

## **Pengaruh Pemberian Anti Difteri Serum (ADS) Terhadap Penurunan Derajat Keparahan Difteri di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Tahun 2014-2017**

Anita PD Nugroho<sup>1</sup>, Cicilia Windiyaningsih<sup>2</sup>, Zainal Abidin<sup>3</sup>

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Insiden dan mortalitas difteri di Indonesia terus meningkat dari tahun 2014-2017, di RSPI SS peningkatan kasus rawat difteri terus terjadi. ADS sangat penting untuk menurunkan derajat keparahan difteri. Tujuan penelitian untuk membuktikan pengaruh ADS terhadap penurunan derajat keparahan pada pasien difteri di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Tahun 2014-2017. **Metode:** Analitik observasional, desain kasus kontrol. Sampel kasus 86 orang, kontrol 86 orang, variabel dependen yaitu penurunan derajat keparahan, variabel independen yaitu pemberian ADS, dosis ADS, waktu pemberian ADS, antibiotik, kortikosteroid, usia, jenis kelamin, tempat tinggal, status imunisasi, *pseudomembran*, *bullneck*, miokarditis, dan hasil kultur. **Hasil:** variabel yang berhubungan dengan penurunan derajat keparahan penderita difteri adalah pemberian ADS (OR=4.063; 95%CI:1.354-12.195, p=0.012), pemberian kortikosteroid (OR=3.653, 95%CI 1.568-8.513,p=0.003) dan kultur (OR=0.170; 95%CI: 0.054-0.547), miokarditis merupakan variabel konfonding (OR=1.690; 95%CI: 0.565-5.052,p=0.348). **Kesimpulan dan saran:** Pemberian ADS terbukti berpengaruh terhadap penurunan derajat keparahan difteri. Disarankan penyediaan ADS yang merata dan cukup di seluruh fasyankes.

Kata Kunci : Derajat Keparahan, ADS

## **The Effect of Diphtheria AntiToxin (DAT) to Decrease Degrees of Diphtheria Severity at Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso 2014-2017**

Anita PD Nugroho<sup>1</sup>, Cicilia Windiyaningsih<sup>2</sup>, Zainal Abidin<sup>3</sup>

### **ABSTRACT**

**Background** The incidence and the death rate of diphtheria in Indonesia continues to increase from 2014 to 2017, as well as at RSPI SS an increase in cases of diphtheria continues occurred. DAT is very important to reduce the severity of diphtheria. **The aim** of the study was to prove the effect of DAT and other factors to decrease the severity of diphtheria patients at RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso 2014-2017. **Method:** Observational analytics, case control design. Samples of cases were 86 people, controls 86 people, the dependent variable was a decrease in severity, independent variables were DAT treatment, DAT dose, DAT time, antibiotics, corticosteroids, age, sex, residence, immunization status, *pseudomembran*, *bullneck*, myocarditis, and culture. **Results** variables that were significantly associated with a decrease in the severity of diphtheria patients were DAT treatment (OR=4.063; 95%CI:1.354-12.195;p=0.012); corticosteroids (OR=3.653, 95%CI: 1.568-8.513;p=0.003) and culture (OR=0.170; 95%CI: 0.054-0.547;p=0.170), myocarditis was a confounding variable (OR=1,690,95%; CI: 0,565-5,052;p=0,348). **Conclusions and suggestion** DAT treatment has been shown to affect the severity of diphtheria contibuted 7,6%. Four factors that were significantly associated with a decrease in the severity of diphtheria were contributed 26,3%. Suggestion DAT and confirmation laboratory diagnosed must be available in primary health care and hospital.

**Keywords:** severity of diphtheria, DAT

## PENDAHULUAN

Difteri merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan bakteri *Corynebacterium diphtheriae*. Tanda dan gejala berupa infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) bagian atas, adanya nyeri tenggorok, nyeri menelan, demam tidak tinggi (kurang dari 38, 5<sup>0</sup>C), dan ditemui adanya pseudomembran putih/ keabu-abuan/ kehitaman yang tidak mudah lepas serta berdarah bila diangkat di tonsil, faring atau laring.<sup>1</sup>

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2014 sampai 2016, jumlah kasus difteri di dunia pada tahun 2014, sebesar 7774 kasus, di tahun 2015 jumlah kasus difteri di dunia dilaporkan menurun menjadi 4086 kasus sedangkan pada tahun 2016 terjadi peningkatan jumlah kasus difteri kembali sebesar 7097 kasus sedangkan kasus difteri yang terjadi di kawasan Asia Tenggara (SEARO/ *South-East Asia Region*) pada tahun 2014 sebesar 7666, kemudian menurun di tahun 2015 menjadi 2504 dan meningkat kembali pada tahun 2016 menjadi 4016 kasus.<sup>2,3</sup>

Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014 menyebutkan kasus difteri di Indonesia sebesar 396 kasus, meninggal sebanyak 16 kasus (CFR 4,04%) dengan kasus tertinggi berasal dari Provinsi Jawa Timur. Tahun 2015 kasus Difteri sebesar 252 kasus, dengan jumlah kasus meninggal sebanyak 5 kasus (CFR 1,98%) dengan kasus tertinggi terjadi di Sumatera Barat dan Jawa Timur. Sedangkan pada tahun 2016, kasus difteri meningkat menjadi 415 kasus, meninggal sebanyak 24 kasus (CFR 5,78%).<sup>4,5,6,7</sup>

RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso (Dir PPI & PM RSPI SS), pada tahun 2014 RSPI SS merawat difteri sebanyak 3 kasus, kemudian tahun 2015 rawat inap kasus difteri meningkat menjadi 16 kasus, pada tahun 2016 meningkat menjadi 37 kasus dengan 2 kasus meninggal (CFR 5,40%) dan pada tahun 2017, kejadian KLB difteri di wilayah Jabodetabek membuat RSPI SS merawat hingga 260 kasus difteri, dengan kematian sebesar 3 kasus (CFR 1,15%).<sup>8</sup>

Keberhasilan penatalaksanaan kasus difteri tidak lepas dari pemberian ADS, dimana peran ADS berfungsi sebagai pengobatan untuk menetralkan toksin difteri yang beredar di dalam darah. Antitoksin difteri bertugas untuk mencegah keparahan dan komplikasi penyakit, pada kasus sedang dan berat toksin difteri akan menyebabkan pembengkakan di leher, membentuk membran pada trakea, menyebabkan peradangan dinding otot jantung, disertai kondisi jantung di mana impuls listrik tidak terjadi dalam mode normal dari atrium ke ventrikel (*heart block*) dan kegagalan jantung kongestif yang sangat cepat, dengan demikian pemberian ADS sedini mungkin sangat diperlukan.<sup>9</sup>

Peningkatan kasus difteri yang signifikan baik di RSPI SS maupun di Indonesia dalam tiga tahun terakhir (2015-2017) ternyata disertai dengan kelangkaan ADS secara nasional. Akibatnya dari 267 kasus difteri yang dirawat di RSPI SS tahun 2017, terdapat 175 pasien dengan diagnosis klinis akhir difteri, 35 orang (20%) diantaranya tidak mendapatkan ADS dengan 1 orang (2,9%) orang meninggal dunia. Sedangkan 140 pasien lainnya yang mendapatkan ADS, terdapat 2 orang (1,4%) yang meninggal dunia.

Tujuan penelitian untuk membuktikan pemberian ADS berpengaruh terhadap penurunan derajat keparahan pada pasien difteri yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Tahun 2014-2017.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *case control* mengenai pengaruh pemberian ADS dalam menurunkan derajat keparahan difteri pada pasien difteri yang dirawat di RSPI SS tahun 2014-2017.

Jumlah sampel 172 orang dengan teknik pengambilan sampel adalah total sampel. Sampel kasus 86 orang, sampel kontrol 86 orang. Perbandingan kasus dan kontrol adalah 1:1.

Variabel dependen adalah penurunan derajat keparahan, variabel independen antara lain pemberian ADS, dosis ADS, waktu pemberian ADS, pemberian antibiotik, pemberian kortikosteroid, usia, jenis kelamin, wilayah tempat tinggal, status imunisasi, pseudomembran, bullneck, miokarditis dan hasil kultur.

Data penelitian adalah data sekunder yang berasal dari berkas rekam medik pasien. Analisis data secara univariat, bivariat dan multivariat.

## HASIL

### Hasil Analisis Univariat

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Variabel Independen

Variabel Independen	Kasus (%)	Kontrol (%)	Jumlah (%)
Pemberian ADS			
Tidak diberikan	5 (5.8)	19 (22.1)	24 (14.0)
Diberikan	81 (94.2)	67 (77.9)	148

			(86.0)
<b>Dosis Pemberian ADS</b>			
Tidak sesuai	34 (39.5)	41 (47.7)	75 (43.6)
Sesuai	52 (60.5)	45 (52.3)	97 (56.4)
<b>Waktu Pemberian ADS</b>			
Terlambat pemberian > 72 jam	40 (46.5)	38 (44.2)	78 (45.3)
Tidak terlambat pemberian ≤ 72 jam	46 (53.5)	48 (55.8)	94 (54.7)
<b>Pemberian antibiotik</b>			
Tidak diberikan antibiotik (PP)	4 (4.7)	6 (7.0)	10 (5.8)
Diberikan antibiotik (PP)	82 (95.3)	80 (93.0)	162 (94.2)
<b>Pemberian kortikosteroid</b>			
Tidak diberikan	47 (54.7)	67 (77.9)	114 (66.3)
Diberikan	39 (45.3)	19 (22.1)	58 (33.7)
<b>Usia</b>			
Balita (0-5 tahun)	19 (22.1)	25 (29.1)	44 (25.6)
Anak > 5-14 tahun	41 (47.7)	32 (37.2)	73 (42.4)
Remaja - Dewasa (>14 tahun)	26 (30.2)	29 (33.7)	55 (32.0)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	46 (53.5)	41 (47.7)	87 (50.6)
Perempuan	40 (46.5)	45 (52.3)	85 (49.4)
<b>Wilayah Tempat Tinggal</b>			
Luar DKI	49 (57.0)	46 (53.5)	95 (55.2)
DKI	37 (43.0)	40 (46.5)	77 (44.8)
<b>Status Imunisasi</b>			
Tidak lengkap	45 (52.3)	44 (51.2)	89 (51.7)
Lengkap	41 (47.7)	42 (48.8)	83 (48.3)
<b>Pseudomembran</b>			
Ada	82 (95.3)	79 (91.9)	161 (93.6)
Tidak ada	4 (4.7)	7 (8.1)	11 (6.4)
<b>Bullneck</b>			
Ada	27 (31.4)	22 (25.6)	49 (28.5)
Tidak ada	59 (68.6)	64 (74.4)	123 (71.5)
<b>Miokarditis</b>			
Ada	17 (19.8)	10 (11.6)	27 (15.7)
Tidak ada	69 (80.2)	76 (88.4)	145 (84.3)
<b>Hasil kultur</b>			
Positif	19 (22.1)	4 (4.7)	23 (13.4)
Negatif	67 (77.9)	82 (95.3)	149 (86.6)

