



Peran Respons Inflamasi pada Gagal Jantung

Sany Rahmawansa Siswardana

PPDS 1 Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler,
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

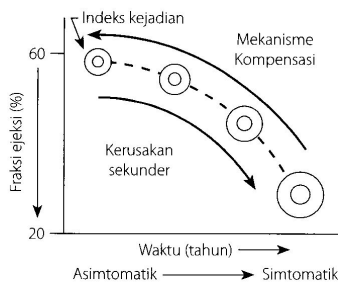
PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan masalah utama pada penderita kardiovaskular pada negara berkembang dan maju. Tiap negara rata-rata menghabiskan 1-2 persen anggaran untuk mengatasi masalah ini. Rehospitalisasi merupakan masalah utama dalam penanganan penderita gagal jantung.

Gagal jantung adalah kumpulan gejala kompleks berupa: nafas pendek yang tipikal saat istirahat atau saat melakukan aktifitas dan/atau kelelahan; tanda-tanda retensi cairan seperti kongesti paru atau edema pergelangan kaki; adanya bukti obyektif gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat.¹ Mekanisme gagal jantung sangat kompleks dan dipengaruhi banyak faktor. Patogenesis gagal jantung secara garis besar dapat digambarkan sebagai suatu rantai yang diawali oleh aktivasi sistim simpatis, diikuti oleh aktivasi sistim neurohumoral dan berakhir dengan remodeling ventrikel kiri. Faktor inflamasi mempunyai peranan sangat penting dalam patogenesis gagal jantung; progresifitas gagal jantung dapat tercermin dari aktivitas respon imun.

FASE AWAL GAGAL JANTUNG

Gagal jantung diawali oleh suatu peristiwa yang disebut indeks kejadian, setelah itu terjadi penurunan fungsi pompa jantung. Setelah fase tersebut serangkaian mekanisme kompensasi akan teraktifkan dimulai sistim saraf adrenergik, sistim renin-angiotensin-aldosteron dan sistim sitokin. Dalam jangka lama mekanisme kompensasi yang menetap akan menyebabkan



Gambar 1 Indeks kejadian mengawali terjadinya patomekanisme gagal jantung.²

kerusakan target organ akhir berupa perubahan struktur ventrikel. Dan saat itu akan terjadi lingkaran yang akan memperparah struktur ventrikel dan memperparah fungsi jantung.^{2,3}

JANTUNG DITINJAU SEBAGAI MODEL HEMODINAMIK

Volume akhir diastolik mempunyai peran utama dalam regulasi kerja jantung. Pada penderita gagal jantung terjadi penumpukan hukum Starling pada kondisi istirahat dan aktivitas, sehingga untuk tiap derajat pemanjangan miokard akibat peningkatan volume akhir diastolik hanya terjadi sedikit peningkatan kontraktilitas, akibatnya mengurangi kemampuan merespon peningkatan volume akhir diastolik. Akibat gangguan mekanika ini reservoir jantung ditingkatkan dengan cara meningkatkan kontraktilitas miokard.^{2,4} Seiring dengan peningkatan frekuensi stimulasi (nadi jantung) pada kondisi fisiologis, kekuatan kontraksi jantung normal ikut meningkat. Pada kegagalan ventrikel efek ini menurun atau hilang sama sekali, sehingga individu akan intoleran terhadap aktivitas fisik.^{2,5}

Penurunan fungsi jantung terutama tampak pada fungsinya sebagai pompa, pada tingkat seluler dapat terlihat penurunan kontraktilitas. Penurunan fungsi pompa jantung juga tampak pada kelemahan relaksasi. Durasi kontraksi (diukur sebagai waktu untuk mencapai pemendekan maksimum) dan relaksasi (waktu untuk mencapai 50% atau 90% pemanjangan kembali) meningkat pada kardiomiosit individu gagal jantung.²

JANTUNG DITINJAU SEBAGAI MODEL PROGRESIF

Gagal jantung dapat digambarkan sebagai penyakit progresif yang diinisiasi oleh suatu indeks kejadian penyebab kerusakan otot jantung dengan akibat kehilangan atau gangguan fungsi pompa jantung.² Penurunan output jantung akan mengaktifkan suatu reaksi kompensasi serial untuk mempertahankan homeostasis; pada fase awal berupa aktivasi sistim saraf simpatis disertai penurunan sistim saraf parasimpatis.² Fase berikut adalah aktivasi sistim RAS (Sistim Renin Angiotensin). Aktivasi RAS di-

sebabkan karena hipoperfusi renal, penurunan natrium terfiltrasi pada makula densa tubulus distalis, dan peningkatan stimulasi simpatis terhadap ginjal, sehingga terjadi sekresi renin oleh apparatus juxtaglomerular.²

Konsep lanjut yang sedang diteliti adalah peranan respon imun, yaitu sitokin proinflamasi, seperti TNF (*tumor necrosis factor*) dan Interleukin, yang mungkin memberi kontribusi pada remodeling jantung. Sitokin pro inflamasi dihasilkan oleh sistim imun, tetapi sekarang diketahui bahwa miosit jantung juga dapat memproduksinya secara lokal akibat respon langsung kerusakan jantung. Fungsi utama molekul ini adalah menginisiasi perbaikan sel-sel jantung yang rusak. Bila terekspresi dalam jangka lama atau dalam kadar tinggi, molekul ini merusak sel miosit jantung dan non-miosit pada matriks ekstraseluler, memberi cerminan segala aspek fenotip gagal jantung. Pada suatu model eksperimen, ditemukan jalur komunikasi antara sitokin proinflamasi dan RAS: Angiotensin II meningkatkan regulasi ekspresi TNF melalui jalur dependen NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) dan ekspresi mediator inflamasi akan meningkatkan regulasi RAS melalui peningkatan aktivasi ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) dan *Chymase* miokard. Kadar sirkulasi sitokin proinflamasi, TNF dan IL-6 (Interleukin-6) akan meningkat pada penderita gagal jantung dan berkorelasi dengan hasil klinis penderita.^{2,6,7}

Tabel 1. Efek mediator inflamasi terhadap perubahan ventrikel kiri.²

Perubahan biologi miosit
Hipertrofi miosit
Ekspresi gen fetal
Inotropik negatif
Stres oksidatif
Perubahan biologi nonmiosit
Perubahan fibroblasts menjadi myofibroblasts
Peningkatan produksi reseptor AT ₁ pada fibroblast
Peningkatan sekresi matrix metalloproteinase oleh fibroblast, perubahan pada ekstraselular matrix
Degradasi matriks
Fibrosis miokard
Kerusakan progresif miosit
Nekrosis
Apoptosis

