi pada pasien RA adalah keterlibatan sendi C1–C2 tulang belakang. RA juga berbeda dari bentuk-bentuk arthritis lainnya dikarenakan sifatnya yang sangat merusak, yang menyebabkan degradasi inflamasi tulang rawan dan penghancuran tulang sendi dan periartikular. Terlepas dari gejala khas ini, banyak gangguan yang mirip dengan gejala RA, yang membuat diagnosis diferensial sulit, terutama pada penyakit RA di fase awal. Gangguan yang mirip ini adalah arthritis virus, arthritis Lyme, penyakit jaringan ikat, spondyloarthritis perifer, arthritis psoriasis, osteoarthritis dan penyakit metabolik.



Gambar 1. Manifestasi Klinis RA. Early rheumatoid arthritis (RA; bagian a), ditandai dengan pembengkakan ringan, hampir tidak dapat diidentifikasi dari persendian metakarpofalangeal kedua (panah merah) dan ketiga (panah putih) pada kedua tangan dan beberapa persendian interphalangeal proximal (panah hitam). Established RA (bagian b) dengan berbagai deformitas, termasuk subluxation (yaitu, dislokasi parsial atau tidak lengkap dari sendi) pada sendi metacarpophalangeal, deformitas swan-neck beberapa jari, yang paling menonjol terlihat pada digit kelima (jari kelingking), dan deformiti Z dari tumit di tangan kanan. Late, severe RA (bagian c) dengan keterlibatan rusaknya pergelangan kaki dan sendi kaki. X-ray tangan berkisar dari normal (bagian d) hingga kerusakan parah (Bagian e dan f) dengan erosi tulang (panah hitam, bagian e) dan pemendekan ruang sendi yang sesuai dengan hilangnya tulang kartilago (panah kuning, bagian e) dan perubahan ruang persendian (kartilago) antara berbagai tulang karpal kecil saling bergabung hampir membentuk jenis tulang 'satu' (yaitu, "os carpale"; panah hitam, sebagian f). Perubahan tulang juga melibatkan deformasi pensil-in-cup (panah kuning, bagian f, menunjuk ke 'cup') dan rusaknya radius distal dan ulna distal di mana mereka berinteraksi dengan karpus. (panah putih, part f). MRI tulang belakang servikal (bagian g) menunjukkan pembentukan panus yang parah (panah merah) pada sendi atlantodental dengan kompresi medulla (panah putih) karena hiperplasia sinovial. Dens dari sumbu menunjukkan erosi yang parah (panah putih). Timbulnya nodul reumatoid (bagian h) pada sisi dorsal dan lateral beberapa jari dan vasculitis periungual pada nailfolds (black dots). Bagian d dan e diadaptasi dari REF. 248, Macmillan Publishers Limited.

Manifestasi sistemik

RA tidak hanya mempengaruhi sendi. Sebagai penyakit sistemik, RA dikaitkan dengan peningkatan respons fase akut dan dapat menyebabkan sejumlah manifestasi ekstra-artikular di mata, paru-paru, jantung dan organ lainnya. Nodul rheumatoid dan vasculitis dapat diamati pada severe RA, meskipun mereka kurang umum saat ini. Namun, penyakit kardiovaskular adalah umum pada RA, dan insiden penyakit paru-paru interstitial bahkan dilaporkan telah meningkat dari waktu ke waktu, dengan insiden diperkirakan 4 kasus per 1.000 orang per tahun pada tahun 2010. Meskipun peningkatan penyakit paru-paru interstitial dapat dikaitkan dengan peningkatan kesadaran dan beberapa bias deteksi dari waktu ke waktu, penyakit paru interstitial (selain penyakit kardiovaskular) adalah salah satu manifestasi ekstra-artikular yang paling parah dari RA, dengan kelangsungan hidup rata-rata pasien ~ 3 tahun. RA juga dapat disertai dengan sindrom Sjögren sekunder; proses inflamasi kronis dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular, amiloid sekunder dan limfoma. RA juga dapat disertai dengan fibromyalgia. Manifestasi ekstra-artikular dan komplikasi dari penyakit dapat dikurangi dengan tatalaksana yang efektif.

Infark miokard, stroke, fenomena Raynaud dan luka kulit muncul karena gagal vaskular di daerah perifer terjadi karena trombosis pembuluh darah. Indikasi sistemik dari rheumatoid arthritis adalah letargis, melankolis, kurus, limfatis, depresi klinis, pembesaran abnormal organ spleen, kelemahan otot, white nails, detak jantung yang lebih cepat, demam (origin is unknown). Manifestasi pada mata adalah sklerotitis anterior (berubah menjadi warna biru dan nyeri) dan sklerotitis posterior (penyakit Graves atau hipertiroidisme, kerusakan koroid dan hilangnya penglihatan).

Pemeriksaan penunjang :

1. Laboratorium : peningkatan LED, Faktor rheumatoid (RF) serum positif, ACPA (anti-cyclic citrullinated peptide antibody)/ anti-CCP positif, dan CRP meningkat.
2. Biopsi synovium/ nodul rheumatoid
3. Radiologi :
X-ray tangan dan kaki. Gambaran dini berupa pembengkakan jaringan lunak, diikuti osteoporosis juxta-articular dan erosi pada bare area tulang. Keadaan

lanjut terlihat penyempitan celah sendi, osteoporosis difus, erosi meluas sampai daerah subkondral.



Figure 1



Figure 2

Gambar 2. X-ray tangan (1) normal dan (2) Artritis Rheumatoid

TUJUAN BELAJAR 2: Mahasiswa mampu menjelaskan patomekanisme rheumatoid arthritis

Beberapa faktor risiko diketahui terlibat dalam patomekanisme berkembangnya RA, yaitu genetika, jenis kelamin wanita dan faktor lingkungan. Faktor risiko lingkungan termasuk merokok, paparan silika, agen infeksi, kekurangan vitamin D, obesitas dan perubahan mikrobiota.

1. Genetik

RA memiliki komponen genetik yang kuat. Specific class II human leukocyte antigen (HLA; juga dikenal sebagai kompleks mayor histocompatibilitas (MHC)) loci, yang mengkodekan molekul MHC yang mungkin mengandung epitop bersama, menunjukkan asosiasi yang sangat kuat dengan RA. Epitop bersama adalah motif asam amino spesifik yang biasanya dikodekan oleh beberapa allele dari lokus HLA-antigen D related (DR), terutama HLA-DRB1*01 dan HLA-DRB 1*04, yang secara signifikan terkait dengan risiko perkembangan penyakit RA.

2. Epigenetik

Studi telah menunjukkan bahwa varian genetik yang terkait dengan RA diperkaya dengan tanda-tanda epigenetik kromatin aktif dalam sel T helper CD4+. Epigenetik, termasuk metilasi DNA dan histone acetylation, mungkin memiliki peran dalam perkembangan RA. Pada orang kembar monozygotik yang tidak konsisten untuk RA,

metilasi DNA pada EXOSC1 (mengkode protein yang terlibat dalam degradasi RNA) berbeda antara kembar tersebut yang terkena dan yang tidak terkena. Studi metilasi DNA terbesar dari RA pada individu dengan RA teridentifikasi sembilan cluster dengan pola metilasi diferensial di wilayah HLA dibandingkan dengan kontrol berupa individu sehat, yang menunjukkan bahwa efek genetik dari varian risiko HLA terlibat, selain genetik, sebagian karena metilasi DNA yang berubah. Metilasi DNA menyediakan mekanisme melalui mana faktor lingkungan dapat memicu perubahan dalam aktivitas sel. Misalnya, pada perokok, tingkat metilasi lebih tinggi pada individu dengan ACPA-positif RA yang membawa alel risiko HLA-DRB1 daripada pada mereka yang tidak membawa alel risiko; perbedaan ini dalam metilasi tidak diamati pada non-perokok. Dua penelitian telah melaporkan bahwa pola yang berbeda dari metilasi DNA dan transkripsi terjadi dalam fibroblast-like synoviocytes (FLS) dari sendi yang berbeda pada pasien dengan RA; temuan ini dapat memberikan mekanisme untuk menjelaskan mengapa RA cenderung simetris dan mempengaruhi beberapa sendi lebih parah daripada yang lain.