### Hasil Analisis Bivariat

Analisis bivariat dengan menggunakan uji *chi square*, bertujuan untuk mengetahui hubungan masing-masing variabel dependen dan independen, antara lain:

1. Variabel yang memiliki hubungan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) dengan penurunan derajat keparahan adalah pemberian ADS (OR 0.218, 95%CI 0.077-0.614,  $p = 0.004$ ), pemberian kortikosteroid (OR 0.342, 95%CI 0.176-0.663,  $p = 0.002$ ), dan hasil kultur (OR 5.813, 95%CI 1.866-17.915,  $p = 0.002$ ).
2. Variabel yang tidak berhubungan dengan penurunan derajat keparahan adalah dosis pemberian ADS ( $p = 0.356$ ), waktu pemberian ADS, pemberian antibiotik ( $p = 0.878$ ), usia ( $p = 0.745$ ), jenis kelamin ( $p = 0.351$ ), wilayah tempat tinggal ( $p = 0.542$ ), status imunisasi ( $p = 0.759$ ), pseudomembran ( $p = 0.533$ ), bullneck ( $p = 0.499$ ) dan miokarditis ( $p = 0.209$ ). Namun karena variabel miokarditis didapatkan nilai  $p < 0.25$ , maka variabel miokarditis diikutsertakan dalam analisis multivariat.

### Hasil Analisis Multivariat

Bertujuan untuk mendapatkan variabel yang paling dominan yang mempengaruhi penurunan derajat keparahan penderita difteri. Pemodelan multivariat menggunakan uji regresi logistik dengan metode Enter yaitu dengan cara memasukan semua variabel independen dan variabel konfounding secara serentak satu langkah. Variabel yang dimasukkan kedalam analisa multivariat adalah variabel yang pada uji bivariat mempunyai  $Pvalue < 0.25$ .

Setelah dilakukan serangkaian analisis, maka hasil akhir analisis (model regresi logistik berganda) adalah sebagai berikut:

Tabel 4. Model Akhir Analisis Multivariat faktor yang Berpengaruh Pada Penurunan Derajat Keparahan Difteri (n=172)

Variabel	B	P value	OR (Exp B)	95% CI	R <sup>2</sup> (%)
Pemberian ADS	1.402	0.012	4.063	1.354-12.195	7.6
Pemberian Kortikosteroid	1.296	0.003	3.653	1.568-8.513	7.9
Miokarditis*	0.525	0.348	1.690	0.565-5.052	1.7
Kultur	-1.769	0.003	0.170	0.054-0.547	9.1

Hasil akhir multivariat didapatkan bahwa variabel yang berhubungan signifikan dengan penurunan derajat keparahan pada penderita difteri adalah pemberian ADS, pemberian kortikosteroid dan kultur, sedangkan miokarditis merupakan variabel konfounding, yaitu :

- Pemberian ADS, OR=4.063, Pvalue = 0.012, dengan kontribusi 7.6%
- Pemberian kortikosteroid, OR=3.653, Pvalue=0.003, dengan kontribusi 7.9%
- Miokarditis, OR=1.690, Pvalue=0.348, dengan kontribusi 1.7%
- Hasil kultur, OR=0.170, Pvalue=0.003, dengan kontribusi 9.1%
- R<sup>2</sup> keseluruhan adalah 26.3% yang berarti bahwa variabel tersebut diatas dapat menjelaskan penurunan keparahan difteri sebesar 26.3% sisanya dijelaskan faktor lain

Variabel paling dominan yang berhubungan dengan penurunan derajat keparahan adalah pemberian ADS dengan OR sebesar 4.063 (95%CI:1.354-12.195), artinya penderita difteri yang mendapatkan ADS berpeluang 4 (empat) kali lebih besar untuk mengalami penurunan derajat keparahan difteri.

## PEMBAHASAN

### 1. Hubungan Antara Pemberian ADS Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri

Dalam hasil penelitian ini, ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel pemberian ADS dalam kategori tidak diberikan dibandingkan dengan diberikan sebesar 32.6%. Pemberian ADS dengan penurunan derajat keparahan nilai P value=0,016 artinya ada hubungan yang bermakna antara pemberian ADS terhadap penurunan derajat keparahan difteri. Nilai OR = 3.728 (95%CI: 1.274-10.913) artinya pada pasien difteri yang tidak diberikan ADS memiliki risiko 3.728 kali lebih besar mengalami penurunan derajat keparahan dibandingkan dengan pasien difteri yang diberikan ADS. ADS dinilai sebagai faktor protektif.

Relevan dengan artikel yang ditulis oleh Both, 2014 *Access to Diphtheria Antitoxin for Therapy and Diagnostics*, pada tahun 1980 Behring dan Kitasato menemukan antisera difteri sebagai cikal bakal serum terapi. Antisera ini kemudian dikembangkan oleh *Pasteur Institute* melalui sebuah percobaan skala besar pada tahun 1894 di Paris dimana didapatkan angka kematian sebesar 24.5% pada 448 anak yang diberikan terapi antitoksin difteri dan angka kematian mencapai 60% pada 520 anak yang tidak diberikan terapi antitoksin difteri.<sup>11</sup>

Hal tersebut sesuai dengan penelitian Himashree (2016) di Meghalaya India, penyebab penting yang menyebabkan keparahan pada 7 pasien difteri di wilayahnya adalah tidak tersedianya antitoksin difteri, dan keparahan tersebut diperburuk oleh rendahnya status imunisasi, status sosial ekonomi dan kesadaran serta perilaku masyarakat terhadap kesehatan dan pencarian pengobatan.<sup>12</sup>