PERANAN RESPON INFLAMASI PADA GAGAL JANTUNG

Hipotesis sitokin pada gagal jantung menyatakan bahwa faktor pencetus, seperti iskemi jantung, akan mengaktifkan respons imun



alami. Sitokin proinflamasi dan ekspresi sitokin berhubungan dengan penurunan fungsi ventrikel dan progresifitas gagal jantung. Sitokin proinflamasi secara progresif akan menyebabkan apoptosis dan nekrosis jaringan miokard, IL-6 menginduksi respon hipertrofi, dan TNF- α menyebabkan dilatasi ventrikel melalui aktivasi *matrix Metalloproteinase*. Tetapi blokade TNF- α tidak memberikan efek pada penderita gagal jantung.^{9,10,11} Kadar IL-6 dan TNF- α dapat sebagai prediktor kejadian gagal jantung pada individu tua asimtomatik.^{2,8,9} TNF adalah salah satu famili dari sitokin pro inflamasi yang dibentuk dari salah satu respon imun alami. Sitokin ini dalam keadaan normal tidak ditemukan pada miokard, sifatnya responsif terhadap stres, dan terbentuk dalam keadaan hipoksi, reperfusion iskemik, infark miokard atau perubahan mekanik.^{2,12}

TNF- α , IL-1 dan IL-6 diklasifikasikan sebagai sitokin pro inflamasi yang berperan penting pada respon primer *host* dan perbaikan jaringan. Pada model eksperimental, sitokin menyebabkan remodeling ventrikel kiri, disfungsi kontraksi akut yang reversibel dan pelepasan reseptor adrenergik miokard. Ekspresi berlebih TNF- α pada jantung menyebabkan kardiomiopati dan kematian prematur.²

Pada penderita gagal jantung kronis, peningkatan kadar sitokin pro inflamasi dalam plasma, termasuk TNF- α dan IL-6, berkorelasi dengan derajat keparahan gejala gagal jantung dan hasil klinis.¹³ TNF- α adalah sitokin yang paling banyak

diteliti. Peningkatan kadar TNF- α dalam sirkulasi tampak pada gagal jantung kelas NYHA III dan IV. Selain itu ditemukan juga bahwa TNF- α bertanggungjawab terhadap cachexia pada gagal jantung stadium lanjut. Sebuah substudi, *Studies on Left Ventricular Dysfunction*, menunjukkan bahwa pada penderita gagal jantung simtomatik, kadar TNF- α nya meningkat secara progresif.¹³

Beberapa sitokin berperan sebagai mediator efek lokal yang berlawanan dengan efek neurotransmitter dan hormon dalam sirkulasi. Stimulasi TNF- α mempunyai efek ganda, sebagai sinyal mediator protektif dan sinyal merugikan kardiodepresan terhadap respon iskemia miokard difus. Jalur yang terlibat sangat kompleks, dimulai dari 2 reseptor TNF- α permukaan melalui *sphingolipids* dan akhirnya prosesnya bercabang.² Cabang pertama bersifat adaptif dan mengirimkan signal melalui NF- κ B ke nukleus sel untuk memproduksi molekul protektif. Cabang kedua bersifat maladaptif menyebabkan apoptosis melalui aktivasi caspase. Kedua cabang ini masih terlalu sederhana dan membutuhkan lebih banyak penelitian.

Salah satu tanda gagal jantung kronik adalah aktivasi sistim imun dengan peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi baik di dalam sirkulasi sistemik dan lokal. Ekspresi berlebih dan menetap mediator inflamasi memberi kontribusi terhadap manifestasi sentral dan perifer gagal jantung kronik.² Efek sitokin pro inflamasi terhadap fungsi ventrikel yang tidak diinginkan

adalah efek inotropik negatif^{3,14} yang menginduksi abnormalitas metabolisme jantung dan energi, dan menyebabkan *remodeling* miokard. Hasil semua proses tersebut adalah hipertrofi kardiomiosit, nekrosis, apoptosis dan perubahan matriks ekstraseluler.^{12,15} Akibat lain dari aktivasi sistim imun pada gagal jantung kronik adalah mencetuskan disfungsi endotel, penurunan berat badan, apoptosis otot skeletal, anoreksia.¹⁴ Kadar CRP (*C-Reactive Protein*) yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan gagal jantung dan secara independen berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas. CRP adalah suatu produk respon inflamasi yang disintesis oleh hepar akibat stimulasi sitokin. CRP mengaktifkan komplemen jalur klasik dan berpartisipasi dalam opsonisasi pada proses fagositosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CRP mempunyai peranan penting dalam patofisiologi dan prognosis gagal jantung.^{16,17}

RINGKASAN

Gagal jantung akibat penurunan kontraktilitas miokard, adalah suatu proses yang melibatkan faktor mekanik, simpatetik, neurohumoral dan imunologi. Gagal jantung merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai variabel dan aktivasi respon inflamasi terhadap gagal jantung. Berbagai jalur tersebut teraktivasi secara simultan dan berantai sebagai suatu seri. Respon imunologi pada gagal jantung merupakan teori yang relatif baru, peranan dan aktivitasnya dalam patogenesis gagal jantung masih diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Diagnosis dan Tatalaksana Gagal Jantung Akut dan Kronik, in: Pedoman Tatalaksana Penyakit Kardiovaskular di Indonesia, PERKI 2009.
2. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Saunders 2008. 541-560.
3. Francis GS, Sonneblich EH, Tang WHW et al. Pathophysiology of Heart Failure. In: Hurst's the Heart 12th ed. McGraw Hill 2008. 691-712.
4. Francis GS, Sonneblich EH, Tang WHW et al. Pathophysiology of Heart Failure, in: Hurst's the Heart 12th ed. McGraw Hill 2008. 691-712.
5. Harding SE. The Failing Cardiomyocyte. Heart Failure Clin 2005; 1:171 - 181
6. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. Circ Res 2002; 91:988.
7. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). Circulation 2001; 103:2055.
8. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. Curr Opin Cardiol 2005;20:201-10.
9. Braunwald E. Biomarker in heart failure. N Engl J Med 2008;358:2148-59.
10. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004;90:464-70.
11. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004; 109:1594-602.
12. Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation, in: Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Saunders 2008; 526.
13. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. Crit Care Med 2008;36:1
14. Ewa A, Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure: Pathophysiological links. Cardiovasc Res 2006; 434 - 445.
15. Francis GS, Tang WHW. Pathophysiology of heart failure, in: Heart Failure A Practical Approach to Treatment. McGraw Hill 2007.
16. Anand IS, Latini R, Florea, VG, et al. C-Reactive Protein in Heart Failure Prognostic Value and the Effect of Valsartan. Circulation 2005;112:1428-1434.
17. Sung SH, Chuang SY, Sheu WHH, et al. Relation of Adiponectin and High-Sensitivity C-Reactive Protein to Pulse-Wave Velocity and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the General Population. Am J Cardiol 2009;103:1411-1416.



Fructooligosaccharide Supplementation Did Not Affect Plasma Glucagon-like Peptide-1 and Postprandial Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus

Nurul Ratna Mutu Manikam,¹ Savitri Sayogo,¹ Em Yunir²

¹Department of Nutrition, Medical Faculty, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Dr.Ciptomangunkusumo Central National Hospital, Jakarta

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian fruktooligosakarida (FOS) terhadap kadar glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glukosa darah dua jam postprandial (2 JPP) pada diabetes melitus (DM) tipe 2.