3. Jenis kelamin

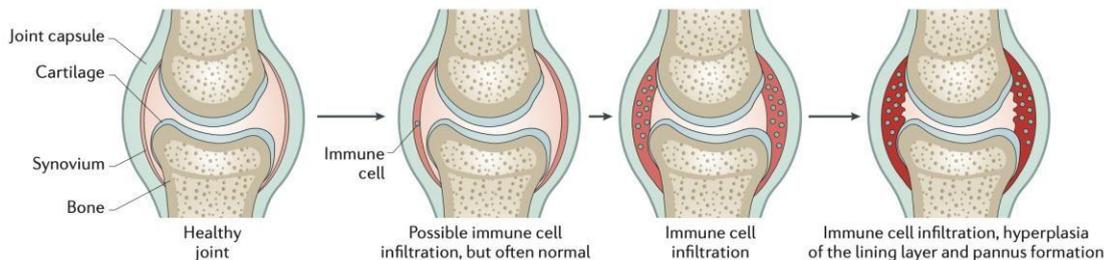
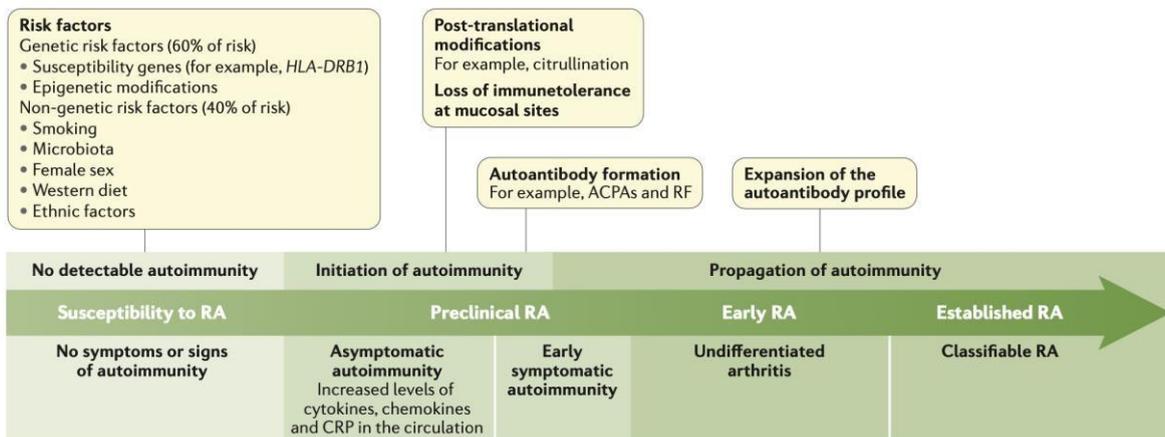
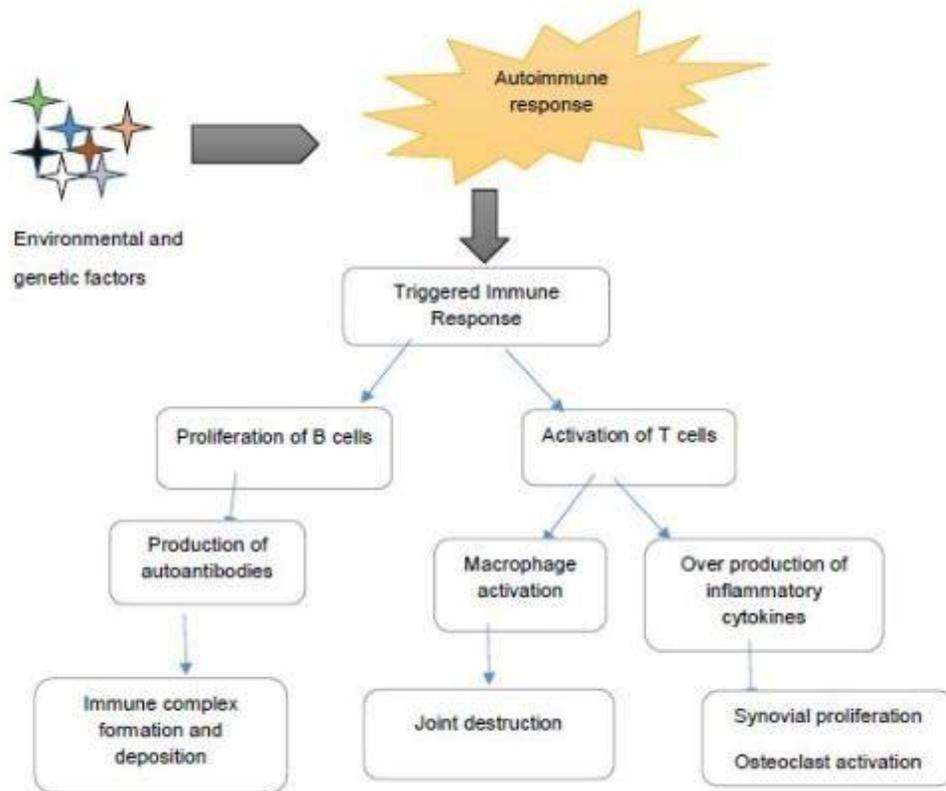
Secara umum, Wanita bisa dua sampai tiga kali lebih mungkin untuk mengalami RA daripada pria. Bahkan, risiko seumur hidup kumulatif untuk RA dewasa telah diperkirakan sekitar 3,6% untuk wanita dan 1,7% untuk pria. Frekuensi RA yang lebih tinggi pada wanita dikaitkan, sebagian, dengan efek stimulasi estrogen pada sistem kekebalan tubuh; Namun, peran faktor hormonal dalam perkembangan RA tetap kontroversial. Pada wanita, nuliparitas sering meningkatkan risiko RA, sedangkan kehamilan sering dikaitkan dengan remisi penyakit, meskipun wabah penyakit umum terjadi pada periode pasca melahirkan. Pada wanita, RA paling sering menjadi gejala sekitar usia pertengahan atau pada saat menopause. Pria memiliki penyakit RA fase awal yang lebih lambat, lebih cenderung positif untuk RF dan memiliki titer ACPA yang lebih tinggi.

4. Mikrobiota

Penyakit periodontal juga dikaitkan dengan peningkatan risiko mengembangkan RA. Meskipun penyakit periodontal dan RA tampaknya secara klinis sangat berbeda, patogenesis kedua penyakit ini memiliki kesamaan dengan peradangan kronis dan erosi tulang inflamasi. Menariknya, hubungan antara RA dan penyakit periodontal

diyakini sebagian disebabkan oleh mikrobiota oral, misalnya, *Porphyromonas gingivalis* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Terlepas dari mikrobiota periodontal, mikroba usus dapat memainkan peran penting dalam penyakit, dan keragaman mikrobioma usus berkurang pada individu dengan RA dibandingkan dengan populasi umum. Menariknya, tingkat *Prevotella copri* pada usus tampaknya menandai penyakit awal, karena bakteri ini lebih umum pada pasien yang tidak diobati dengan RA yang baru muncul daripada pada mereka dengan establish RA atau pada mereka yang tidak memiliki RA. Dalam sebuah studi baru-baru ini, peptida dari dua autoantigen baru dengan homologi urutan yang signifikan dengan peptida *Prevotella* dan spesies bakteri usus lainnya diisolasi dari molekul HLA-DR pasien dengan RA. Penelitian ini mendukung hubungan antara lingkungan, autoimunitas dan penyakit. Mengenai virus, peran infeksi parvovirus B19 dalam RA masih belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi infeksi virus Chikungunya, yang biasanya menyebabkan poliartralgia akut (rasa sakit di beberapa sendi), kadang-kadang dapat berkembang menjadi patologi seperti RA. Menariknya, infeksi virus Epstein-Barr (EBV) telah dikaitkan dengan RA dan gangguan autoimun lainnya selama beberapa dekade.

Patomekanisme



Gambar 3. **Perkembangan dan progresi RA.** Kedua faktor risiko genetik dan non- genetik berkontribusi pada rheumatoid arthritis (RA), dan beberapa faktor risiko mungkin diperlukan sebelum ambang batas atas yang memicu RA. Progresi penyakit melibatkan inisiasi dan penyebaran autoimunitas terhadap protein sendiri yang dimodifikasi, yang dapat terjadi bertahun-tahun sebelum awal sinovitis subklinis (radang sinovium) dan gejala klinis. ACPA, antibodi protein anti-citrullinated; CRP, protein C-reaktif; RF, faktor rheumatoid.

Diseases Course

1. Preklinis dari RA.

Pada kebanyakan pasien, patogenesis RA dimulai bertahun-tahun sebelum penyakit klinis menjadi jelas, meskipun pada fase awal akut dapat mencerminkan gangguan imunitas tubuh langsung mungkin terjadi. Dengan demikian, RA dianggap sebagai kontinuum yang dimulai dengan tahap risiko tinggi atau sensitivitas yang terutama didasarkan pada faktor genetik, dan melanjutkan melalui RA pra-klinis sebelum peradangan sendi (early RA) berkembang. Faktor-faktor lingkungan bekerja di seluruh kontinuum ini. Pada akhirnya, established RA pada pasien yang tidak bisa self- resolved (Gambar 3). Pengembangan RA ditentukan oleh predisposing genotipe di mana faktor lingkungan dan genetik pada akhirnya menghasilkan respons inflamasi dan destruktif sinovial. (Gambar 4). Bagaimana faktor risiko lingkungan berkontribusi terhadap penyakit tidak sepenuhnya dipahami. Namun, tampaknya bahwa stresor, misalnya, asap rokok dapat bertindak pada sel-sel di situs mukosa dan mentebatkan konversi pasca-translasional asam amino arginin menjadi citrulline dalam berbagai protein, termasuk protein intracelluler (seperti histon) dan protein matriks (seperti, fibronectin, kolagen, fibrinogen, enolase dan vimentin) melalui induksi peptidyl arginine deiminases dalam proses yang disebut *citrullination* (juga dikenal sebagai deimination). (Gambar 4a). Citrullinasi juga dapat diinduksi oleh mikrobiota: *P. gingivalis*, yang umum dalam penyakit periodontal, mengekspresikan peptidyl arginine deiminases dan dapat menginduksi citrullination dan dengan demikian mempromosikan produksi ACPA. Selain itu, *A. actinomycetemcomitans*, yang menghasilkan toksin dapat meningkatkan aliran kalsium ke neutrofil, dapat

menyebabkan citrullination peptida dan baru-baru ini terlibat dalam etiologi RA. Setelah citrullination atau modifikasi post-translational lainnya (misalnya, acetylation atau carbamylation), peptida yang diubah mengikat ke heterodimers protein MHC, terutama yang mengandung epitop bersama, yang mengarah ke presentasi antigen ke sel-sel T, yang pada gilirannya merangsang sel B untuk mensintesis serangkaian antibodi yang mengenali protein sendiri, termasuk RF (targeting IgGs) dan ACPA (Targeting citrullinated proteins)^{70,71} (Gambar 4b). Menariknya, proses ini dapat dianggap sebagai respons kekebalan tubuh normal terhadap antigen yang berubah, bukan autoimunitas sejati. Mekanisme modifikasi protein lainnya, seperti acetylation atau non-enzymatic carbamylation, juga cenderung mengubah protein sendiri menjadi target untuk produksi autoantibodi.

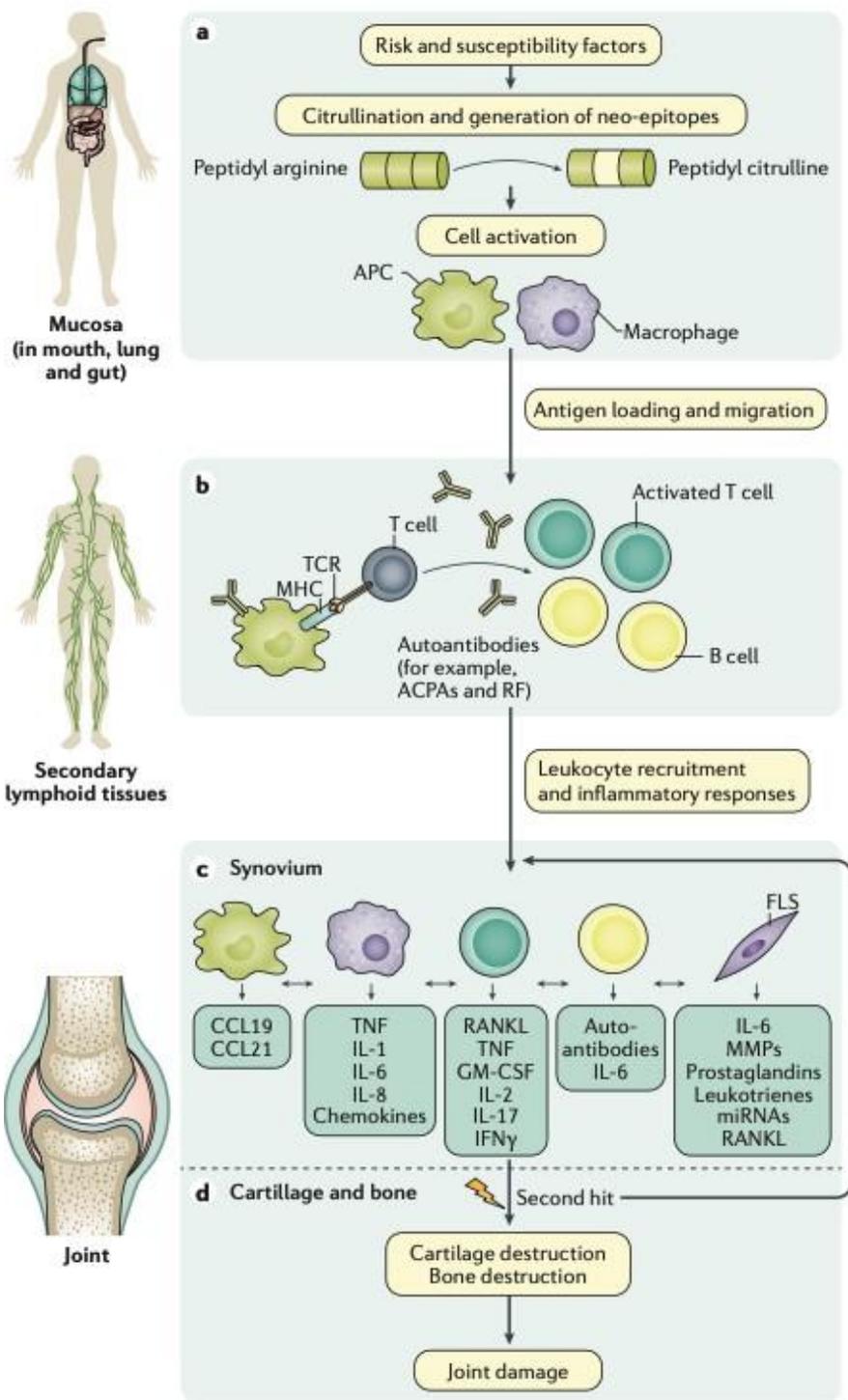
2. Early dan established RA.