Studi yang dilakukan oleh NC Sharma di Delhi, India (2007), CFR difteri di Utara India 32-56.3%, 13.2% di Selatan India, 16% di Timur Laut dan 42.9% di Barat India. Penyebab terbesar kematian adalah tidak tersedianya antitoksin difteri, diikuti oleh misdiagnosis dan penanganan spesimen yang buruk.<sup>13</sup>

Dalam penelitian ini terdapat sejumlah pasien yang tidak diberikan ADS, hal tersebut disebabkan oleh pertimbangan klinis seperti difteri pada ibu hamil dan alergi terhadap ADS, faktor lainnya adalah ketersediaan stok ADS itu sendiri.

Untuk ketersediaan stok ADS, terjadi keterbatasan dalam ketersediaan ADS pada tahun 2016 hingga 2017, hal ini menyebabkan adanya pasien difteri yang tidak mendapatkan ADS atau mendapatkan ADS kurang dari kebutuhannya.

Oleh karena pemberian ADS sangat penting untuk menurunkan derajat keparahan pasien difteri, maka ketersediaan ADS di RSPI SS sebagai rumah sakit rujukan harus mendapat perhatian lebih dari pemerintah dan pemerintah juga wajib menyediakan ADS secara merata dan cukup di seluruh fasyankes di Indonesia.

## **2. Hubungan Antara Dosis Pemberian ADS Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian juga terdapat perbedaan proporsi antara ketidak sesuaian dan kesesuaian dosis pemberian ADS terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 6.2%. Hasil uji statistik diperoleh nilai P value=0.356 artinya tidak ada hubungan antara dosis pemberian ADS terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Mengingat ADS bertujuan untuk menginaktivasi toksin yang belum terikat secepatnya dan untuk mencegah progresivitas penyakit, maka meskipun hasil analisis secara statistik menunjukkan hasil tidak bermakna (Pvalue=0.356), ketidak sesuaian dosis seharusnya berhubungan dengan penurunan derajat keparahan difteri

Tidak adanya hubungan antara kesesuaian dosis pemberian ADS dengan penurunan derajat keparahan difteri kemungkinan disebabkan karena ADS diberikan secepat mungkin kepada pasien berdasarkan penegakan diagnosa klinis tanpa menunggu hasil konfirmasi laboratorium.

Faktor yang mempengaruhi ketidaksesuaian dosis pemberian ADS dalam penelitian ini adalah ketersediaan ADS itu sendiri. Beberapa kasus difteri pada penelitian ini ada yang mendapatkan ADS kurang dari instruksi bahkan ada yang tidak mendapatkan ADS sama sekali karena kekosongan ADS di penyedia.

Oleh karena dosis pemberian ADS sangat penting dalam penurunan derajat keparahan difteri, diharapkan penegakan diagnosis yang akurat, serta ketersediaan ADS yang cukup.

## **3. Hubungan Antara Waktu Pemberian ADS Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Hasil penelitian menyebutkan ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel waktu pemberian ADS dalam kategori terlambat pemberian > 72 jam dibandingkan dengan tidak terlambat pemberian ≤ 72 jam sebesar 4.6%. Hasil uji statistik diperoleh nilai Pvalue=0.878 artinya tidak ada hubungan antara waktu pemberian ADS terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Meskipun hasil analisis secara statistik menunjukkan hasil tidak bermakna (Pvalue=0.878), keterlambatan waktu pemberian ADS seharusnya berhubungan dengan penurunan derajat keparahan difteri.

Kemungkinan tidak adanya hubungan antara waktu pemberian ADS dengan penurunan derajat keparahan dapat disebabkan pada beberapa kasus difteri ADS sudah diberikan di rumah sakit perujuk, ketersediaan ADS yang terbatas dan sumber data penelitian ini berdasarkan apa yang tercatat dalam berkas rekam medik pasien sehingga tidak dapat mengontrol kevalidan datanya.

Dalam penelitian Puspitasari, sebuah studi yang di India menyebutkan keterlambatan diagnosis dan pemberian ADS selama 48-72 jam akan menimbulkan komplikasi yang serius bagi pasien.<sup>14</sup>

Demikian juga dengan studi yang dilakukan di Georgia (2000), interval waktu lebih dari 3 hari dari timbulnya gejala atau sakit sampai diberikannya antitoksin memiliki hubungan yang signifikan dengan *fatal outcomes*.<sup>15</sup>

Oleh karena itu, sekalipun waktu pemberian ADS dalam penelitian ini tidak bermakna, tetapi waktu pemberian ADS sangat penting dalam menurunkan derajat keparahan difteri, sehingga diperlukan penegakan diagnosis yang akurat, kesadaran masyarakat untuk mencari pengobatan dan ketersediaan ADS yang cukup di setiap fasyankes.

## **4. Hubungan Antara Pemberian Antibiotik Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan proporsi antara tidak diberikan dan diberikan antibiotik PP terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 4.6%. Hasil uji statistik diperoleh nilai P value=0.745 artinya tidak ada hubungan antara pemberian antibiotik PP terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Dalam penelitian ini pemberian antibiotik memiliki nilai tidak bermakna kemungkinan karena sebagian besar baik kasus maupun kontrol mendapatkan antibiotik.

Berdasarkan data yang diperoleh, pasien yang tidak diberikan PP disebabkan karena adanya pasien yang alergi dengan PP, orangtua yang menolak anaknya diberi suntikan PP, dan pemberian alternatif antibiotik lain selain PP yaitu eritromisin, *azithromycin*, *cefotaxime* ataupun *ceftriaxone*.