Metode: Studi *pre-post test design* melibatkan 30 pasien DM tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik Metabolik Endokrin RSCM dan Klinik Dokter Keluarga FKUI dari bulan Maret hingga Juni 2010. Subyek diberi 10 gram FOS satu kali sehari selama empat minggu berturut-turut disertai konseling gizi. Pemeriksaan kadar GLP-1 menggunakan metode ELISA dan glukosa darah 2 jam PP dengan metode heksokinase. Perbedaan rerata dihitung menggunakan uji Wilcoxon. Data dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil: Kadar GLP-1 (puasa, menit ke-10 dan 120 setelah makan) sebelum perlakuan adalah 3,1 (1,33–6,37), 3,3 (2,08–6,03) dan 3,0 (1,24–5,77) ng/mL, sedangkan kadar setelah perlakuan adalah 3,0 (1,68–5,36), 3,2 (2,09–7,48), dan 3,0 (1,92–6,05) ng/mL ($p > 0,05$). Kadar 2 JPP sebelum perlakuan 198,5 (111–376) mg/dL dan setelah perlakuan 211 (108–403) mg/dL ($p > 0,05$).

Simpulan: Pemberian FOS belum terbukti dapat meningkatkan kadar GLP-1 dan menurunkan kadar glukosa darah 2 JPP.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, fruktooligosakarida, glucagon-like peptide-1, glukosa dua jam postprandial

INTRODUCTION

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone, which has an important role in lowering prandial glucose level. In pancreatic islets, GLP-1 stimulates insulin secretion and suppresses glucagon secretion. Hormone GLP-1 is secreted in response to a meal, beginning within minutes and last for 30–60 min, and overlapping second phase that prolong secretion until 60–120 min after a meal. The effect of GLP-1 on glucose metabolism are preserved in type 2 diabetes mellitus (DM), but its secretion in response to a meal ingestion is reduced.¹ Synthesis of GLP-1 occurs in endocrine L cells, located along distal intestine (mostly in the ileum and colon).² In caeco-colon, the fermentation of fructooligosaccharide (FOS) into short chain fatty acid (SCFA) promotes proglucagon mRNA expression in mature intestinal L cells.³

In vitro study showed that FOS supplementation increased GLP-1 level, mostly in colon.⁴ Cani et al found significant increase GLP-1 secretion through promoting proglucagon mRNA.

NA.⁵ Study showed that FOS supplementation in type 2 DM patients decreased fasting plasma glucose (FPG),⁶ but other studies showed no decrease.^{7,8} Despite many studies examining the effect of FOS on GLP-1 level (in animal) and on blood glucose level (in human), the influence of FOS on GLP-1 secretion and its response to postprandial blood glucose levels in human has not been established. We decided to assess the influence of FOS supplementation on GLP-1 and two-hour postprandial (2-h PP) blood glucose levels.

METHODS

SUBJECTS

This one group pre- and post-test design was carried out at Metabolic and Endocrine Clinic, Dr.Cipto Mangunkusumo Hospital and in Family Physician Clinic, Kayu Putih, Jakarta from March to June 2010. This study had been approved by The Committee of Medical Research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia. Informed consent from all subjects was obtained at the time of enrollment.

Inclusion criteria: 1. Patients with type 2 DM (according to Indonesian Endocrinology Association [PERKENI] criteria)⁹ in the outpatient setting, who already taking biguanide alone (at any dose) or in combination with sulphonylurea or glinid. 2. The level of 2-hour postprandial blood glucose was more than 145 mg/dL. 3. Not using GLP-1 mimetic or dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor agent. 3. Provides written consent. Exclusion criteria: 1. Already treated with insulin, 2. Impaired renal (creatinine > 1.2 g/dL) and liver (albumin < 3 g/dL) function. 3. Pregnant or breastfeeding.

Ten grams of FOS from Orafit P95 (BENEORafti, Tienen, Belgium) was included in beverages and administered daily for 28 days accompanied with nutritional counselling. Beverages were packed in 12 g aluminium foil sachets and stored in room temperature. Each subject received seven sachets of beverages weekly and were asked to drink one sachet per day, several minutes before meal. Subjects were asked to return their empty sachets to determine their compliance before receive



new supply. Composition of beverages are listed in table 1.

Table 1 Composition of the beverage

Ingredients	FOS
Amount per serving	12 g
Calories	43.14 kcal
Total sugar	0.68 g
Water	0.25 g
Ash	0.24 g

FOS = fructooligosaccharides; g = gram; mg = miligram; kcal = kilocalories

We enrolled subjects consecutively from their physicians. Sample size was calculated using the formula for one group pre and post test design.¹⁰ Total sample required was calculated based on level of 2-h postprandial blood glucose. Using 10 mg/dL as the mean difference and 20.35 mg/dL as the standard deviation, with $\alpha=0.05$ and power of study equal to 80%, a minimum sample size of 33 subjects was considered adequate. Thirty subjects (90.9%) completed the study.

MEASUREMENT

Dietary assessment used 24-h food recall; food model and household utensils were used as memory aids in assessing portion size to minimize bias. Three-day non consecutive food records were assessed during intervention. All dietary intake were analysed with Nutrisurvey 2007. Body mass index was referred to Asia Pacific parameter. Height was measured using microtoise to the nearest 0,1 cm and weight to the nearest 10 gram with a digital balance (Secasensa 804, Germany).¹¹

Thirteen milliliters of blood (9 mL into EDTA-tubes, and 4 mL into sodium fluoride containing tubes) was collected by venipuncture after overnight fast. Blood specimens for GLP-1 were taken at fasting period, 10 min, and 120 min postprandial. Subjects consumed a mixed nutrient breakfast (350 kcal, 52% carbohydrate, 20% protein, 28% fat) within 10 minutes after blood withdrawal. Blood were taken again at 10 minutes (for GLP-1) and 120 minutes after breakfast (for GLP-1 and 2-h postprandial). Plasma was separated within 60 minutes and stored at -70° C until assay. GLP-1 level was measured with human GLP-1 EIA kit (Yanaihara Institute Inc, Japan), and 2-h postprandial blood glucose level was measured with hexokinase enzymatic method (ADVIA, Germany).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was done with Statistical Package for Social Science (SPSS) programme version 11.5 software. Normally distributed data was presented as mean \pm standard deviation, while data not normally distributed was presented as median (minimum-maximum). Normality was assessed by Shapiro-Wilk method. Differences in mean were assessed by paired t-test for the normally distributed data and Wilcoxon test for data not normally distributed. Food record data was not normally distributed, assessed by Friedman method. All statistical significance for the test was at $p < 0.05$ level.¹⁰

RESULT

Out of 30 study subjects, 23 subjects were females. The mean age was 60.3 \pm 8.26 year. Half subjects were categorized as obese, mostly grade I (43.3%).