Early RA ditandai dengan peradangan sinovial berdasarkan infiltrasi sel mononuklear, didominasi oleh sel T CD4+ dan makrofag, bersama dengan aktivasi sel stromal awal (Gambar 4c). Sampel biopsi sinovial yang diambil dalam 1 minggu dari awal gejala menunjukkan ekspresi tinggi enzim matriks-degrading (seperti matriks metalloproteinases (MMPs)) di lapisan intim sinovia. Selain ACPA, autoantibodi lain yang mengenali imunoglobulin (yaitu RF), kolagen tipe 2 (terutama dalam bentuk teroksidasi), glukosa-6-fosfat isomerase, proteoglikan antigen nuklir dan autoantigen sendi lainnya memperluas jalur di mana autoantibodi mungkin berkontribusi pada patogenesis.

Beberapa temuan menarik telah muncul saat membandingkan penyakit fase early dengan fase established. Sebagian besar data menunjukkan bahwa jalur patogenetik di sinovium established pada fase early dan tetap sangat stabil selama bertahun-tahun berikutnya, meskipun beberapa perbedaan telah dilaporkan; early RA kadang-kadang digambarkan sebagai "*window of opportunity*" untuk alasan ini. Biasanya, profil ACPA memperluas sebelum penyakit klinis dimulai, sedangkan range spesifisitas tidak berkembang lebih lanjut ke fase established, konsisten dengan peran patogenetik awal untuk autoantibodi ini. Karakteristik serupa dari waktu ke waktu telah dijelaskan untuk RF dan untuk autoantibodi lain yang spesifik untuk, misalnya, peptida anti-karbamil. Namun, dengan perawatan yang efektif, tingkat RF menurun lebih kuat daripada tingkat ACPA, yang menunjukkan plasticitas yang lebih besar dan / atau asal

seluler yang berbeda dari RF. Selain itu, ekspansi plasmablast, terutama yang dapat menghasilkan isotipe IgA ACPA, jelas awal dalam patogenesis, konsisten dengan peran untuk peristiwa mukosa dalam penyakit yang muncul. Sel-sel T kadang-kadang dapat menunjukkan klonalitas pada penyakit fase awal tetapi menjadi jauh lebih poliklonal, terutama melalui pencairan, karena penyakit semakin berkembang, yang berarti bahwa deteksi sel-sel yang menyebabkan penyakit dalam fase established adalah tantangan.

Akhirnya, peran makrofag dan fibroblast dalam perpetuating synovitis lebih menonjol dalam fase established. Pola metilasi DNA dalam FLS yang diisolasi dari individu dengan RA awal berbeda dari pada individu dengan penyakit yang mapan; analisis jalur menunjukkan bahwa perbedaan utama ditemukan dalam diferensiasi sel, adhesi dan proliferasi.



Gambar 4. Mekanisme yang terlibat dalam inisiasi dan perkembangan rheumatoid arthritis.

- a. Modifikasi post-translational, seperti oleh citrullination atau carbamylation, dalam mukosa dapat menciptakan neo-epitopes yang dapat dikenali oleh sistem kekebalan tubuh adaptif.
- b. Peptida yang diubah ini disajikan oleh sel-sel APC, mengaktifkan respons imun adaptif dalam jaringan limfoid dan memicu pembentukan autoantibodi.
- c. Sel-sel stromal (seperti fibroblast-like synoviocytes (FLS), APC dan makrofag) dapat diaktifkan secara lokal dan menghasilkan berbagai faktor inflamasi. Respon autoimun yang diinduksi oleh sistem kekebalan tubuh memicu peradangan sinovial tetapi mungkin memerlukan *second hit*, seperti pembentukan kompleks imun dan aktivasi komplemen, untuk menginduksi atau meningkatkan produksi cytokine dan kebocoran vaskular sinovium. Aksi parakrin dan autokrin dari cytokines, bersama dengan respon imun adaptif yang persisten, dapat mempertahankan penyakit dan akhirnya menyebabkan penghancuran kartilago dan tulang. APCAs, anti-citrullinated protein antibody; CCL19, CC-chemokine ligand 19; CCL21, CC-chemoquin ligand21; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MHC, kompleks histocompatibility utama; miRNA, microRNA; MMP, matriks metalloproteinase; RANKL, reseptor aktivator dari faktor nuklir- κ B ligand; RF, faktor rheumatoid; TCR, reseptor sel T; TNF, faktor nekrosis tumor.

TUJUAN BELAJAR 3: Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding rheumatoid arthritis

Membedakan rheumatoid arthritis (RA) dari penyakit jaringan ikat lainnya mungkin sulit; Namun, karakteristik klinis tertentu membantu. Demam reumatik ditandai dengan sifat migrasi dari arthritis, peningkatan titernya anti-streptolysin O, dan respon yang lebih dramatis dan cepat terhadap aspirin. Carditis dan erythema marginatus dapat terjadi pada orang dewasa, tetapi chorea dan nodul subkutan hampir tidak pernah. Sistemik lupus erythematosus (SLE) ditegakkan dengan adanya manifestasi klinis berikut : Butterfly Rash, Penyebab lupus erythematosus, fotosensitivitas, Alopecia, Titer anti DNA yang tinggi, Penyakit ginjal, Kelainan pada sistem saraf pusat (CNS).

Penyakit sendi degenerative/ *Degenerative Joint Disease* (DJD) tidak dikaitkan dengan manifestasi konstitusional; bertentangan dengan kekakuan RA pagi, rasa sakit sendi dari DJD secara khas dihilangkan dengan istirahat. Tanda-tanda peradangan sendi yang menonjol dalam RA biasanya minimal pada DJD, dan tidak seperti RA, osteoarthritis melibatkan

pergelangan tangan dan sendi MCP. Selama tahun-tahun awal penyakit, arthritis gout hampir selalu intermiten dan monoartikular; di tahun-tahun berikutnya, itu dapat menjadi proses poliartikular kronis yang meniru RA. Gouty tophi kadang-kadang bisa menyerupai nodul reumatoid. Sejarah awal monoarthritis intermiten dan kehadiran kristal urat sinovial adalah ciri khas dari gout.

Arthritis septik dapat dibedakan oleh dingin dan demam, demonstrasi organisme penyebab dalam cairan sendi, dan kehadiran sering fokus primer di tempat lain. (eg, gonococcal arthritis). Penyakit Lyme kronis biasanya hanya melibatkan 1 sendi, paling sering lutut, dan dikaitkan dengan tes serologis positif. Infeksi manusia parvovirus B19 pada orang dewasa kadang-kadang meniru RA.

Polymyalgia rheumatica, yang relatif umum pada orang yang lebih tua dari 50 tahun, kadang-kadang menyebabkan poliartitis. Namun, pasien-pasien ini terutama memiliki nyeri otot proximal dan kekakuan dan tetap negatif untuk faktor reumatoid (RF). Berbagai jenis kanker menghasilkan sindrom paraneoplastik, termasuk poliartitis. Salah satu bentuknya adalah osteoarthritis pulmonar hipertrofik, yang paling sering diproduksi oleh karsinoma paru-paru dan gastrointestinal. Osteoarthritis pulmonar hipertrofik ditandai dengan rheumatoid-like arthritis yang terkait dengan clubbing, pembentukan tulang baru periosteal, dan tes RF negatif. Pembengkakan tangan yang menyebar dengan fasciitis palmar juga telah dilaporkan dengan berbagai jenis kanker, terutama karsinoma ovarium.

Diagnosis Differential Rheumatoid Arthritis : Fibromyalgia, Penyakit Lyme, Sindrom myelodysplastic (MDS), Osteoarthritis, Sindrom paraneoplastik, Relaksasi Polikondria, Polymyalgia Reumatik (PMR), psoriasis arthritis, Sarcoidosis, Sindrom Sjogren dan Penyakit Lupus erythematosus (SLE).

TUJUAN BELAJAR 4: Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis rheumatoid arthritis

Diagnosis RA biasanya didasarkan pada gambaran klinis dan radiografis. Kriteria diagnosis

Berdasarkan ACR-EULAR 2010. Dibuat skor dari beberapa poin di bawah ini :

1. Jumlah sendi yang terlibat
 - a. 1 sendi besar : 0
 - b. 2-10 sendi besar : 1
 - c. 1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar) : 2
 - d. 4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar) : 3
 - e. >10 sendi dengan minimal 1 sendi kecil : 5

Sendi DIP, MTP I, carpometacarpal I tidak termasuk dalam kriteria.

Sendi kecil adalah MCP, PIP, MTP II-V, ibu jari, dan pergelangan tangan.

Sendi besar adalah bahu, siku, lutut, pangkal paha, dan pergelangan kaki.