Berdasarkan penelitian Puspitasari (2012), dalam prinsip medikamentosa difteri yang terpenting adalah pemberian ADS sesuai dengan derajat keparahannya dan pemberian antibiotik untuk mengeliminasi kuman hingga 95%.<sup>14</sup>

Demikian juga dengan laporan kasus oleh James (2017), terhadap kasus seorang anak perempuan yang tidak pernah diimunisasi gejala difteri dengan penyulit *bullneck*. Melalui pemberian ADS dan pemberian antibiotik Penisilin Procain, dalam 14 hari pasien mengalami perbaikan klinis, demikian juga dengan pseudomembran menghilang dalam jangka waktu 1 bulan.<sup>17</sup>

Oleh karena itu sekalipun hasil analisis secara statistik menunjukkan hasil tidak bermakna ( $P$ value=0.745), pemberian antibiotik PP seharusnya berhubungan dengan penurunan derajat keparahan difteri.

#### **5. Hubungan Antara Pemberian Kortikosteroid Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian bahwa terdapat perbedaan proporsi antara tidak diberikan dan diberikan kortikosteroid terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 46.4%. Hasil uji statistik diperoleh nilai  $P$  value=0.002 artinya ada hubungan antara pemberian kortikosteroid terhadap penurunan derajat keparahan difteri secara bermakna. Nilai OR = 0.342 (95%CI: 0.176-0.663) artinya pada pasien difteri yang tidak diberikan kortikosteroid memiliki risiko 0.342 kali lebih besar mengalami penurunan derajat keparahan dibandingkan dengan pasien difteri yang diberikan kortikosteroid.

Pada penelitian ini, kortikosteroid yang dinilai adalah prednison. Di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso, prednison merupakan kortikosteroid yang diberikan kepada pasien difteri dengan indikasi miokarditis.

Bermaknanya hubungan antara pemberian kortikosteroid dengan penurunan derajat keparahan dalam penelitian ini dapat disebabkan karena prednison yang diberikan kepada pasien sudah sesuai dengan indikasi derajat keparahan pasien. Dalam hal ini RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso telah memberikan tata laksana kasus yang optimal untuk menurunkan derajat keparahan difteri pada pasien yang dirawat.

#### **6. Hubungan Antara Usia Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian pada uji statistik hubungan antara usia dan penurunan derajat keparahan, diperoleh nilai  $P$  value=0.351 artinya tidak ada hubungan antara usia terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pracoyo (2015) dalam studi Riskesdas, hasil analisa menunjukkan bahwa variabel umur memiliki hubungan yang signifikan dengan titer antibodi (OR=0.78,  $p$ =0.001;95% CI(0.69-0.88) dan dari variabel umur tersebut, kelompok umur 1-4 tahun adalah kelompok umur yang paling terlindung dari infeksi difteri sebesar 78% dan perlindungan terhadap difteri semakin menurun seiring meningkatnya usia sedangkan dalam penelitian ini menunjukkan usia terbesar yang menderita difteri adalah anak usia >5 hingga 14 tahun (42.4%), usia remaja dan dewasa >14 tahun keatas (32%,) dan usia 0 – 5 tahun (25.6%).<sup>18</sup>

Teori Nuzirwan Acang dalam buku ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (2006) menyebutkan umur yang tersering terkena difteri adalah 2-10 tahun, jarang pada usia di bawah 6 bulan dan pada usia di atas 15 tahun.<sup>19</sup>

Hasil penelitian Husada (2017), pada KLB difteri yang terjadi di Jawa Timur, kelompok usia terbesar yang terjangkit difteri berada pada usia 15 tahun kebawah (69.4%) namun tren menunjukkan adanya peningkatan proporsi pada kelompok usia remaja dan dewasa.<sup>20</sup>

Peningkatan kasus difteri dalam tiga tahun terakhir ini di Indonesia dapat disebabkan oleh meningkatnya kelompok antivaksin pada orangtua yang berdampak tidak mau membawa anaknya imunisasi, cakupan imunisasi rendah atau diragukan, manajemen *cold chain* yang rendah, dan kemungkinan dampak pemalsuan vaksin difteri yang berlangsung cukup lama di beberapa wilayah di Indonesia khususnya Jabodetabek.

Meningkatnya kasus difteri pada usia dewasa kemungkinan disebabkan kurangnya kesadaran dan pengetahuan untuk *booster* vaksin difteri pada usia dewasa, peningkatan *carrier* difteri dan mobiltas usia dewasa dari dan ke daerah terjangkit atau daerah endemis difteri.

Mengingat difteri telah menyerang segala kelompok usia, diharapkan masyarakat turut serta mewaspadai penyakit ini, meningkatkan kesadaran akan pentingnya hidup sehat dan bersih dan termasuk melaksanakan imunisasi pada anak dan *booster* difteri pada dewasa.

#### **7. Hubungan Antara Jenis Kelamin Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian bahwa terdapat perbedaan proporsi antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 2.4%.

Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $P$  value=0.542 artinya tidak ada hubungan antara jenis kelamin terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Tidak adanya hubungan antara jenis kelamin dengan penurunan derajat keparahan dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Lestari (2012) di Sidoarjo, dimana jenis kelamin tidak memiliki hubungan bermakna dengan kejadian difteri ( $p=0.113$ ,  $OR=0.482$ ).