Data from 24-h food recall showed wide range intake of all nutrients (energy, carbohydrate, protein, fat, fiber and FOS). All nutrients intake were not different during intervention, except fiber ($p < 0.05$), but did not affect main outcome (table 2).

During intervention, two subjects felt nausea, three subjects had diarrhea, and four subjects had flatulence. FOS supplementation reduced constipation in eight subjects. After four weeks of intervention, GLP-1 level was not significantly increased ($p > 0.05$), and 2-h

postprandial blood glucose level did not significantly decreased ($p > 0.05$). (table 3).

DISCUSSION

The majority patients in this study were 55–64 years, similar to type-2 DM prevalence in the developing countries (45–64 years range), and was also similar compared to type 2 DM worldwide, which showed that among >60 years of age the prevalence was higher among females^{12,1}

The level of GLP-1 in this study did not significantly increase ($p > 0.05$), in terms of duration of the disease. It also seems not affected by age, sex, BMI, diet compliance, and duration of DM. This occurrence may due to: First, since this study did not use DPP IV inhibitor agent, low GLP-1 level was linked to DPP IV activity to degrade the active GLP-1 in circulation within several minutes. Second, blood specimen was taken at 10 and 120 minutes postprandial, which allow nutrient entrance in the proximal gastrointestinal (gastric and small intestine). It induces first phase GLP-1 secretion, whereas the prolonged time second phase GLP-1 secretion from colonic L-cells not yet occurred.

In vitro study showed that the beneficial effect of FOS consumption in rat diabetes model are linked to an increase of GLP-1 level and its precursor, proglucagon mRNA.⁴ Animal study by Cani and co-workers concluded that FOS increased colonic GLP-1 level and doubled colonic proglucagon level, and also proposed

Table 2 Energy and nutrients intake during study

Variable	Baseline	1st week	2nd week	3rd week	p†
Energy intake (kcal)	1649.9 (1050.3–2785)	1349.5 (624.7–2180)	1172.5 (491–2028.1)	1260.7 (545.1–2102.5)	0.67*
% Carbohydrate intake/TER	74.5 (45–114.6)	44.6 (29.8–93.4)	45.9 (24.3–97.8)	45.1 (28.8–102)	0.98*
% Protein intake/TER	19.5 (7–40.9)	13.9 (4.8–28.7)	13.2 (4.2–38)	12.2 (4.9–34.6)	0.55*
% Fat intake/TER	39.9 (17.6–89.2)	33.1 (12.3–60.7)	28.7 (3.2–76.1)	29.5 (11.4–83.2)	0.62*
Fiber intake (g/1000 kcal)	12.8 (2.4–29.9)	10.9 (5.8–27.6)	12.3 (4.9–22.1)	9.3 (4.1–20.6)	0.03
FOS intake (g)	0.1 (0–2.5)	0.3 (0–4.2)	0.3 (0–2.4)	0.6 (0–3.2)	0.65*

TER = total energy requirement; FOS = fructooligosaccharide; g = gram; kcal = kilocalories; * = not significant; † = Friedman test

Table 3 Body mass index, GLP-1, and 2-h PP levels before and after study

Variables	Before	After	p
Body mass index (kg/m ²) †	25.3 \pm 3.3	25.3 \pm 3.3	0.97†
GLP-1 (ng/mL)			
Fasting	3.1 (1.3–6.4)	3.0 (1.7–5.4)	0.13*w
10 minutes postprandial	3.3 (2.1–6.0)	3.2 (2.1–7.5)	0.99*w
120 minutes postprandial	3.0 (1.2–5.8)	3.0 (1.9–6.1)	0.91*w
2-h PP blood glucose (mg/dL)	198.5 (111–376)	211 (108–403)	0.86*w

GLP-1 = glucagon-like peptide-1; † = based on Asia pacific criterion

* = not significant; † = paired t-test; w = wilcoxon



that, FOS through its fermentation in colon promotes the expression and secretion of colonic GLP-1.⁵ Several studies reported an increasing GLP-1 level in various animal models, but not shown in this study.

This study found 2-h PP blood glucose level did not significantly decrease ($p>0.05$). It showed that after 28 days supplementation, blood glucose level was higher than those before intervention. It appears contrary to previous study which showed that FOS consumption did not affect on plasma glucose.¹³ The absence of any effect of FOS might be related to: 1) a progressive decline of pancreatic beta-cell function (start at beginning of disease and steady decline thereafter),¹⁴; median duration of DM in this study was 84 (1–300) months. 2) duration of intervention might be too short to affect blood glucose level. This was in agreement with the result of two studies by Alles and Luo.^{7,8} Longer period of FOS supplementation is required to decrease 2-h postprandial blood glucose level. 3) noncompliance of the recommended diet.

Carbohydrate intake was categorized as low (<45% of total energy requirement/TER) in half

of subjects, fat intake was categorized as high (>25% of TER) in more than half of subjects and fiber intake was low (<25 g/1000 kcal) in most subjects (96.7%).⁹ Low carbohydrate intake will increase glucagon to insulin ratio, which may induce glycogenolysis and gluconeogenesis.¹²

High fat intake may cause insulin resistance and impaired intracellular glucose metabolism; decreases the number of insulin receptors in several tissues, glucose transport into muscle and adipose tissue, which lead to increased blood glucose level and worsened glycemic control among type 2 DM.¹²

Low fiber intake in this study is because most subjects considered fruits were more expensive than carbohydrate or fat food source. This was similar to data from *Riset Kesehatan Dasar* 2007, that 93.6% Indonesian population had low intake of fruits and vegetables.¹² American Diabetes Association (ADA) proposed intake of 14 gram dietary fiber per 1000 kcal daily.¹²

This study had some limitations. First, one group pre and post test design couldn't determine whether the result was caused by intervention.¹⁵ Second, this study didn't fulfill a minimum sample requirement. To avoid

bias in laboratory assessment, subjects were asked to fast for 10–12 hours and ate standard meal within 10 min. We used same blood taking procedure and GLP-1 were assayed with a standard procedure.

The administration of 10 grams FOS for 28 days with nutritional counselling did not increase GLP-1 level or decrease 2-h PP blood glucose in type 2 DM patients. This lack of effect could be explained by insufficient minimum sample size, diet non compliance, short study duration or pancreatic beta-cell function loss. Thus, our finding do not suggest that FOS is an effective means to favorably affect endogenous GLP-1 or blood glucose in short duration. It remains possible that longer study may show effect on endogenous GLP-1 or blood glucose in newly diagnosed type 2 DM patients who take DPP IV inhibitor agent.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Mashudi for making FOS formulation and analysing in the Laboratory of Food Chemistry and Analysis, Departement of Community Nutrition, Faculty of Human Ecology, Bogor Agricultural Institute.