2. Acute phase reactants : LED dan CRP
 - a. LED atau CRP naik : 1
3. RF atau anti CCP
 - a. RF dan anti CCP (-) : 0
 - b. RF atau anti CRP naik < 3 batas atas normal (BAN) : 2
 - c. RF atau CRP naik > 3 BAN : 3
4. Durasi
 - a. Lebih dari 6 minggu : 1
 - b. Kurang dari 6 minggu : 0

Skor 6 atau lebih dapat dibuat diagnosis RA

Tabel 1. Sistem penilaian klasifikasi kriteria RA (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010)

Kriteria Klasifikasi untuk RA (algoritma berdasarkan skor: tambahkan skor dari kategori A-D; dari total skor 10, jika didapatkan jumlah skor ≥ 6 adalah definisi pasti RA)³	
1. Keterlibatan sendi	
1 sendi besar ⁵	0
2-10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar) ⁶	2
4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar) ³	3
>10 sendi (min.1 sendi kecil) ⁷	5
2. Serologi (min.1 hasil tes yang dibutuhkan untuk klasifikasi)⁸	
RF (-) dan ACPA (-)	0
RF (+) rendah dan ACPA (+) rendah	2
RF (+) tinggi dan ACPA (+) tinggi	3
3. Reaktan fase akut (min.1 hasil tes yang dibutuhkan untuk klasifikasi)⁹	
CRP normal dan LED normal	0
CRP tidak normal dan LED tidak normal	1
4. Durasi dari gejala¹⁰	
< 6 minggu	0
≥ 6 minggu	1

Catatan:

- a. Kriteria tersebut ditujukan untuk klasifikasi pasien baru. Sebagai tambahan, pasien dengan penyakit erosif tipikal RA dengan riwayat yang sesuai dengan kriteria 2010 ini harus diklasifikasikan ke dalam RA. Pasien dengan penyakit lama, termasuk yang tidak aktif (dengan atau tanpa pengobatan), yang berdasarkan data retrospektif yang dimiliki memenuhi kriteria 2010 ini harus diklasifikasikan ke dalam RA.
- b. Diagnosis banding bervariasi diantara pasien dengan manifestasi yang berbeda, tetapi boleh memasukkan kondisi seperti SLE, artritis psoriatic, dan gout. Jika diagnosis banding masih belum jelas, hubungi ahli reumatologi.
- c. Walaupun pasien dengan skor < 6 dari tidak diklasifikasikan ke dalam RA, status mereka dapat dinilai ulang dan kriteria ini bisa dipenuhi secara kumulatif seiring waktu.

- d. Keterlibatan sendi merujuk pada sendi yang bengkak atau nyeri pada pemeriksaan, yang dikonfirmasi oleh bukti pencitraan akan adanya sinovitis. Sendi interfalang distal, sendi karpometakarpal I, dan sendi metatarsofalangeal I tidak dimasukkan dalam pemeriksaan. Kategori distribusi sendi diklasifikasikan berdasarkan lokasi dan jumlah sendi yang terlibat, ditempatkan ke dalam kategori tertinggi berdasarkan pola keterlibatan sendi.
- e. Sendi-sendi besar merujuk pada bahu, siku, pinggul, lutut, dan pergelangan kaki.
- f. Sendi-sendi kecil merujuk pada sendi metakarpofalangeal, sendi interfalang proksimal, sendi metatarsophalangeal II-V, sendi interfalang ibu jari, dan pergelangan tangan.
- g. Dalam kategori ini, minimal 1 dari sendi yg terlibat harus sendi kecil; sendi lainnya dapat berupa kombinasi dari sendi besar dan sendi kecil tambahan, seperti sendi lainnya yang tidak terdaftar secara spesifik dimanapun (misal temporomandibular, akromioklavikular, sternoklavikular dan lain-lain).
- h. Negatif merujuk pada nilai IU yg \leq batas atas nilai normal (BAN) laboratorium dan assay; positif rendah merujuk pada nilai IU yang \geq BAN tetapi $\leq 3x$ BAN laboratorium dan assay; positif tinggi merujuk pada nilai IU yg $> 3x$ BAN laboratorium dan assay. Ketika RF hanya dapat dinilai sebagai positif atau negatif, hasil positif harus dinilai sebagai positif rendah untuk RA. ACPA = anti-citrullinated protein antibody.
- i. Normal/ tidak normal ditentukan oleh standar laboratorium setempat. CRP = C-reactive protein; LED = Laju Endap Darah.
- j. Durasi gejala merujuk pada laporan dari pasien mengenai durasi gejala dan tanda sinovitis (misal nyeri, bengkak, dan nyeri pada penekanan) dari sendi yang secara klinis terlibat pada saat pemeriksaan, tanpa memandang status pengobatan.

TUJUAN BELAJAR 5: Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana rheumatoid arthritis

Treat-to-Target Strategy

Strategi pengobatan saat ini untuk RA melibatkan pendekatan perawatan yang ditargetkan berdasarkan pemantauan ketat aktivitas penyakit dan perubahan manajemen jika tujuan pengobatan tidak tercapai. Pendekatan yang ditargetkan ini telah diadopsi oleh ACR, EULAR dan Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. Tujuan pengobatan saat ini adalah remisi penyakit (atau setidaknya aktivitas penyakit yang rendah), yang menormalkan fungsi fisik ketika dicapai pada penyakit fase awal dan memaksimalkan fungsi fisik pada penyakit fase *established*; di samping itu, remisi mencegah terjadinya kerusakan, atau kehancuran sendi. Setiap perawatan baru harus mencapai setidaknya 50% peningkatan aktivitas penyakit dalam 3 bulan, dan tujuan pengobatan harus dicapai dalam waktu 3 bulan berikutnya. Jika tidak, perawatan harus disesuaikan atau diubah, tetapi keputusan ini akan dibuat secara individual; perawatan tidak akan meningkat jika tujuan perawatan hampir terpenuhi atau komorbiditas atau masalah keamanan lainnya mencegah langkah tersebut.

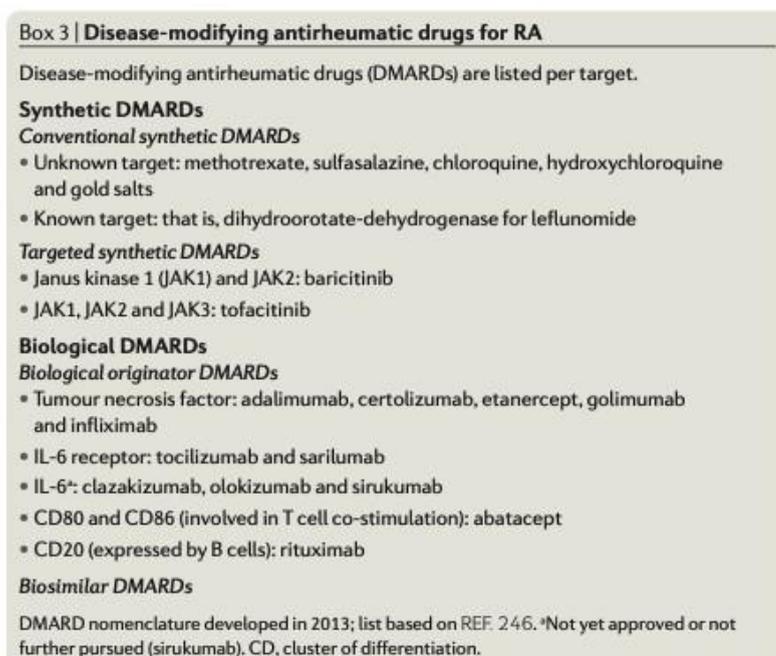
Meskipun strategi treatment-to-target efektif, dokter sering tidak mematuhi strategi ini, menyebutkan keterbatasan waktu dan sumber daya sebagai hambatan utama. Selain itu, karena strategi perawatan yang ditargetkan membutuhkan pengambilan keputusan bersama dengan pasien dan kepatuhan pasien, inisiatif belajar dan program kesadaran harus didirikan untuk meningkatkan kinerja dokter. Pendekatan pengobatan yang efektif bergantung pada pemantauan aktifitas penyakit yang sering dan penyesuaian pengobatan yang cepat.

DMARD (Disease-modifying antirheumatic drugs for RA)

Interferensi dengan proses inflamasi membutuhkan DMARD (Gambar 5), di antaranya DMARD sintesis (yaitu obat kimia kecil) dibedakan dari DMARD biologis (yaitu monoclonal antibodies or, less often, receptor constructs). Biological DMARDs – menargetkan larutan extracellular dan sel-membrane-associated protein dengan spesifisitas tinggi.

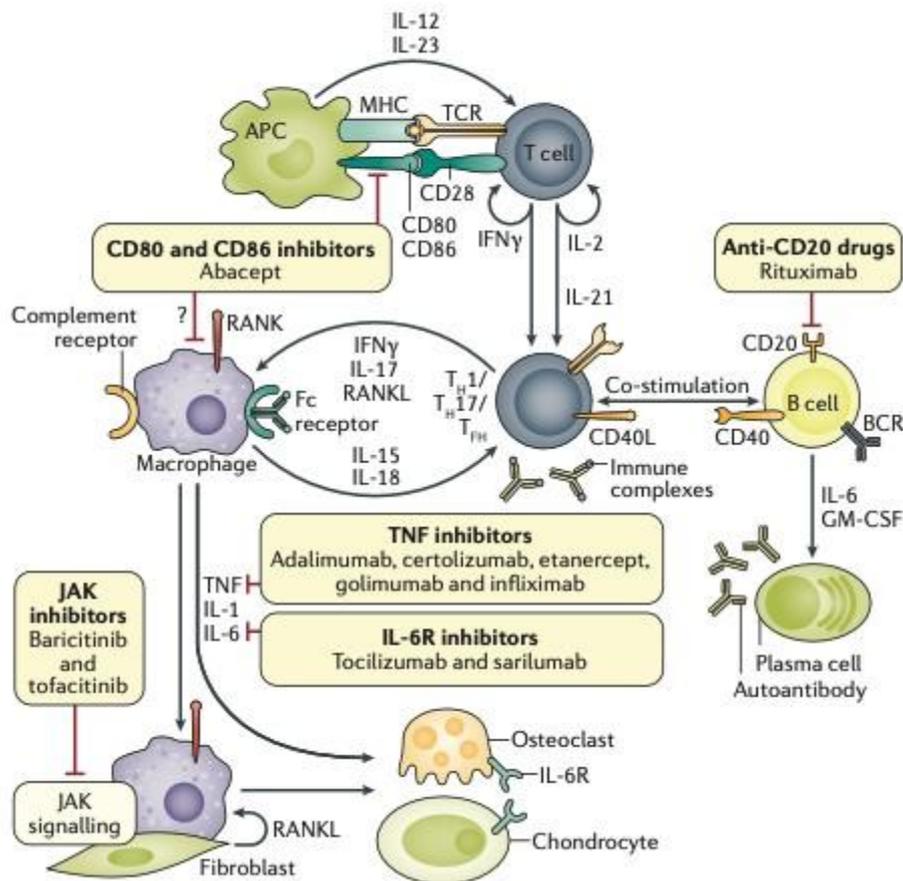
Synthetic DMARDs dapat dibagi menjadi agen sintesis konvensional (seperti metotreksat), yang mekanismenya sebagian besar tidak diketahui, dan DMARD sintesis yang ditargetkan, yang dikembangkan untuk menargetkan molekul spesifik dalam sel. Biologis DMARDs dapat berasal dari biologi atau DMARD biosimilar. Biosimilar, jika disetujui oleh

European Medicines Agency atau US FDA, dapat dianggap setara dalam efisiensi dan keamanan dengan produk originator, terutama mengingat variasi batch-to- batch yang substansial dari DMARD biologis originator.