Gambaran sosiodemografi berdasarkan jenis kelamin pasien difteri yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso pada tahun 2014-2017 hampir berimbang, dilihat dari keseluruhan sampel jumlah laki-laki sebesar 50.6% dan perempuan sebesar 49.4%.

Jumlah pasien laki-laki lebih besar pada kelompok kasus dapat disebabkan oleh aktivitas dan mobilitas laki-laki yang lebih tinggi dari perempuan sehingga laki-laki datang dengan derajat keparahan yang lebih berat daripada perempuan, sedangkan jumlah pasien perempuan lebih tinggi pada kelompok kontrol dapat disebabkan perempuan lebih peka dalam merasakan sakit sehingga sehingga pencarian pengobatan pada perempuan lebih awal daripada laki-laki.

Pada penelitian Husada (2017), pada KLB 2011-2016 di Jawa Timur proporsi laki-laki yang menderita difteri sebesar 53.4%, selisih sedikit dengan perempuan.<sup>20</sup>

Pada penelitian Bottiger (1998), imunitas difteri berdasarkan jenis kelamin menunjukkan imunitas difteri pada laki-laki berdasarkan usia lebih tinggi daripada imunitas perempuan ( $CI = 95\%$ ,  $p \text{ value} < 0.005$ ). Mereka (laki-laki dan perempuan) yang berusia lebih muda memiliki proteksi difteri yang lebih baik dari kelompok usia yang lebih tua. Kelompok yang tidak mendapatkan program imunisasi saat anak-anak menunjukkan perbedaan antibodi yang signifikan yaitu kelompok usia yang lebih tua.<sup>21</sup>

#### **8. Hubungan Antara Status Imunisasi Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan proporsi antara status imunisasi tidak lengkap dan status imunisasi lengkap terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 2.2%.

Dari hasil uji statistik diperoleh nilai  $P \text{ value}=1.000$  artinya tidak ada hubungan antara status imunisasi terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Sekalipun dalam penelitian ini menunjukkan hasil analisis tidak bermakna ( $P \text{ value}=0.745$ ), status imunisasi seharusnya berhubungan dengan penurunan derajat keparahan difteri.

Berbeda dengan hasil penelitian kasus kontrol oleh Arifin (2016) di Puskesmas Bangkalan menyebutkan status imunisasi DPT berhubungan dengan tingginya kasus difteri anak di wilayah tersebut ( $P \text{ value}=0.0037$ ;  $OR=4.667$ )<sup>22</sup>.

Demikian juga dengan penelitian Ramadhani (2016) diperoleh hasil status imunisasi DPT, pendidikan ibu dan kepadatan hunian memiliki hubungan dengan kejadian difteri ( $p = 0.041$ ;  $OR = 2.42$ ), ( $p = 0.025$ ;  $OR = 0.333$ ) dan ( $p = 0.0163$ ;  $OR = 3.2$ )<sup>23</sup>.

Sedangkan studi yang dilakukan Puspitasari (2012) di RSUD Soetomo pada tahun 2004-2009. pasien difteri dengan imunisasi tidak lengkap dan tidak pernah imunisasi semuanya datang dengan derajat keparahan berat.<sup>14</sup>

#### **9. Hubungan Antara Wilayah Tempat Tinggal Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan proporsi antara wilayah luar DKI dan wilayah DKI terhadap penurunan derajat keparahan sebesar 7%. Hasil uji statistik diperoleh nilai  $P \text{ value}=0,759$  artinya tidak ada hubungan antara wilayah tempat tinggal terhadap penurunan derajat keparahan difteri.

Sebagai rumah sakit rujukan nasional penyakit infeksi, RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso berperan untuk menerima rujukan pasien dengan penyakit potensial KLB baik dari wilayah DKI maupun luar DKI.

Pada Mapping KLB difteri yang dirilis PHEOC Kementerian Kesehatan Desember 2017, disebutkan KLB difteri beberapa wilayah penyangga ibukota, diantaranya di Provinsi Banten yaitu 81 kasus dengan 3 kematian serta KLB difteri di Provinsi Jawa Barat yaitu 95 kasus dengan 10 kematian. Dan RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso sendiri pada tahun-tahun sebelumnya telah merawat pasien difteri positif konfirmasi baik dari Tangerang (Prov. Banten) maupun dari Bekasi dan Bogor (Prov. Jawa Barat).<sup>16</sup>

Dalam sebuah penelitian sero survey yang dilakukan Pracoyo dan Roselinda (2013), disebutkan bahwa responden yang tinggal di daerah kasus berisiko terinfeksi difteri 2.3 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang tinggal di daerah bukan kasus.<sup>24</sup>

Penelitian yang dilakukan Sari (2014) di Kabupaten Bangkalan menyebutkan ada interaksi epidemiologi antara kasus difteri yang satu dengan kasus yang lain antar kecamatan di Kabupaten Bangkalan dengan pola distribusi berbentuk kluster dan faktor yang paling dominan dalam mempengaruhi insiden difteri di wilayah ini adalah mobilitas individu dari area yang satu ke area yang lain ( $p=0.000$ ;  $OR=9.334$ ).<sup>25</sup>

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada wilayah-wilayah penyangga ibukota yang menjadi penyumbang kasus difteri untuk mencegah meluasnya penularan antar wilayah.

## **10. Hubungan Antara Gejala Khas *Pseudomembran* Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Menurut hasil penelitian, ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel *pseudomembran* dalam kategori ada dibandingkan dengan tidak ada sebesar 6.8%.

Dalam hasil uji statistik diperoleh P value=0.533 dengan menggunakan alpha 5% (0.05) maka H<sub>0</sub> diterima yang berarti tidak ada hubungan antara *pseudomembran* dengan penurunan derajat keparahan difteri.