REFERENCES

1. Leon DD, Cirtuchlow MF, Jee YNH. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:845-59. Available from: <http://www.springerlink.com/content>
2. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GLP-1 and GIP) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008;34:S65-S72. Available from: <http://france.elsevier.com/direct/diabet>
3. Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide-1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr*. 2007;137:2547S-2551S. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/137/12/2547S>
4. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*. 2005;93:S157-S161. Available from: <http://journals.cambridge.org/download.php?file>
5. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G, Delzenne NM. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on glycaemia lowering effect of Oligofructose in streptozotocin treated rats. *J Endocr*. 2005;185:457-65. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/185/3/457>
6. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effect of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res*. 1984;4:961-6.
7. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, et al. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:64-9. Available from: <http://www.ajcn.org/cgi/reprint>
8. Luo J, Yperselle MV, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ, et al. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr*. 2000;130:1572-7. Available from: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/130/6/1572>
9. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. 2006. Jakarta.
10. Madyono B, Moeslichan MZ, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. Perkiraan besar sampel. In: *Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 3rd ed. Jakarta. 2008. hal.302-31.
11. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2005. p. 42, 247, 253.
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53. Available from: <http://care.diabetesjournal.org/content/27/7/1047.full.pdf>
13. Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Stump SE, editor. *Krause's Food and Nutrition Therapy*. 12th ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2008. p. 47-8.
14. Kennedy L. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: new therapeutic mechanisms. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 (Suppl 5):S2-S3.
15. Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S. Uji Klinis. In: *Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 3rd ed. Jakarta: Sagung Seto. 2008. hal.166-92.



Eosinophilic Granuloma (Langerhans Cell Histiocytosis) Involving Neck and Mediastinal Lymph Nodes: a case report and its aspiration biopsy cytology

Neni Wahyu Hastuti¹, Humairah Medina Liza Lubis².

¹Dept of Pathology, R. Mattaheh Province Hospital, Jambi, Indonesia

²Dept of Pathology, Faculty of Medicine, University of North Sumatera, Medan, Indonesia

INTRODUCTION

Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is a proliferative histiocytic disorder of unknown cause originating from dendritic cells,⁹ with an estimated incidence of one to two cases per million population.¹ The disease mostly occurs in individuals aged 21 to 69 years, with a mean age of 32 years.³ It belongs to a group of disorders with common primary event of accumulation and infiltration of monocytes, macrophages, and dendritic cells into the affected tissues. Its clinical presentation varies greatly, with symptoms ranging from mild to severe. The pathogenesis of LCH is not well understood and an optimal therapeutic strategy has yet to be established. LCH is a rare disease with multiple clinical features; only histologic examination and immunohistochemical assays can lead to a final diagnosis.

CASE

On 26 July 2010, a 29-year-old Indonesian woman was referred to our clinic with a 10-month history of neck enlargement. Neck lymphadenopathy was noted, with erythematous plaques and hyperpigmented macules on the skin over the node. (Fig. 1). She didn't complain anything concerning her bones. Other physical examination was normal. She had previously visited her primary physician on February 2004 because of itching all over her body; an anti-pruritic drug was prescribed, and the symptom was reduced after four months. The itch recur after three years, without any pruritic lesion. During pregnancy one year later, the itch became worse. It lasts until present; she had some pigmented macules as a result of scratching in her lower extremity (Fig. 2). Physical examination revealed normothermia, normal blood pressure and pulse.



Figure 1 Erythematous plaques and hyperpigmented macules on the skin of neck



Figure 2 Pigmented macules as result of scratching in her lower extremity

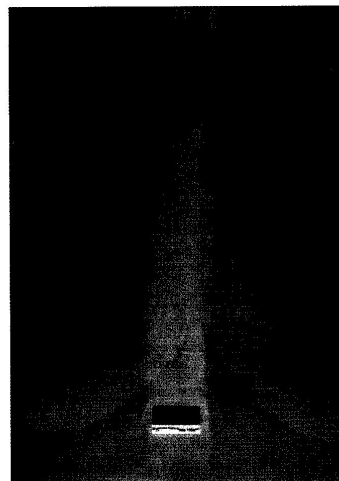


Figure 3 Chest plain film showed mild widening of the mediastinum

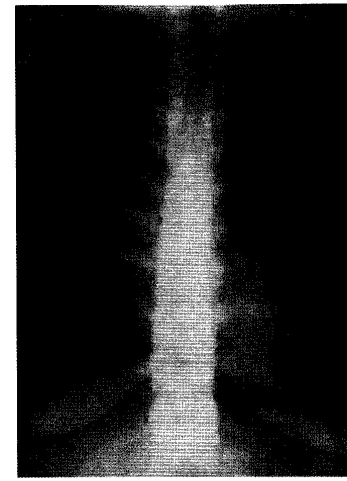


Figure 4 Chest plain film showed marked widening of the mediastinum

Chest X-Ray performed on 26 June 2010 showed more enlarged mediastinal area (Fig. 4) compared with examination on 24 August 2009 (Fig. 3).

Laboratory findings showed slight normocytic normochromic anemia - Hb 10.8 g/dL, Hct 34.66%, leukocytes 7,900/mm³, eosinophilia (7,9%), slight monocytosis (11,5%), relative lymphopenia (12,5%), neutrophils (67,7%), and thrombocytes 383,000/mm³.

PATHOLOGICAL EXAMINATION

She was consulted to our clinic. Aspiration biopsy was performed and diagnosed as tuberculous process. She took anti-tuberculous drug but there was no improvement. Reevaluation of the slides was done and it showed just eosinophiles (fig. 5).

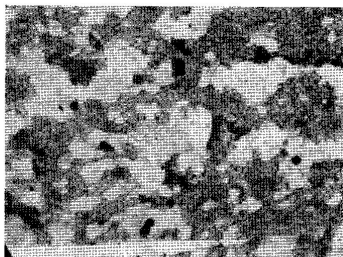


Figure 5 Aspirate showing some eosinophils

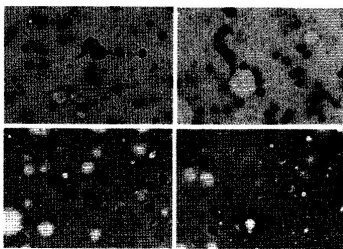


Figure 6 Elongated, angulated dendritic cells

Because of swelling persistence, the patient was sent to our clinic on 26 August 2009. Aspiration biopsy was done. There were a lot of medium sized dendritic cells and epitheloid like cells.