Gambar 5. Disease-modifying antirheumatic drugs for RA (DMARD)

Mekanisme tindakan DMARD biologis dan sintesis yang ditargetkan digambarkan dalam Gambar 6. Menariknya, meskipun abatacept telah dikembangkan untuk menargetkan ko- stimulasi sel T, kurangnya efektivitas terapi sel anti-T lainnya, seperti anti-CD4 dan anti-IL-17, serta kekurangan sel-sel T sinovial dalam RA established tidak sangat mendukung konsep ini; sebaliknya, abatacept juga dapat mengganggu migrasi makrofag, sebuah peristiwa kunci dalam patogenesis RA. Demikian pula, bagaimana penurunan sel B mengganggu patogenesis RA tidak jelas, tetapi penurunan produksi autoantikor, penurunan antigen-presenting sel, atau keduanya mungkingterlibat.



Gambar 6. Manajemen RA dengan obat antirheumatik yang memodifikasi penyakit. Inhibitor faktor nekrosis tumor (TNF), inhibitor reseptor IL-6 (IL-6R) dan inhibitor Janus kinase (JAK) menghambat aksi cytokines pro-inflamasi yang terlibat dalam inisiasi dan perkembangan rheumatoid arthritis (RA). Targeting upstream events (yaitu, dengan abatacept, rituximab) mengarah pada downregulation dari cytokines pro-inflamasi ini. Hipotesis “jalan akhir yang umum” dapat menjelaskan kesamaan respons pengobatan dari semua terapi ini. APC, sel antigen presentasi; BCR, reseptor sel B; CD, cluster diferensiasi; CD40L, CD40 ligand; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MHC, kompleks histocompatibility mayor; RANK, receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; TCR, T sel reseptor; TFH, T folikel helper sel; TH, T Helper sel.

Penatalaksanaan RA adalah :

- a. Pasien diberikan informasi untuk memproteksi sendi, terutama pada stadium akut dengan menggunakan deker.
- b. Pemberian obat anti inflamasi non-steroid, seperti: diklofenak 50-100 mg 2x/hari, meloksikam 7,5–15 mg/hari, celecoxib 200-400 mg/sehari.
- c. Pemberian golongan steroid, seperti: prednison atau metil prednisolone dosis rendah (sebagai bridging therapy).
- d. Fisioterapi, tatalaksana okupasi, bila perlu dapat diberikan ortosis

TUJUAN BELAJAR 6: Mahasiswa mampu menjelaskan komplikasi dan perujukan rheumatoid arthritis

RA sendiri tidak fatal, tetapi komplikasi penyakit dapat memperpendek kelangsungan hidup selama bertahun-tahun pada beberapa individu. Secara umum, RA progresif dan tidak dapat disembuhkan, tetapi pada beberapa pasien, penyakit secara bertahap menjadi kurang agresif, dan gejala bahkan dapat membaik. Namun, jika kerusakan tulang dan ligamen dan deformitas apa pun telah terjadi, efeknya permanen.

Gangguan sendi dan rasa sakit dengan kehidupan sehari-hari adalah umum. Sendi yang terpengaruh menjadi deformasi, dan kinerja bahkan tugas-tugas biasa bisa sangat sulit atau tidak mungkin; faktor-faktor ini dapat sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Selain itu, RA adalah penyakit sistemik yang dapat mempengaruhi bagian tubuh lainnya selain sendi. Efek-efek tersebut termasuk sebagai berikut:

1. Anemia
2. Infeksi – Pasien dengan RA berisiko lebih tinggi untuk jangkitan; obat-obatan immunosupresan meningkatkan risiko masalah GI – Pasien dengan RA mungkin mengalami sakit perut dan usus; Namun, risiko yang lebih rendah terjadi adalah kanker perut dan kolorektal telah dilaporkan pada pasien RA.
3. Osteoporosis – Kondisi ini lebih umum daripada rata-rata pada wanita pasca-menopause dengan RA; pinggul terutama sangat terpengaruh; risiko osteoporosis tampaknya lebih tinggi dari normal pada pria dengan RA yang berusia di atas 60 tahun.

4. Penyakit paru – Sebuah studi kecil menemukan prevalensi tinggi peradangan paru-paru dan fibrosis pada pasien dengan RA yang baru didiagnosis, tetapi temuan ini mungkin terkait dengan merokok.
5. Penyakit Jantung – RA dapat mempengaruhi pembuluh darah dan meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik coroner
6. Sindrom Sjögren – Keratoconjunctivitis sicca adalah komplikasi umum dari RA; oral sicca dan pembesaran kelenjar air liur jarang terjadi.
7. Sindrom Felty – Kondisi ini ditandai dengan splenomegali, leukopenia, dan infeksi bakteri berulang; dapat merespon terhadap obat antireumatik yang memodifikasi penyakit (DMARDs).
8. Lymphoma dan kanker lainnya - perubahan sistem kekebalan yang terkait dengan RA dapat memainkan peran; perawatan agresif untuk RA dapat membantu mencegah kanker tersebut

Komplikasi dari RA adalah :

- Deformitas sendi (boutonniere, swan neck, deviasi ulnar)
- Sindrom terowongan karpal (TCS)
- Sindrom Felty (gabungan gejala RA, splenomegali, leukopenia, dan ulkus pada tungkai; juga sering disertai limfadenopati dan trombositopenia)

Kriteria rujukan RA :

- Tidak membaik dengan pemberian obat anti inflamasi dan steroid dosis rendah.
- RA dengan komplikasi.
- Rujukan pembedahan jika terjadi deformitas.

REFERENSI

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1. PMID: 29417936.
2. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501-507. doi:10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.
3. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726. PMID: 36780677.
4. Nithyashree, R. S. and Deveswaran, R. (2020) "A Comprehensive Review on Rheumatoid Arthritis", *Journal of Pharmaceutical Research International*, 32(12), pp. 18–32. doi: 10.9734/jpri/2020/v32i1230556.
5. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2014 tentang Panduan Praktik Klinis bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer.

SKENARIO V (Pucat)

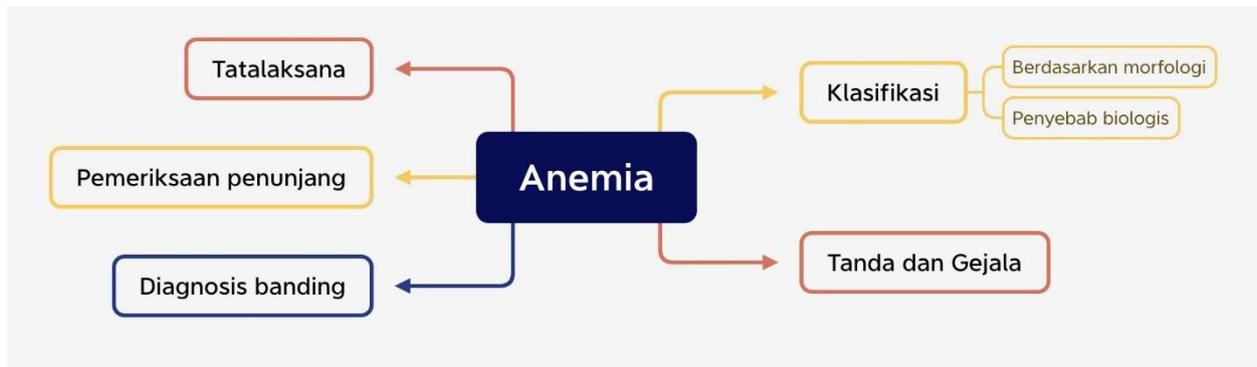
Seorang perempuan berusia 20 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan mudah lelah, badan terasa lemas dan letih, serta sulit konsentrasi. Riwayat menstruasi dalam batas normal, riwayat penyakit kronis disangkal, riwayat keluarga tidak ada anggota keluarga yang mengalami keluhan serupa. Diketahui pasien sedang mengurangi asupan makan karena program diet yang sedang dijalani.

Pemeriksaan vital sign TD 100/60 mmHg, denyut nadi 80x/menit, pernafasan 20x/menit dan suhu 36,7⁰C. Pemeriksaan antropometri BB 60 kg, tinggi badan 165 cm, IMT 22,04 kg/m². Pada pemeriksaan fisik : Konjungtiva anemis (+/+), sklera ikterik (-/-), bibir pucat (+). Pemeriksaan lain-lain dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 7 gr/dL, Hematokrit 21 %, leukosit 5 x 10³/μL, trombosit 250 x 10³/μL, MCV 60,5 fL, MCH 25,5 g/dL, MCHC 28,7 g/dL. Hapusan darah tepi menunjukkan anemia mikrositik hipokromik.

Tujuan belajar

1. Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi anemia
2. Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala anemia
3. Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis anemia
4. Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding anemia
5. Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana anemia

MIND MAPS



BLUEPRINT ASSESSMENT

No	CPL	CPMK	Sub-CPMK	TUJUAN BELAJAR	DOMAIN	TINGKAT KOGNITIF (<i>Recall/ Reasoning</i>)	JENIS SOAL	JUMLAH SOAL
1	11	9	19	Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi anemia	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
2				Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala anemia	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
3				Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis anemia	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
4				Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding anemia	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1
5				Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana anemia	Kognitif	Recall Reasoning	MCQ	1 1

PEMBAHASAN

TUJUAN BELAJAR 1: Mahasiswa mampu menjelaskan klasifikasi anemia

Anemia adalah suatu kondisi tubuh dimana kadar hemoglobin (Hb) dalam darah lebih rendah dari normal (WHO, 2011). Anemia didefinisikan sebagai jumlah absolut yang berkurang dari RBC yang beredar atau kondisi di mana jumlah RBC (dan kemudian kapasitas pembawa oksigen) tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan fisiologis. Meskipun anemia paling sering didiagnosis dengan konsentrasi Hb yang rendah atau hematokrit yang rendah, anemia juga dapat didiagnosis dengan menggunakan RBC count, rata-rata volume corpuscular, blood reticulocyte count, blood film analisis, atau Hb electrophoresis.

Banyak anemia merupakan kejadian sekunder untuk kondisi lain; Namun ada penyebab utamanya adalah hasil dari sel darah merah yang sakit. Menetapkan diagnosis anemia membutuhkan riwayat medis, pemeriksaan fisik serta penilaian gejala pasien dengan baik. Pada tingkat biologis, anemia berkembang karena ketidakseimbangan eritrosit yang hilang relatif terhadap produksi; ini dapat disebabkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif atau kekurangan (misalnya, dari kekurangan gizi, peradangan, atau gangguan genetik Hb) dan / atau hilangnya eritrosit yang berlebihan(dikarenakan hemolisis, kehilangan darah, atau keduanya). Anemia sering diklasifikasikan berdasarkan mekanisme penyebab biologis (misalnya, anemia defisiensi besi, anemia hemolitik, dan anemia peradangan (anemia inflamasi) dan / atau morfologi RBC. Ada tiga klasifikasi morfologis anemia:

1. Anemia normositik normokromik yaitu MCV sel darah merah normal (80 hingga 100 fL) dan normal sel darah merah mengandung hemoglobin (MCHC 32% hingga 36%). Meskipun nilai sel darah merah dan hemoglobin berkurang dalam anemia ini, ukuran dan kandungan hemoglobin per sel berada dalam kisaran normal. Sel darah merah memiliki ukuran normal dengan mengandung hemoglobin yang normal.
2. Anemia mikrositik hipokromik yaitu MCV kurang dari 80 fL dengan MCHC kurang dari 32%. Gambaran sel darah ini yaitu sel-sel darah merah adalah mikrositik, lebih kecil dan tidak memiliki hemoglobin, memiliki area pucat di bagian sentral dari sel yang jauh lebih besar daripada biasanya yaitu sekitar 3- μ m.
3. Anemia makrositik normokromik yaitu MCV lebih dari 100 fL. Sel darah merah lebih besar dari 8 μ m dengan kandungan Hgb dalam kisaran normal. Jika anemia dicurigai

dan dikonfirmasi oleh CBC, gambar pewarnaan perifer harus mencerminkan klasifikasi morfologis secara otomatis.