Tidak adanya hubungan antara *pseudomembran* dengan penurunan derajat keparahan difteri pada penelitian ini dapat disebabkan karena pada umumnya pasien difteri yang dirawat RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso datang dengan keluhan ditemukannya *pseudomembran* pada saluran nafas atas (93.6%).

Berdasarkan catatan berkas rekam medis, lokasi *pseudomembran* umumnya terletak pada tonsil baik bilateral ataupun unilateral, sisanya ditemukan pada faring, uvula dan laring, dan pada penelitian ini tidak menyebutkan secara spesifik lokasi membran tetapi hanya ada atau tidak ditemukan *pseudomembran*.

## **11. Hubungan Antara Gejala Khas *Bullneck* Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian, ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel *bullneck* dalam kategori ada dibandingkan dengan tidak ada sebesar 11.6%.

Menurut hasil uji statistik diperoleh P value=0.499 dengan menggunakan alpha 5% (0.05) maka H<sub>0</sub> diterima yang berarti tidak ada hubungan antara *bullneck* dengan penurunan derajat keparahan difteri,

Tidak bermaknanya nilai *bullneck* terhadap penurunan derajat keparahan kemungkinan karena jumlah pasien dengan *bullneck* 28.5% dari keseluruhan sampel dan *bullneck* sendiri masih memiliki kerancuan dengan pembesaran kelenjar getah bening (KGB).

Pada beberapa pasien difteri yang dirujuk dengan *bullneck* ketika mendapatkan pemeriksaan lanjutan di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso, maka *bullneck* yang dimaksud bukanlah *bullneck* difteri tetapi pembesaran KGB.

Adapun data *bullneck* pada kelompok kasus dan kelompok kontrol diambil berdasarkan data yang tertera dalam berkas rekam medik sehingga data yang valid tidak dapat dikontrol.

## **12. Hubungan Antara Miokarditis Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian, ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel miokarditis dalam kategori ada dibandingkan dengan tidak ada sebesar 16.4%.

Menurut hasil uji statistik diperoleh P value=0.209 dengan menggunakan alpha 5% (0.05) maka H<sub>0</sub> diterima yang berarti tidak ada hubungan antara miokarditis dengan penurunan derajat keparahan difteri.

Dalam penelitian yang dilakukan Puspitasari (2012), komplikasi tersering pada pasien difteri yang mendapatkan perawatan di RSUD Soetomo adalah miokarditis (11.5%) dan penyebab kematian difteri terbesar adalah miokarditis (81.8%).<sup>14</sup>

Mortalitas akibat difteri biasanya terjadi pada 4 minggu awal sakit karena kegagalan jantung dan respirasi, sehingga untuk mendeteksi miokarditis, elektrokardiogram (EKG) harus dilaksanakan pada saat awal dirawat dan setiap 2 hari setelah seminggu sakit agar bisa mendeteksi lebih dini adanya miokarditis.

Oleh karena itu diperlukan kesadaran pasien untuk tetap memeriksakan kesehatannya setelah pulang rawat dan kerjasama dengan petugas surveilans wilayah dalam monitoring kasus yang telah pulang rawat, karena RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso tidak dapat menangkap kejadian miokarditis setelah masa perawatan dirumah sakit selesai.

## **13. Hubungan Antara Hasil Kultur Dengan Penurunan Derajat Keparahan Difteri**

Berdasarkan hasil penelitian, ada perbedaan proporsi antara kasus dan kontrol terhadap variabel hasil kultur dalam kategori positif dibandingkan dengan negatif sebesar 34.8%.

Menurut hasil uji statistik diperoleh P value=0.002 dengan menggunakan alpha 5% (0.05) maka H<sub>0</sub> ditolak yang berarti ada hubungan antara hasil kultur dengan penurunan derajat keparahan difteri. Nilai OR = 0.170 (95% CI: 0.054-0.547) artinya pada pasien difteri yang hasil kultur bakteri positif memiliki risiko 0.170 kali lebih besar mengalami penurunan derajat keparahan dibandingkan dengan pasien difteri yang dengan hasil kultur difteri negatif.

Kekurangan penelitian ini adalah tidak dapat menyajikan data jenis kuman difteri dengan lengkap karena pemeriksaan spesimen difteri tidak dilakukan di laboratorium RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso, melainkan dikirim ke laboratorium rujukan yang memakan waktu cukup lama dan hasil yang diberikan tergantung pada hasil yang dikeluarkan oleh laboratorium rujukan.

Oleh karena itu diharapkan RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso dapat memiliki laboratorium Kultur-PCR-Toksigeniknya sendiri untuk penegakan diagnosa yang akurat, mencegah tidak

tercatat atau tercecernya data hasil laboratorium, untuk kepentingan penelitian dan RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso sebagai rumah sakit rujukan nasional penyakit infeksi itu sendiri.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis penelitian mengenai Pengaruh Pemberian Anti Difteri Serum Terhadap Penurunan Derajat Keparahan Difteri di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso Tahun 2014-2017, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ADS terbukti berpengaruh dan paling dominan terhadap penurunan derajat keparahan difteri pada pasien difteri yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso.
2. Faktor yang berhubungan signifikan dengan penurunan derajat keparahan difteri yaitu pemberian ADS, pemberian kortikosteroid dan hasil kultur sedangkan miokarditis merupakan variabel konfonding.
3. Faktor yang tidak berhubungan dengan penurunan derajat keparahan difteri yaitu dosis pemberian ADS, waktu pemberian ADS, pemberian antibiotik PP, usia, jenis kelamin, wilayah tempat tinggal, status imunisasi, *pseudomembran*, dan *bullneck*.