Dendritic cells had moderate pleomorphism of nuclei, elongated, angulated, polygonal cytoplasm (fig. 6-8); epitheloid like cells showed variation of nuclear shapes: oval, plump, rectangular with ragged margin. (fig. 9-10). Eosinophiles scattered between lymphoid cells

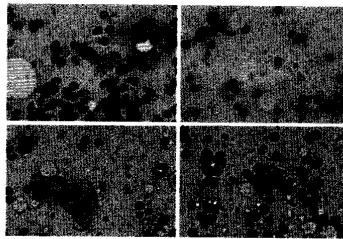


Figure 7 Polygonal, angulated dendritic cells

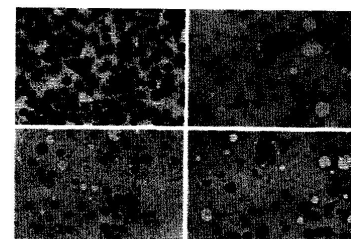


Figure 8 Cells with oval nuclei and polygonal, angulated cytoplasm

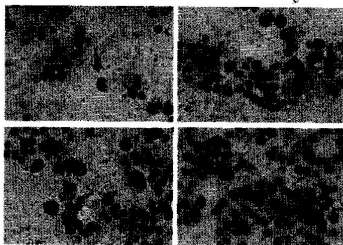


Figure 9 Oval, plump epitheloid like cells

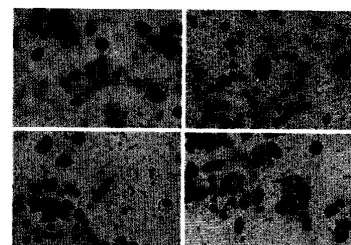


Figure 10 Rectangular, ragged margin nuclei of epitheloid like cells

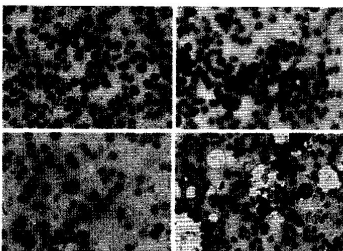


Figure 11 Eosinophils scattered between lymphoid cells

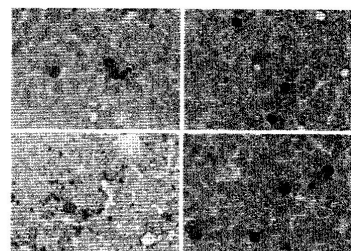


Figure 12 Immunocytochemical expression of S-100 protein

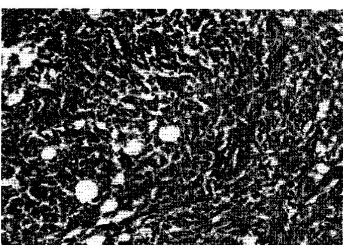


Figure 13 Border of collection of mononuclear cells with dark nuclei and of Langerhans cells.

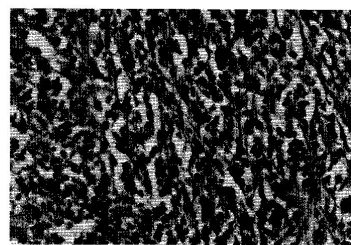


Figure 14 Area occupied by heavy infiltration of eosinophils with eosinophilic granules in cytoplasm.



Kombinasi *Sumatriptan* dan *Naproxen* untuk Migren

Migren merupakan gangguan neurovaskuler bersifat kronik, multifaktorial, yang secara khas ditandai dengan serangan nyeri kepala mendadak biasanya unilateral, disfungsi saraf autonom, serta adanya gejala aura. Serangan nyeri kepala ini biasanya sekitar 4-72 jam, derajat sedang sampai berat. Dapat disertai gejala mual, muntah, fotofobia, fonofobia, serta gangguan penciuman. Walaupun migren dapat menyerang segala usia namun puncak populasi pasien migren adalah pertengahan dewasa muda. Di USA dan Eropa Barat, prevalensi migren per tahun diperkirakan secara keseluruhan mencapai 11%, 6% pada populasi pria dan sekitar 15%-18% pada populasi wanita. Median frekuensi serangan adalah 1,5 kali per bulan dan median lama serangan adalah sekitar 24 jam, paling tidak 10% pasien mendapat serangan setiap minggu dan sekitar 20% mengalami serangan paling tidak dalam waktu 2-3 hari.

Penatalaksanaan migren secara umum dikelompokkan menjadi terapi non-medikamentosa dan medikamentosa. Terapi medikamentosa dapat dikelompokkan atas obat yang digunakan untuk mencegah (misalnya, golongan *beta antagonist*, *amitriptyline*, *flunarizine*, *serotonin antagonist*, *gabapentin*, dsb) dan obat yang digunakan untuk terapi. Obat yang

digunakan untuk terapi dapat dikelompokkan lagi menjadi terapi spesifik dan non-spesifik. Obat-obat yang digunakan untuk terapi non-spesifik, antara lain, adalah NSAID, opiat, dan kombinasi analgesik, sedangkan terapi spesifik meliputi *ergotamine*, *dihydroergotamine*, dan golongan *triptan* yang efektif untuk penatalaksanaan nyeri kepala neurovaskuler, seperti migren dan *cluster headache*.

Sampai saat ini, tidak ada terapi tunggal yang memberikan efek kuat dan spektrum yang luas, mungkin berhubungan dengan patogenesis yang multifaktorial, mempengaruhi berbagai jaras saraf yang akan mengaktifkan maupun sensitisasi sehingga terjadi serangan migren. Dengan dasar inilah, kombinasi obat antimigren secara teoretis akan memperbaiki respons pengobatan. Terapi kombinasi golongan *triptan* dan NSAID merupakan salah satu pilihan; *triptan* akan bekerja pada pembuluh darah, sedangkan NSAID akan berfungsi sebagai antiinflamasi (karena pada pasien migren, juga dilepaskan faktor-faktor proinflamasi yang berhubungan dengan vasodilatasi dan sensitisasi nosiseptor trigeminal). Studi terbaru menunjukkan bahwa *naproxen* menekan sensitisasi sel-sel neuron trigeminovaskuler pada nukleus trigeminal spinalis pada hewan coba yang mengalami nyeri intrakranial.



Salah satu obat kombinasi tetap golongan *triptan* dan NSAID adalah kombinasi *sumatriptan* dan *naproxen*. Sejumlah studi menunjukkan bahwa kombinasi ini memberikan efek lebih baik untuk terapi migren. Kombinasi yang dipakai adalah *sumatriptan succinate* (sebanding dengan *sumatriptan* 85 mg) dan *naproxen* 500 mg, dengan formulasi *fast-disintegrating, rapid-released formulation*.

Suatu studi kombinasi *sumatriptan* + *naproxen* melibatkan sekitar 500 subjek dengan keluhan migren. Pada studi dengan desain acak-tersemar ganda dan kontrol plasebo ini, subjek diberi terapi kombinasi *sumatriptan* + *naproxen* atau plasebo dosis tunggal dalam kurun waktu 1 jam dari awal serangan migren. Parameter keberhasilan utama adalah hilangnya keluhan nyeri dalam kurun waktu 2 jam setelah konsumsi obat. Hasilnya (secara ITT), pada 2 jam pertama, 52% dan 51% pasien yang mendapat kombinasi *sumatriptan* dan *naproxen* bebas nyeri, dibandingkan dengan 17% dan 15% pada kelompok plasebo ($p < 0,001$). Efek hilangnya nyeri pada kelompok obat terjadi sejak 30 menit pasca-konsumsi obat. Pada kelompok ini, juga dalam jam ke-2 dan ke-4, subjek menunjukkan gejala-gejala klasik migren (mual, fotopobia, dan fonofobia) maupun gejala non-klasik (nyeri tengkuk, perasaan tidak enak, dan nyeri sinus). Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah mual ($\leq 4\%$) dan pusing ($\leq 4\%$).