Tabel 1. Klasifikasi anemia berdasarkan penyebab biologis dan gambaran morfologinya.

Increased RBC loss/destruction				Deficient/defective erythropoiesis		
Blood loss		Excessive hemolysis		Microcytic	Normocytic, normochromic	Macrocytic
Acute	Chronic	Acquired	Hereditary			
Postpartum hemorrhage	<ul style="list-style-type: none"> • Heavy menstrual bleeding • Gastrointestinal blood loss (hookworm infection, ulcers, schistosomiasis) • Urinary blood loss (schistosomiasis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Immune mediated • Microangiopathic • Infection (malaria) • Hypersplenism 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin disorders (sickle cell disorders and thalassemias) • Enzymopathies (G6PD deficiency) 	<ul style="list-style-type: none"> • Iron deficiency • Anemia of inflammation (chronic disease) • Thalassemias • Vitamin A deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia of inflammation (chronic disease) • Renal disease • Bone marrow failure (aplastic anemia, leukemia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Folate deficiency • Vitamin B12 deficiency

1. Anemia nutrisi: zat besi, vitamin A dan B12, folat, dan riboflavin

Anemia gizi terjadi ketika konsentrasi nutrisi hematopoietik – yang terlibat dalam produksi atau pemeliharaan RBC – tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Penyebab kekurangan nutrisi yaitu asupan makanan yang tidak mencukupi, peningkatan kehilangan nutrisi (misalnya, kehilangan darah dari parasit, pendarahan yang terkait dengan persalinan, atau kehilangan menstruasi yang berat), penyerapan yang terganggu (misal, kurangnya faktor intrinsik untuk membantu penyerapan vitamin B12, asupan tinggi phytate, atau infeksi *Helicobacter pylori* yang mempengaruhi penyerapan zat besi), atau metabolisme nutrisi yang berubah. (e.g., VA or riboflavin deficiency affecting mobilization of iron stores). Sementara suplemen nutrisi adalah strategi pencegahan dan pengobatan yang umum untuk anemia gizi - misalnya, suplemen zat besi untuk mencegah anemia defisiensi besi - ketersediaan biologis dan kemampuan penyerapan dari berbagai jenis tambahan nutrisi yang berbeda dapat bervariasi, berdampak pada efek yang diharapkan pada pemberian nutrisi tersebut.

Defisiensi besi dianggap sebagai kekurangan nutrisi yang paling umum yang menyebabkan anemia, meskipun kekurangan gizi lainnya juga dapat menyebabkan anemi, termasuk kekurangan vitamin A, B12, B6, C, D, dan E, folat, riboflavin, tembaga, dan seng. Beberapa nutrisi ini - vitamin A, B6, dan B12, asam folat, dan riboflavin - diperlukan untuk produksi normal RBC; nutrisi lain, seperti vitamin C dan E, dapat melindungi RBC melalui fungsi dari vitamin tersebut sebagai antioksidan. Mineral, seperti tembaga dan seng,

ditemukan dalam struktur enzim yang berperan pada metabolisme zat besi. (e.g., copper and ceruloplasmin). Copper juga dapat berkontribusi pada perkembangan anemia melalui pengurangan eritropoietin (EPO) dan enzim antioksidan yang membutuhkan tembaga, sehingga meningkatkan stres oksidatif dan mengurangi umur RBC; mekanisme kekurangan seng dikaitkan dengan anemia masih belum diketahui.

2. Anemia inflamasi (AI) dan infeksi

Banyak penyakit terkait dengan anemia melalui beberapa mekanisme, termasuk efek spesifik penyakit pada kehilangan darah, hemolisis atau eritropoiesis, dan melalui efek peradangan pada metabolisme zat besi. Hasil pemeriksaan berupa jumlah retikulosit yang tidak tepat untuk tingkat anemia digunakan secara klinis untuk menunjukkan kondisi karena kekurangan gizi, penurunan kadar eritropoietin, anemia aplastik, atau sindrom kegagalan sumsum tulang yang diwariskan. Dalam analisis global beban anemia antara 1990 dan 2010, cacing, schistosomiasis, dan malaria menjadi tiga penyebab utama anemia.

Anemia inflamasi

Anemia penyakit kronis atau AI umumnya normosit dengan jumlah retikulosit yang rendah dan ditandai dengan ringan hingga sedang (konsentrasi Hb 8-10 g / L). Pada AI, sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan dalam respons pertahanan host terhadap infeksi (IL-6 khususnya, tetapi cytokine lain juga terlibat) mengubah metabolisme zat besi sehingga besi terperangkap dalam sel-sel di sistem retikuloendotel (hati dan lambung) dan enterosit usus, dan produksi dan durasi hidup RBC menurun. Efek pada metabolisme zat besi dimediasi dengan adanya hepsidin sehingga meningkatkan produksi sitokin inflamasi, yang menurunkan ekspresi ferroportin dalam enterosit usus, makrofag, dan hepatosit, sehingga memblokir penyerapan besi dan mobilisasi besi dari penyimpanan ke sirkulasi. Sitokin inflamasi juga berkontribusi pada waktu hidup RBC yang lebih pendek (mungkin dengan mengaktifkan makrofag), merusak produksi dan fungsi EPO, dan menghambat proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid normal.

Infeksi soil transmitted helminth (STH)

Hookworm (*Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale*) adalah helminth utama yang ditularkan oleh tanah yang terkait dengan anemia. Hookworm menempel dan mendapat makan dari mukosa usus yang menyebabkan kehilangan darah (dan besi) dan,

tergantung pada status besi yang mendasari serta kehadiran faktor risiko lainnya, sehingga dapat menyebabkan anemia defisiensi besi.

Schistosomiasis

Schistosomiasis adalah penyakit parasit yang dibawa oleh kelelawar yang terinfeksi dengan salah satu dari lima varietas parasit *Schistosoma*. Schistosomiasis, mirip dengan cacing, telah terbukti menyebabkan kehilangan darah, terutama jika intensitas infeksi tinggi, yang dapat berkontribusi pada anemia defisiensi besi. Infeksi schistosoma juga dapat berkontribusi pada anemia melalui sekuestrasi eritrosit pada limpa, umur RBC yang menurun, atau hemolisis autoimun.

Malaria

Malaria yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dapat menyebabkan anemia berat, selain komplikasi lainnya, termasuk kematian. Parasit membutuhkan besi untuk pertumbuhan, dan malaria secara signifikan mengganggu metabolisme besi dan distribusi dengan berbagai cara, termasuk melalui hemolisis, pelepasan heme, eritropoiesis yang defek, peningkatan besi dalam makrofag, dan penurunan penyerapan besi. Mekanisme anemia terkait malaria adalah multifaktorial, termasuk peningkatan hemolisis RBC oleh parasit, tetapi yang lebih penting, peningkatan penghancuran RBC non-parasit, yang merupakan kontributor utama untuk perkembangan anemia pada malaria. Penurunan produksi RBC (supresi eritropoiesis) selama beberapa hari atau minggu setelah malaria akut juga berkontribusi pada anemia, serta peningkatan *clearance* sel darah merah dan pengurangan kelangsungan hidup eritrosit.

HIV

Anemia HIV adalah salah satu kelainan hematologi yang paling umum di antara individu yang terinfeksi HIV; biasanya ditandai sebagai anemia normokromik dan normositik dengan jumlah retikulosit yang rendah, cadangan zat besi normal, dan respon EPO yang terganggu. Prevalensi anemia pada individu HIV-positif meningkat seiring perkembangan penyakit dan diyakini disebabkan oleh beberapa faktor, baik secara tidak langsung maupun langsung terkait dengan virus. Infeksi HIV menyebabkan respons fase akut kronis, peningkatan hepsidin dan AI, dan metabolisme zat besi yang berubah. Infeksi oportunistik umum di antara pasien HIV-positif juga dapat menyebabkan anemia (misalnya, malaria dan

cacing) sama halnya kekurangan gizi yang timbul dari virus. Virus HIV juga tampaknya memiliki efek langsung pada anemia dengan mempengaruhi sel-sel progenitor hematopoietik dan mengurangi respon terhadap EPO.

Gangguan genetik hemoglobin

Di seluruh dunia, diperkirakan 330.000 anak dilahirkan setiap tahun dengan gangguan hemoglobin herediter yang berat (83% dengan anemia sel sickle atau salah satu varian; 17% dengan bentuk thalassemia).

Gangguan sel sickle (SCD)

Dalam penyakit sel-sel sickle, RBC berbentuk Sickle - yang diproduksi sebagai hasil dari rantai β -globin yang cacat - memblokir pembuluh darah kecil, merusak pembuluh besar, menyebabkan rasa sakit yang parah dan kerusakan organ residual, dan memiliki durasi hidup yang sangat singkat, menyebabkan anemia hemolitik kronis. Anak-anak dengan SCD memiliki peningkatan risiko infeksi dan kekurangan gizi, yang dapat memiliki konsekuensi kesehatan negatif, termasuk episode yang menyakitkan dan peningkatan hemolisis, yang bisa menyebabkan anemia akut yang berat.

Thalassemia

Thalassemia adalah sekelompok kondisi warisan di mana ada cacat dalam sintesis salah satu atau lebih rantai globin yang membentuk Hb; α -thalassemia disebabkan oleh kurangnya / berkurangnya sintesis rantai α -globin, dan β -thalassemia disebabkan karena kurangnya/berkurang sintesis rantai β -globin. Kelompok gangguan autosomal resesif ini ditandai dengan anemia hemolitik dan eritropoiesis terganggu, di antara komplikasi lain tergantung pada keparahan cacat gen, dari pembawa sifat yang tidak bergejala, kepada mereka yang mengalami anemia berat, pertumbuhan yang buruk dan kelainan skeletal, dan kematian (dalam kasus α - atau β -thalassemia utama).

TUJUAN BELAJAR 2: Mahasiswa mampu menjelaskan tanda dan gejala anemia

Menetapkan diagnosis anemia membutuhkan riwayat yang hati-hati dan pemeriksaan fisik, serta penilaian gejala pasien. Sejarah keluarga yang menyeluruh dapat memberikan informasi tentang diet, etnis, riwayat pendarahan atau anemia, dan riwayat medis kerabat. Pasien dengan anemia sedang, dengan Hgb antara 7 dan 10 g / dL, mungkin menunjukkan

sedikit gejala fisik karena sifat kompensasi sumsum tulang. Namun begitu Hgb turun di bawah 7 g / dL, gejala selalu berkembang. Pucat, kelelahan, takikardia, sinkop, dan hipotensi adalah beberapa tanda-tanda anemia yang paling umum. Palor dan hipotensi dikaitkan dengan penurunan volume darah, sementara kelelahan dan sinkop terkait dengan pengangkutan oksigen yang berkurang, dan takikardia dan murmur jantung terkait dengan peningkatan output jantung.