### Saran

1. Penanggulangan kejadian difteri secara maksimal dengan cara penguatan cakupan imunisasi dan pengawasan ketat rantai dingin vaksin di seluruh Indonesia; penguatan kerjasama lintas sektor dan melibatkan tokoh agama, tokoh masyarakat dan *public figure* dalam penerimaan imunisasi untuk mengurangi penolakan terhadap vaksinasi (antivaksin); monitoring ketersediaan vaksin DPT untuk mencegah beredarnya vaksin DPT palsu, menyediakan vaksin dan serum secara halal dan mandiri untuk menghindari kelangkaan vaksin dan serum (ADS), penolakan vaksinasi dan ketergantungan impor vaksin ke negara lain.
2. Menjadi masukan dan evaluasi bagi peningkatan kualitas pelayanan pasien difteri di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso
3. Menjadi masukan, tambahan informasi dan referensi khususnya bagi Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat untuk penelitian lebih lanjut.
4. Meningkatkan kepedulian dan kesadaran masyarakat terhadap pentingnya imunisasi; mencari pengobatan dan hidup bersih dan sehat.
5. Mengembangkan penelitian selanjutnya dengan metode kohort prospektif untuk memberikan hasil yang valid, meneliti faktor lain yang tidak diikutsertakan dalam penelitian ini sehingga mendapatkan hasil dengan perspektif yang lebih luas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Difteri; 2017
2. WHO. Global and Regional Immunization Profile. Global. 2017 [accessed 5 January 2018]. Available from <http://www.who.int>
3. WHO. Gblal and Regional Immunization Profile. South-East Asia Region [accessed 5 January 2018]. Available from <http://www.who.int>
4. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2012; 2013
5. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013; 2014
6. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014; 2015
7. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2015; 2016
8. Direktorat Pengkajian Penyakit Infeksi dan Penyakit Menular Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso. Surveilans Difteri Bidang Pengkajian Epidemiologi 2013-2016; 2017.
9. IDAI, Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis, 2008
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) IRB, Diphtheria Antitoxin (DAT) Protocol. Version 7.0. Atlanta; 2016.
11. Both, White, Mandal, A Efstratiou. Access to Diphtheria Antitoxin for Therapy and Diagnostics; 2014. [accessed 28 March 2018]. Available from [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
12. Himashree Bhattacharyya, Amita Sarkar, Gajendra K.Medhi, Star Pala. Diphtheria outbreak in a district in Meghalaya, India: an overview. International Journal of Community Medicine and Public Health; 2016.
13. N.C Sharma, J.N Banavaliker, rajesh Ranjan, Rajnish Kumar. Bacteriological & epidemiological characteristics of diphtheria cases in & around Delhi-A retrospective study. Indian J Med Res 126; 2007.
14. Dwiyantri Puspitasari, Erna Supatmini, Dominicus Husada. Gambaran Klinis Penderita Difteri Anak di RSUD Soetomo. Jurnal Ners; 2012.

15. M.Linda Quick, Roland W.Sutter, Ketevan Kobaidza, Naile Malakmadze, Peter M.Strebel, Revaz Nakashidze, Sophia Murvanidze. Epidemic Diphtheria in the Republic of Georgia, 1993-1996: Risk Factors for Fatal Outcome among Hospitalized Patients. *JID*. 2000 [accessed 30 March 2018]. Available from <https://academic.oup.com>
16. Peta Persebaran Difteri di Indonesia per November 2017. [accessed 9 December 2017]. Available from <http://kesmas-id.com>
17. J.James. Clinical Picture Faucial diphtheria. OUP. 2017. [accessed 28 March 2018]. Available from <https://academic.oup.com>
18. Noer Endah Pracoyo, Hendrik Edison, Ainur Rofiq. Daya Lindung Antibodi Difteri Pada Anak usia 1-14 Tahun (Hasil Analisis Lanjut Riskesdas 2007). Media Litbangkes; 2015.
19. Nuzirwan Acang. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V. Interna Publishing; 2009.
20. Dominicus Husada, Dwiyanti Puspitasari, Lenny Kartika, Parwati Setiono, Ismoedijanto Moedjito, Bambang Kartika. Six-Year Surveillance of Diphtheria Outbreak in Indonesia. *OFID*. 2017 [accessed 28 March 2018]. Available from <https://academic.oup.com>
21. Margareta Bottiger, Olle Gustavsson, Ake Sevansson. Immunity to tetanus, diphtheria and poliomyelitis in the adult population of Sweden in 1991. *International Journal of Epidemiology*; 1998.
22. Isnaniyanti Fajrin Arifin, Corie Indria Prasasti. Faktor yang Berhubungan Dengan Kasus Difteri Anak di Puskesmas Bangkalan Tahun 2016. *Jurnal Berkala Epidemiologi*; 2017.
23. Febi Damisti Ramadhani. Hubungan Status Imunisasi DPT Terhadap Kejadian Difteri Berbasis GIS di Kota Padang Tahun 2015 [skripsi]. Padang: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas; 2015.
24. Noer Endah Pracoyo, Roselinda. Survei Titer Antibodi Anak Sekolah Usia 6-17 Tahun di Daerah KLB Difteri dan Non KLB di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan* Vol.41 No.4; 2013
25. Siska Damayanti Sari. Dynamics of Transmission and Determinants of Clinical Diphtheria in Bangkalan District. [Thesis] Universitas Airlangga; 2014.