Studi lebih baru menunjukkan bahwa kombinasi *sumatriptan* 85 mg dan *naproxen* 500 mg lebih superior menurunkan gejala nyeri kepala, fotofobia, fonofobia pada 2 jam pertama setelah mengonsumsi obat dibandingkan dengan *sumatriptan* (monoterapi), *naproxen* (monoterapi), dan plasebo, dengan insidens efek samping yang sebanding. Data ini mendukung pendapat bahwa kombinasi *sumatriptan* 85 mg dan *naproxen* 500 mg dalam satu sediaan lebih superior dibandingkan dengan monoterapi masing-masing sediaan dan dengan efek samping yang tidak berbeda bermakna dan secara umum masih ditoleransi dengan baik. ■ (KTW)

REFERENSI:

1. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein JR, et al. Multimechanistic (sumatriptan-*naproxen*) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;71:114-21.
2. Goadsby P, Lipton RB, Ferrari MD, et al. Migraine - Current understanding and treatment. *NEJM* 2002;346:4:257.
3. Silberstein SD. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-62.
4. Brandes JW, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-*naproxen* for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-54.



Perbandingan *Rocuronium* dengan *Succinylcholine* untuk Intubasi

Intubasi endotrakeal merupakan salah satu tindakan yang sering dilakukan, khususnya pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum. Intubasi endotrakeal dilakukan dengan memasukkan pipa endotrakeal ke dalam trakea. Tujuan intubasi endotrakeal ini adalah membebaskan jalan napas, pemberian napas buatan, menghisap sekret secara adekuat, mencegah aspirasi asam lambung, dan pemberian oksigen dosis tinggi.

Keberhasilan pemasangan pipa endotrakeal bergantung beberapa hal seperti derajat relaksasi otot, dalamnya anestesi dan keterampilan pelaksananya. Relaksasi otot yang baik akan memudahkan pemasangan pipa endotrakeal. Obat pelumpuh otot yang sering digunakan untuk relaksasi otot secara umum dapat dibagi menjadi dua, yaitu pelumpuh

otot depolarisasi (*succinylcholine*) dan pelumpuh otot non-depolarisasi (*rocuronium* dan *vecuronium*).

Succinylcholine memiliki mula kerja cepat (lumpuh otot muncul dalam 60 detik) sehingga sangat cocok untuk intubasi endotrakeal. Meta-analisis Cochrane (2003) juga menyimpulkan bahwa *succinylcholine* memberikan kondisi intubasi yang lebih baik dibandingkan *rocuronium*. Namun, *succinylcholine* memiliki efek samping serius, seperti hiperkalemia, hipertermia maligna, bradikardia, disritmia, dan dikontraindikasikan pada pasien tertentu. Oleh sebab itu, mulai dikembangkan berbagai teknik menggunakan pelumpuh otot non-depolarisasi untuk menghasilkan kondisi intubasi yang sama dengan *succinylcholine* tetapi dengan efek samping lebih minimal. Salah satu teknik yang baik

adalah menggunakan "prinsip waktu" atau *timing principle*.

Pemberian pelumpuh otot non-depolarisasi dengan prinsip waktu dilakukan dengan terlebih dahulu memberikan pelumpuh otot (non-depolarisasi) hingga terjadi relaksasi otot kemudian dilanjutkan dengan induksi (obat untuk membuat pasien tidak sadar) dan tindakan intubasi endotrakeal. Hal ini berbeda dengan intubasi menggunakan *succinylcholine* yaitu pasien diinduksi terlebih dahulu kemudian diberi pelumpuh otot *succinylcholine* dan dilanjutkan dengan intubasi endotrakeal.

Studi Sang Kyu Lee dkk. (2010) dilakukan terhadap 67 pasien anak yang secara acak mendapatkan pelumpuh otot *rocuronium* 0,6 mg/kg dan *propofol* 2,5 mg/kg 20 detik setelah pemberian *rocuronium* (kelompok A) atau

Jangan biarkan neuropati mengganggu aktivitas Anda

Terapi oral vitamin B12 lebih efektif dari nortriptyline dalam mengatasi gejala neuropati.¹

1. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(5):71-6

Kombinasi vitamin B1 dan B12 menghambat efek samping* terapi gabapentin pada pasien neuropati.²

2. Santilan RM, Franco GM, Raya JE, Soto VG, Garcia GR. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:109-12

*Pada saluran cerna, pusing, mengantuk dan pandangan kabur

Rasa sakit akibat neuropati tentu sangat mengganggu. Tahukah Anda, bahwa cara sederhana dapat memperbaiki gejala neuropati?

Choose **Forneuro™** and stay healthy



INDIKASI:³

• Pengobatan defisiensi vitamin B1, B6, B12, folic acid dan vitamin E.

KOMPOSISI:³

Tiap kapsul lunak mengandung:

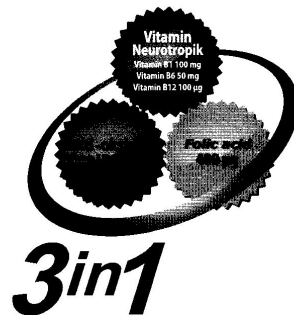
Vitamin B1	100 mg
Vitamin B6	50 mg
Vitamin B12	100 µg
Vitamin E natural	200 IU
Folic acid	400 µg

DOSIS:³

Dewasa: 1 kapsul lunak per hari atau sesuai petunjuk dokter.

KEMASAN:³

Dus 5 strip @ 6 kapsul lunak



3. Forneuro [Package Insert]. Jakarta, Indonesia: Kalbe Farma; 2003

PT KALBE FARMA, Tbk.
Gedung KALBE, Jl. Let. Jend. Suprpto, Jakarta 10510
PO BOX 3105 JAK, Jakarta - Indonesia
Call center: (021) 4288 4888 Fax.: (021) 426 4428
SMS: (021) 9889 4848
www.kalbemed.com
EAP/FOR/IKL-1/NRP/0112

 **Forneuro™**

 **KALBE**



Eritropoietin sebagai Neuroprotektor Bayi Prematur

Eritropoietin (EPO), yang saat ini diketahui dan digunakan sebagai hormon hematopoietik, diketahui mempunyai potensi atau efek sebagai neuroprotektor jaringan otak. EPO merupakan salah satu jenis hormon pertumbuhan. Diketahui ada reseptor EPO di jaringan otak, astrosit, dan aktivitasnya tinggi pada jaringan otak yang mengalami iskemia atau hipoksemia, baik pada studi *in vitro* maupun *in vivo* pada hewan coba. EPO juga mempunyai potensi neurotropik pada pertumbuhan jaringan otak normal. Beberapa studi menunjukkan bahwa EPO mampu memberikan proteksi pada kultur jaringan sel saraf terhadap hipoksia dan toksisitas asam glutamat. Jika diberikan langsung pada jaringan otak, akan meringankan disfungsi neurologis.

Diperkirakan sebanyak 300 ribu bayi prematur di AS setiap tahun memerlukan transfusi eritrosit, 80% di antaranya lahir dengan berat badan kurang dari 1.000 gram. Kondisi ini disebut anemia akibat prematuritas. Diharapkan

pemberian agen yang bersifat eritropoiesis akan membantu perkembangan bayi prematur tersebut.

Suatu studi bertujuan menilai perkembangan neurologis saat usia sekolah pada bayi berat badan lahir sangat rendah (*extremely low birth weight*, ELBW) yang mendapatkan rEpo (*recombinant human erythropoietin*). Studi dilangsungkan sejak tahun 1993 sampai 1998. Dalam kurun waktu tersebut, 171 (86%) bayi dengan berat badan lahir sangat rendah mendapat terapi rEpo, 148 (87%) di antaranya diikuti sampai usia 10-13 tahun. Perkembangan neurologis dan hasil belajar di sekolah bayi-bayi yang mendapatkan rEpo pada minggu-minggu pertama kehidupannya (n=89) dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan rEpo (n=57). Parameter penilaian lain meliputi korelasi pengobatan rEpo dengan kejadian perdarahan intraventrikuler dan perkembangan neurologis yang diukur dengan *Hamburg-Wechsler Intelligence Test for Children-III* (HAWIK-III) dengan skala *intelligence*

quotient (IQ) sebagai variabel dependen.

Kelompok rEpo secara bermakna menunjukkan hasil yang lebih baik untuk semua parameter perkembangan (55% vs 39% perkembangan normal, $p < 0,05$), begitu juga dengan parameter psikologis dengan skor rata-rata HAWIK-III. IQ kelompok rEpo vs non-rEpo tercatat sebesar 90,8 vs 81,3, $p < 0,005$. Analisis ANOVA menunjukkan bahwa untuk kategori perdarahan intraventrikuler, kelompok rEpo secara bermakna lebih baik daripada yang tidak mendapatkan rEpo (52% vs 6% perkembangan normal, skor HAWIK-III: IQ 90,3 vs 67,0). Kelompok pengobatan dan kelompok kontrol sebanding dalam hal hubungan kejadian perinatal dengan prognosis.

Hasil studi observasi tersebut mengonfirmasi hipotesis efek rEpo sebagai neuroprotektor pada BBLR (bayi berat lahir rendah) dengan perdarahan intraventrikuler. Hasil ini memberikan harapan terapi pencegahan pada bayi risiko tinggi. ■ (KTW)

REFERENSI:

1. Peter Neubauer A, Voss W, Wachtendorf M. et al. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol*. 2010;67:657-66.
2. Shannon KM, Keith JF, William C. et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995;95:1-8.



Dexamethasone dalam Penanganan Mual-Muntah Terkait Kemoterapi dan Pasca-operasi

Salipun penggunaan sebagai antiemetik (antimual) belum disetujui, *dexamethasone* memainkan peranan yang sangat penting, sebagai bagian vital dari regimen antiemetik untuk pencegahan CINV (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*) yang akut (24 jam setelah kemoterapi) atau tertunda (2-5 hari setelah kemoterapi). *Dexamethasone* juga dapat digunakan untuk penanganan mual-muntah pasca-operasi.

Terdapat 3 *guidelines*: MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*), ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) yang merekomendasikan pemberian *dexamethasone* untuk pencegahan akut mual muntah pada kemoterapi emetogenik (menyebabkan mual-muntah) derajat rendah, sedang, dan tinggi.

Untuk pencegahan mual-muntah tertunda, *dexamethasone* direkomendasikan (MASCC, ASCO, NCCN) untuk diberikan bersama dengan *aprepitant* untuk kemoterapi yang sangat emetogenik (derajat tinggi), tetapi tidak untuk kemoterapi emetogenik derajat sedang. Hanya NCCN yang merekomendasikan bahwa *dexamethasone* dapat diberikan sebagai alternatif pendamping *aprepitant* pada kemoterapi emetogenik derajat sedang.

Ketika diberikan bersama dengan *aprepitant*, dosis *dexamethasone* perlu dikurangi (*dexa-*

methasone merupakan substrat sensitif enzim sitokrom P450 [CYP] 3A4). Untuk pencegahan CINV akut, dosis rekomendasi *dexamethasone* adalah 20 mg (12 mg ketika diberikan bersama dengan *aprepitant*) untuk kemoterapi yang sangat emetogenik dan *dexamethasone* 8 mg sebagai dosis tunggal (12 mg menurut *guideline* NCCN) untuk kemoterapi emetogenik derajat sedang. Rekomendasi dosis ini terutama didasarkan pada studi *Italian group for antiemetic research*. *Dexamethasone* dapat diberikan sampai dengan 4 hari setelah kemoterapi. Umumnya pada hari ke-2 dan seterusnya dilakukan penurunan dosis.

STEROID UNTUK PONV

Selain digunakan untuk pencegahan mual-muntah terkait kemoterapi, *dexamethasone* juga digunakan untuk penanganan PONV (*postoperative nausea and vomiting*).

Dosis optimal *dexamethasone* yang direkomendasikan adalah sebesar 10 mg. *Dexamethasone* juga lebih efektif jika diberikan sebelum induksi anestesi dibanding jika diberikan pada akhir durasi obat anestesi.

Dalam sebuah metanalisis, Hirayama dkk. menemukan bahwa *dexamethasone* lebih efektif dibanding dengan *droperidol* atau *metoclopramide* dalam pencegahan PONV imbas-morphine setelah operasi.

MEKANISME KERJA

Mekanisme kerja steroid (*dexamethasone*) dalam mengurangi mual muntah belum jelas diketahui, diduga terkait dengan penurunan produksi mediator inflamasi yang diketahui bekerja pada area CTZ (*chemoreceptor trigger zone*), juga terkait dengan perbaikan fungsi sawar darah otak. *Steroid* juga diketahui bekerja secara sinergis dengan antagonis reseptor 5HT₃.

SIMPULAN:

- *Guideline* merekomendasikan pemberian *dexamethasone* sebagai bagian dari regimen antiemetik untuk penanganan mual-muntah imbas kemoterapi.
- *Dexamethasone* juga dapat diberikan untuk penanganan mual-muntah pasca-operasi. ■ (AGN)

REFERENSI:

1. Grover VK, Babu R, Bedi SPS. Steroid therapy – current indications in practice. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2007 [cited 2012 Jan 30];51(5):389-93. Available from: <http://www.ijaweb.org/article.asp?issn=00195049;year=2007;volume=51;issue=5;page=389;epage=389;aulast=Grover>
2. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet] 2012 [cited 2012 Jan 30]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. Hirayama T, Ishii F, Yago K, Ogata H. Evaluation of the effective drugs for the prevention of nausea vomiting induced by morphine used for post operative pain: a quantitative systematic review. *Yakugaku Zasshi* [Internet] 2001 [cited 2012 Jan 30]; 121:179-85. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/121/2/121_179/_article/-char/en