- Penurunan transportasi oksigen menyebabkan kelelahan, dyspnea, angina pectoris, dan sinkope.
- Penurunan volume darah menyebabkan kekuningan, hipotensi postural, dan shock.
- Peningkatan output jantung menyebabkan palpitasi, denyut jantung yang kuat, dan murmur jantung.

Beberapa pertanyaan penting yang perlu diperoleh dalam anamnesis:

- Perdarahan yang jelas; per rektum atau pendarahan menstruasi yang banyak, tinja berwarna hitam, wasir.
- Riwayat pola makan yang menyeluruh
- Konsumsi *non-food substances*
- Feses yang banyak atau berlemak dengan bau busuk menunjukkan malabsorpsi
- Riwayat bedah menyeluruh, dengan konsentrasi pada bedah perut dan lambung
- Riwayat keluarga dengan hemoglobinopati, kanker, gangguan perdarahan
- Perhatian yang cermat terhadap obat yang diminum setiap hari

Gejala anemia

Secara klasik tergantung pada tingkat kehilangan darah. Gejala biasanya meliputi hal berikut: Kelemahan, Kelelahan, Kelesuan, Sesak napas, terutama saat beraktivitas, mendekati sinkop, Nyeri dada dan berkurangnya toleransi olahraga- dengan anemia berat, Pica yang lebih parah- keinginan untuk makan zat yang tidak biasa dan bukan makanan dan Anemia ringan mungkin tidak menunjukkan gejala

Tanda-tanda anemia

1. Pemeriksaan kepala dan leher :
 - Konjungtiva pucat;

- “Boxcars” atau “sosisaging” vena retina menunjukkan hiperviskositas yang dapat dilihat pada myelofibrosis;
 - Penyakit kuning karena peningkatan bilirubin terlihat pada beberapa hemoglobinopati,
 - penyakit hati dan bentuk hemolisis lainnya;
 - Limfadenopati: sugestif terhadap limfoma atau leukemia;
 - Glossitis (radang lidah) dan cheilitis (bengkak di sudut mulut): kekurangan zat besi/folat, alkoholisme, anemia pernisiiosa.
2. Pemeriksaan perut:
- Splenomegali: hemolisis, limfoma, leukemia, myelofibrosis
 - Hepatomegali: alkohol, mielofibrosis
 - Bekas luka akibat gastrektomi: penurunan permukaan serap dengan hilangnya ileum terminal menyebabkan defisiensi vitamin B12
 - Bekas luka akibat kolesistektomi: Kolesterol dan batu empedu berpigmen yang umum terlihat pada anemia sel sabit adalah sferositosis herediter.
3. Kardiovaskular:
- Takikardia
 - Murmur aliran sistolik
 - Anemia berat dapat menyebabkan gagal jantung akibat output tinggi
4. Pemeriksaan neurologis: Penurunan proprioception/getaran: defisiensi vitamin B12
5. Kulit:
- Pucat pada mukosa/dasar kuku atau lipatan palmar ☒ menunjukkan hemoglobin <9 mg/dL
 - Petechiae: trombositopenia, vaskulitis
 - Dermatitis herpetiformis (kekurangan zat besi akibat malabsorpsi- penyakit Celiac).
 - Koilonychia (sendok kuku): kekurangan zat besi
6. Pemeriksaan rektal dan panggul: Pemeriksaan ini biasanya diabaikan dan kurang efektif dalam mengevaluasi anemia. Jika seorang pasien mengalami perdarahan rektum yang banyak, seseorang harus mengevaluasi adanya wasir atau massa keras yang menunjukkan adanya neoplasma sebagai penyebab perdarahan.

Gejala anemia defisiensi besi :

Kelelahan, letargis, merasa kelelahan dan menjadi tak bernapas dengan mudah, sakit kepala, detak jantung yang tidak teratur (palpitasi), perubahan rasa, sakit mulut dan berdering di telinga (tinnitus). Anemia selama kehamilan meningkatkan risiko komplikasi pada ibu dan bayi seperti berat badan bayi lahir rendah, persalinan prematur dan depresi pasca kelahiran. *Reserve* besi yang rendah pada bayi juga dapat menyebabkan anemia pada bayi yang baru lahir.

Gejala Anemia Pernisiosa :

Masalah psikologis seperti depresi, kebingungan, kesulitan dengan memori atau bahkan demensia. Masalah saraf seperti numbness, pins and needles, perubahan penglihatan dan ketidakstabilan dapat berkembang. Kekurangan vitamin B12 yang berkepanjangan atau parah dapat menyebabkan kerusakan otak atau saraf permanen.

Gejala Anemia Sel Sickle

Sickle cell anemia adalah penyakit yang diwariskan, seumur hidup dan paling umum di Afrika, Amerika Selatan atau Tengah, pulau-pulau Karibia, negara-negara Mediterania, India dan Arab Saudi. Gejala termasuk kelelahan, sesak nafas, pusing, sakit kepala, dingin di tangan dan kaki, kulit pucat, nyeri dada.

Thalassemia

Gejala thalassaemia disebabkan oleh kurangnya oksigen dalam aliran darah. Keparahan gejala tergantung pada keparahan gangguan. Orang yang memiliki alfa atau beta thalassaemia dapat memiliki anemia ringan, orang dengan beta thalassaemia intermedia memiliki anemia ringan hingga sedang. Mereka juga mungkin memiliki masalah kesehatan lainnya termasuk pertumbuhan yang lambat dan penundaan pubertas, masalah tulang dan mukosa yang diperbesar.

Anemia aplastik

Gejala yang paling umum dari anemia aplastik adalah kelelahan, sesak nafas, pusing, sakit kepala, dingin di tangan atau kaki, pucat pada kulit, gusi dan nail bed, sakit dada.

TUJUAN BELAJAR 3: Mahasiswa mampu menjelaskan kriteria diagnosis dan pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis anemia

Nilai Hemoglobin dapat menjadi nilai awal apakah pasien mengalami anemia atau tidak (table 2). Indeks sel darah merah memberikan informasi tentang ukuran dan kandungan Hgb sel darah merah dengan memberikan MCV, MCH, dan MCHC. MCV adalah salah satu parameter yang paling stabil dalam CBC, dengan sedikit variabilitas selama periode waktu: kurang dari 1%. Untuk alasan ini, MCV memainkan peran yang sangat berharga dalam memantau kualitas pra-analisis dan analitis sampel. MCV dibaca secara langsung oleh metode instrumen, atau itu adalah nilai yang dihitung.

Tabel 2. Klasifikasi Tingkat Keparahan Anemia berdasarkan Kadar Hemoglobin dan Karakter Pasien

Population	Nonanemic	Anemia		
		Mild	Moderate	Severe
Children 6–59 months of age	≥110	100–109	70–99	<70
Children 5–11 years of age	≥115	110–114	80–109	<80
Children 12–14 years of age	≥120	110–119	80–109	<80
Nonpregnant women (15 years of age and above)	≥120	110–119	80–109	<80
Pregnant women	≥110	100–109	70–99	<70
Men (15 years of age and above)	≥130	110–129	80–109	<80

Pendekatan anemia mencakup identifikasi jenis anemia:

- Jumlah darah lengkap (CBC) termasuk diferensial
- Menghitung jumlah reticulocyte yang dikoreksi = persentase reticulocytes x (HCT pasien / HCT normal). Untuk HCT normal, gunakan 45% pada pria dan 40% pada Wanita. Jika hasil > 2, ini menunjukkan hemolisis atau kehilangan darah akut, sedangkan hasil < 2 menunjukkan hipoproliferasi.
- Setelah menghitung jumlah reticulocyte, periksa MCV.

MCV (lebih dari 80 fl)

1. Defisiensi zat besi - penurunan serum besi, persentase saturasi besi dengan peningkatan total kapasitas ikatan besi (TIBC), tingkat transferrin, dan reseptor transferrin yang larut
2. Keracunan timbal – ketepatan basophilic pada lipatan darah perifer, sideroblasts bergelombang di sumsum tulang, tingkat timbal meningkat
3. AOCD- mungkin normositik
4. Thalassemia- Jumlah RBC mungkin normal / tinggi, MCV rendah, sel-sel target, dan basophilic stippling berada pada semprotan perifer. Alpha thalassemia dibedakan dari beta-talassemia oleh electrophoresis Hgb normal dalam alpha talassemia. Peningkatan Hgb A2/HgbF terlihat pada sifat beta-thalassemia.
5. Sideroblastic anemia - peningkatan serum besi dan transferrin dengan ringed sideroblasts di sumsum tulang

MCV (90-100fl)

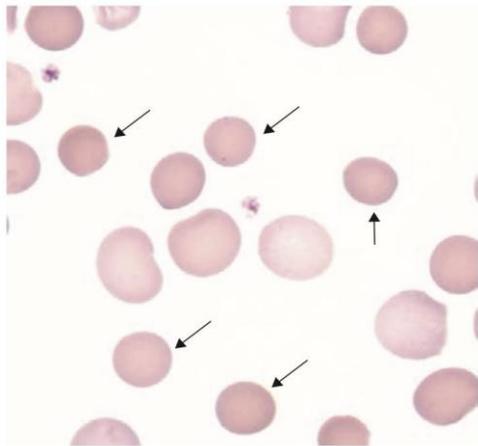
1. Kegagalan ginjal: BUN / kreatinin
2. Anemia aplastik - meminta paparan obat, memeriksa infeksi (EBV, hepatitis, CMV, HIV), tes untuk malignansi hematologis dan paroksismal hemoglobinuria nokturnal (PNH) Myelofibrosis / myelophthisis - memeriksa biopsi sumsum tulang
3. Multiple myeloma- serum dan urine electrophoresis
4. Tes aplasia sel merah murni untuk Parvovirus B19, tidak termasuk thymoma

MCV (lebih dari 100 fl)

1. 1. Level B12 / folat - Kekurangan B12 dan folat dapat dibedakan oleh level methylmalonic dan homocysteine yang meningkat dalam defisiensi B12, dan hanya level homocistein yang tinggi dalam kekurangan folat, level methylmalonic relatif normal.
2. MDS- PMN hyposegmented pada smear perifer, biopsi sumsum tulang
3. Hipotiroidisme - TSH, T4 bebas
4. Penyakit hati - memeriksa fungsi hati
5. Alkohol - mengevaluasi asupan alkohol
6. Narkoba

Langkah-langkah untuk mengevaluasi untuk anemia hemolitik

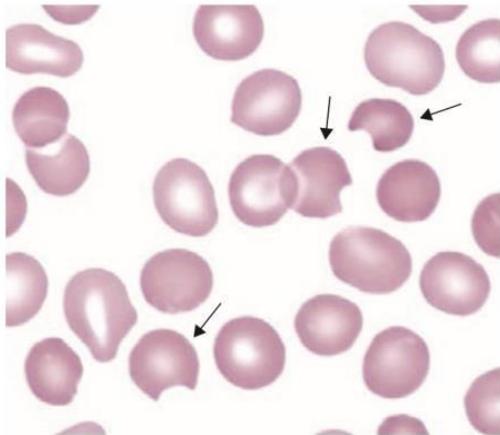
1. Mengkonfirmasi keberadaan hemolisis - LDH tinggi, hitung koreksi retikulosit > 2%, bilirubin indirect tinggi dan haptoglobin berkurang / rendah
2. Menentukan ekstravaskular vs. intravaskular hemolysis
 - a. extravascular Spherocytes
 - urine hemosiderin negative
 - Tingkat Hemoglobin Negatif
 - b. intravaskular
 - Urine hemosiderin yang tinggi
 - Hemoglobin yang tinggi
3. Pemeriksaan pewarnaan darah perifer :
 - a. Sferosit: anemia hemolitik autoimun vs. spherocytosis herediter



B

FIGURE 11-4B Spherocytes.

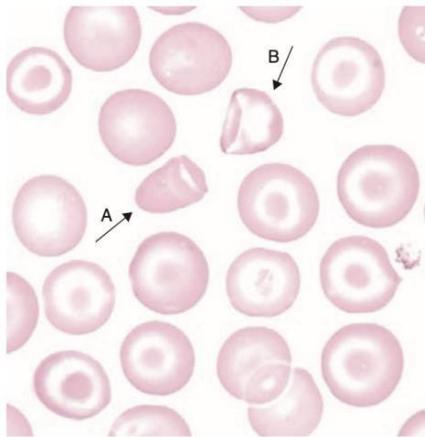
b. Bite cells: defisiensi G6PD



C

FIGURE 11-2C Bite cells.

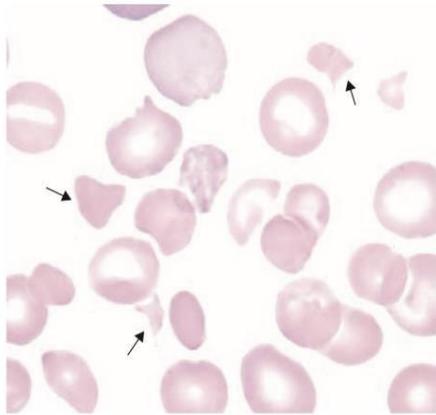
c. Sel target: hemoglobinopati atau penyakit liver



A

FIGURE 11-5A Target cells.

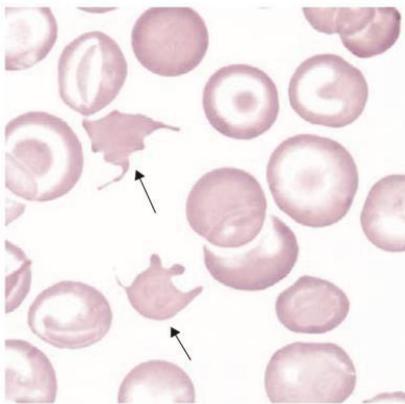
d. Schistocytes: TTP / HUS, DIC, katup prostetik, HTN maligna



B

FIGURE 11-2B Schistocytes.

e. Acanthocytes: penyakit liver



A

FIGURE 11-1A Acanthocytes.

f. Inklusi parasit: malaria, babesiosis, bartonellosis

4. Jika spherocytes +, periksa apakah DAT;
 - a. DAT(+): Anemia Hemolitik Imun (AIHA)
 - b. DAT (-): spherocytosis keturunan

Investigasi lain yang mungkin dibenarkan termasuk esophagogastroduodenoscopy untuk menentukan pendarahan GI atas, kolonoskopi untuk menentukan pendarahan GI yang lebih rendah, dan studi pencitraan jika malignancy, atau dicurigai pendarahan internal. Jika seorang wanita menstruasi memiliki pendarahan vagina yang berat, evaluasi kehadiran fibroid dengan ultrasound panggul.

TUJUAN BELAJAR 4: Mahasiswa mampu menjelaskan diagnosis banding anemia

- Hemolisis selama phlebotomy dan hemodilution yang signifikan karena resusitasi cairan dengan volume cairan yang banyak dapat menyebabkan jumlah sel darah merah rendah tetapi tidak sesuai dengan kondisi pasien.
- Dalam kehilangan darah akut dari trauma, anemia mungkin tidak segera terlihat pada tes laboratorium, karena perubahan cairan sangat cepat dan tubuh tidak memiliki waktu untuk menormalkan volume sirkulasi, sehingga tidak mengencerkan jumlah sel darah merah yang tersisa dan jumlah sel darah merah pada hasil laboratorium bukan hasil yang sebenarnya yaitu keseluruhan yang dalam sirkulasi.
- Anemia penyakit kronis: pertimbangkan gagal ginjal, malignansi yang mendasari, dan kondisi autoimun.
- Infiltrasi sumsum tulang: pertimbangkan pada pasien dengan penurunan berat badan, kelelahan.
- Anemia makrositik dengan kekurangan B12 / folat: pertimbangkan pada pasien dengan paresthesia, vegan / vegetarian atau pasien dengan operasi bypass abdomen baru-baru ini.
- Anemia hemolitik: pertimbangkan pada semua pasien dengan kuning, urin gelap. Selalu mempertanyakan penggunaan obat baru-baru ini.
- Pendarahan GI atas atau bawah akut: trauma, karsinoma, penyakit ulkus peptik, penggunaan NSAID.

TUJUAN BELAJAR 5: Mahasiswa mampu menjelaskan tatalaksana anemia

Manajemen tergantung terutama pada pengobatan penyebab anemia.

- 1) Anemia karena kehilangan darah akut - dirawat dengan cairan IV, transfuse PRC, oksigen. Selalu ingat untuk mendapatkan setidaknya dua jalur IV catheter besar untuk administrasi cairan dan produk darah. Menjaga hemoglobin > 7 g/dL pada sebagian besar pasien. Mereka dengan penyakit kardiovaskular membutuhkan target hemoglobin yang lebih tinggi > 8 g / dL.

2) Anemia karena kekurangan nutrisi: Oral / IV besi, B12, dan folat.

Suplemen zat besi secara oral adalah metode penambahan kadar zat besi yang paling umum. Dosis zat besi tergantung pada usia pasien, defisiensi besi yang dihitung, tingkat koreksi yang dibutuhkan, dan kemampuan untuk mentolerir efek samping. Efek samping yang paling umum termasuk rasa logam dan efek samping gastrointestinal seperti sembelit dan tinja hitam. Untuk individu seperti itu, mereka disarankan untuk mengambil zat besi oral setiap hari, untuk membantu meningkatkan penyerapan GI. Hemoglobin biasanya akan kembali normal dalam 6-8 minggu, dengan peningkatan jumlah reticulocyte hanya dalam 7-10 hari.

Besi IV mungkin bermanfaat pada pasien yang membutuhkan peningkatan tingkat yang cepat. Pasien dengan kehilangan darah akut dan berkelanjutan atau pasien dengan efek samping yang tidak tertahankan adalah kandidat untuk pemberian zat besi secara IV.

3) Anemia karena defek pada sumsum tulang dan sel punca: Kondisi seperti anemia aplastik membutuhkan transplantasi sumsum tulang.

4) Anemia karena penyakit kronis:

- a. Anemia pada pengaturan gagal ginjal, menanggapi eritropoietin. Kondisi autoimun dan reumatologis yang menyebabkan anemia membutuhkan pengobatan penyakit yang mendasarinya.
- b. Anemia karena peningkatan lisis sel darah merah: Anemia hemolitik yang disebabkan oleh katup mekanis yang rusak akan membutuhkan penggantian.
- c. Anemia hemolitik karena obat-obatan membutuhkan penghentian konsumsi obat yang menjadi penyebab anemia.
- d. Anemia hemolitik yang persisten membutuhkan splenectomy.

- e. Hemoglobinopati seperti anemia sel sickle membutuhkan transfusi darah, *exchange transfusion*, dan bahkan hydroxyurea untuk mengurangi terjadinya sickling.
- f. DIC, yang ditandai dengan koagulasi dan trombosis yang tidak terkendali, membutuhkan dihilangkannya stimulus yang menyebabkan DIC. Pasien dengan pendarahan serta dalam keadaan yang mengancam nyawa memerlukan penggunaan agen antifibrinolitik.

Penatalaksanaan komprehensif (*Plan*) pada anemia

Atasi penyebab yang mendasarinya. Jika didapatkan kegawatan (misal: anemia gravis atau distres pernafasan), pasien segera dirujuk.

Pada anemia defisiensi besi:

- 1) Anemia dikoreksi peroral: 3 – 4x sehari dengan besi elemental 50 – 65 Mg
 - a. Sulfas ferrosus 3 x 1 tab (325 mg mengandung 65 mg besi elemental).
 - b. Ferrous fumarat 3 x 1 tab
 - c. Ferrous glukonat 3 x 1 tab
- 2) Pasien diinformasikan mengenai efek samping obat: mual, muntah, *heartburn*, konstipasi, diare, BAB kehitaman.
- 3) Jika tidak dapat mentoleransi koreksi peroral atau kondisi akut maka dilakukan koreksi parenteral segera.

Pada anemia defisiensi asam folat dan B12

1) Anemia dikoreksi peroral dengan:

- a. Vitamin B12 80 mikrogram (dalam multivitamin).
- b. Asam folat 500 – 1000 mikrogram (untuk ibu hamil 1 mg).

2) Koreksi cepat (parenteral atau i.m) oleh dokter spesialis

Pemeriksaan Penunjang Lanjutan (bila diperlukan)

- Anemia defisiensi besi: ferritin serum, SI, TIBC
- Anemia hemolitik: bilirubin, LDH, tes fragilitas osmotik, *Acid Ham's test*, tes Coombs'
- Anemia megaloblastik: serum folat, serum cobalamin d. Thalassemia: elektroforesis hemoglobin
- Anemia aplastik atau keganasan: biopsi dan aspirasi sumsum tulang

Konseling dan edukasi

Prinsip konseling pada anemia adalah memberikan pengertian kepada pasien dan keluarganya tentang perjalanan penyakit dan tata laksananya, sehingga meningkatkan kesadaran dan kepatuhan dalam berobat serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kriteria rujukan

- 1) Anemia berat dengan indikasi transfusi (Hb < 6 mg%).
- 2) Untuk anemia karena penyebab yang tidak termasuk kompetensi dokter layanan primer, dirujuk ke dokter spesialis penyakit dalam.

REFERENSI

1. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's hematology and oncology 3rd edition. New York: Mc Graw Hill; 2017. Pp 111 – 30
2. PAPDI, 2016, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, ed 4 jilid 1,2,3, Interna Publishing, Jakarta.

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN