



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Diagnosis dan Tatalaksana Difteri

Ricky Saunders, I Kadek Suarca

SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Wangaya, Denpasar, Bali

ABSTRAK

Sejak tahun 2011-2015, Indonesia menjadi negara dengan insidens difteri tertinggi kedua di dunia. Penyakit difteri juga menjadi kejadian luar biasa (KLB) di 30 provinsi di Indonesia selama tahun 2017. Difteri adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh *Corynebacterium diphtheriae*. Strain toksigenik *C. diphtheriae* dapat menghasilkan toksin dan mengakibatkan berbagai komplikasi berat. Transmisi difteri melalui kontak *droplet* ataupun kontak fisik langsung. Terapi diberikan untuk menetralkan toksin bebas dan eradikasi penyebab. Selain imunisasi dasar, pemerintah melaksanakan program *outbreak response immunization* sebagai upaya pengendalian kejadian luar biasa difteri di Indonesia.

Kata kunci: Difteri, imunisasi

ABSTRACT

During 2011-2015, Indonesia has the world's second highest incidence of diphtheria; an outbreak occurred in 30 provinces during 2017. Diphtheria is an acute infectious disease caused by *Corynebacterium diphtheriae*. Toxigenic strain can produce toxin and caused many severe complications. The disease spread through droplet or physical contact. Therapy is given to neutralize free toxin and eradicate the etiology. In addition to primary immunization, Indonesia performs outbreak response immunization to control outbreak. **Ricky Saunders, I Kadek Suarca. Diagnosis and Management of Diphtheria**

Keywords: Diphtheria, immunization

PENDAHULUAN

Difteri merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri basil gram positif *Corynebacterium diphtheriae*. Strain non-toksigenik juga dapat menyebabkan penyakit, tetapi tidak seberat akibat strain toksigenik.¹ Difteri menjadi salah satu penyakit infeksi yang paling ditakuti karena dapat menjadi epidemik dengan *case fatality rate* (CFR) tinggi, terutama pada anak-anak.² Sejak tahun 2011-2015, Indonesia telah menjadi negara dengan insidens difteri tertinggi kedua di dunia, yaitu sebanyak 3203 kasus.²

EPIDEMIOLOGI

Penyakit difteri terdapat di seluruh dunia, khususnya di negara-negara tropis dengan penduduk padat dan cakupan imunisasi rendah.^{3,4} Penularan melalui kontak dengan karier atau individu terinfeksi.³ Bakteri ditularkan melalui kontak *droplet* seperti batuk, bersin, ataupun kontak langsung

saat berbicara. Manusia merupakan karier asimtomatik dan berperan sebagai reservoir *C. diphtheriae*. Transmisi melalui kontak dengan lesi kulit individu terinfeksi jarang terjadi.¹ Difteri umumnya menyerang anak-anak usia 1-10 tahun.⁵

Menurut WHO, Asia Tenggara merupakan wilayah dengan insidens tertinggi di dunia khususnya pada tahun 2005.⁶ Indonesia menempati urutan kasus difteri terbanyak kedua setelah India, yaitu 3203 kasus.² Menurut data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2016, jumlah kasus difteri sebanyak 415 kasus dengan kasus meninggal 24 kasus, sehingga CFR difteri mencapai 5,8%. Kasus terbanyak di Jawa Timur (209 kasus) dan Jawa Barat (133 kasus). Dari seluruh kasus difteri, sebanyak 51% pasien tidak mendapat vaksinasi sebelumnya. Pada tahun 2016, 59% kasus difteri terjadi pada kelompok umur 5-9 tahun dan 1-4 tahun.⁵

ETIOLOGI

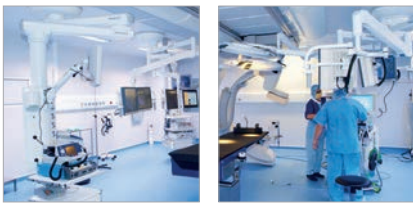
Corynebacterium diphtheriae merupakan bakteri basil gram positif anaerob. Produksi toksin terjadi hanya jika bakteri terinfeksi (mengalami lisogenisasi) oleh virus spesifik (bakteriofage) yang membawa informasi genetik untuk toksin (gen *tox*). Hanya strain toksigenik yang dapat menyebabkan penyakit berat. Masa inkubasi bakteri ini biasanya 2-5 hari (1-10 hari).³

C. diphtheriae dapat diklasifikasikan menjadi beberapa biotipe, yaitu *intermedius*, *gravis*, *mitis*, dan *belfanti*. Semua biotipe ini telah ditemukan dalam bentuk toksigenik.¹

PATOGENESIS

Difteri diawali oleh masuknya *C. diphtheriae* ke dalam hidung atau mulut dan terlokalisasi pada permukaan mukosa saluran pernapasan atas (mata dan genitalia juga dapat menjadi tempat lokalisasi bakteri). Setelah

Alamat Korespondensi email: saunders250792@gmail.com, kadeksuarca@yahoo.com



periode inkubasi 2-4 hari, *strain* difteri yang terinfeksi (mengalami lisogenisasi) dapat menghasilkan toksin. Toksin awalnya diserap ke dalam membran sel target melalui ikatan reseptor pada permukaan sel dan mengalami endositosis. Toksin ini terdiri atas 2 komponen, yaitu subunit A dan subunit B. Subunit B berperan dalam pengikatan reseptor sedangkan subunit A merupakan komponen toksin yang enzimatis aktif. Setelah mengalami endositosis, subunit A akan menghambat sintesis protein sel. Selain itu, dengan adanya kalsium dan magnesium, toksin difteri dapat menyebabkan fragmentasi DNA melalui mekanisme *nuclease-like activity*. Akibatnya, terjadi sitolisis.¹

Nekrosis luas terjadi pada jaringan tempat kolonisasi kuman difteri dan akan memicu respons inflamasi lokal. Respons inflamasi bersamajaringan nekrosis membentuk eksudat pseudomembran. Eksudat ini awalnya dapat diangkat, tetapi seiring berjalannya infeksi, terjadi peningkatan produksi toksin sehingga terbentuk eksudat dengan komponen fibrin. Pseudomembran awalnya berwarna putih, akan menjadi abu-abu gelap disertai bintik hijau atau hitam yang menunjukkan area nekrosis. Perdarahan hebat dapat terjadi jika pseudomembran berusaha diangkat. Jaringan edema dan pseudomembran difteri dapat menutup saluran napas. Pseudomembran ini akan meluruh spontan selama masa penyembuhan.¹

Toksin yang dihasilkan di lokasi pseudomembran akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui aliran darah dan limfatik. Distribusi dimulai saat faring dan tonsil tertutup pseudomembran difteri. Organ dan jaringan di seluruh tubuh dapat mengalami kerusakan akibat toksin ini. Lesi sistem saraf, jantung, serta ginjal merupakan komplikasi berat; manifestasi klinis miokarditis tampak setelah periode laten 10-14 hari, sistem saraf, misalnya neuritis perifer, terjadi pada 3-7 minggu.¹ *Strain* non-toksigenik juga dapat menyebabkan faringitis ringan hingga sedang, tetapi tidak terbentuk pseudomembran.³

KLINIS

Infeksi difteri dapat melibatkan berbagai lokasi membran mukosa. Untuk kepentingan klinis, difteri dapat diklasifikasikan menurut lokasi anatomis penyakit, yaitu:³

1. Difteri Hidung

Awitan difteri hidung sulit dibedakan dari *common cold*, biasanya ditandai oleh sekret hidung mukopurulen (mukus dan pus) yang dapat disertai bercak darah. Pseudomembran putih biasanya terbentuk di septum nasi. Penyakit ini biasanya ringan karena absorpsi sistemik toksin di lokasi ini buruk dan dapat diterminalasi dengan cepat oleh terapi anti-toksin difteri dan antibiotik.³

2. Difteri Tonsil dan Faring

Lokasi paling sering infeksi difteri adalah faring dan tonsil. Infeksi di lokasi ini biasanya berhubungan dengan absorpsi sistemik sejumlah besar toksin. Gejala awal berupa malaise, nyeri tenggorokan, anoreksia, dan demam *low-grade* (<101°F). Dalam 2-3 hari, terbentuk membran putih-kebiruan dan meluas dengan ukuran bervariasi. Pseudomembran berwarna hijau-keabuan atau hitam jika telah terjadi perdarahan. Mukosa sekitar pseudomembran tampak eritema.

Pseudomembran yang luas dapat berakibat obstruksi saluran napas. Pasien dengan penyakit berat dapat mengalami edema di area submandibular dan leher bagian anterior sepanjang area limfadenopati, sehingga menunjukkan gambaran "*bullneck*". Jika toksin yang diserap tubuh cukup banyak, pasien sangat lemah, pucat, takikardi, stupor, koma, dan bahkan meninggal dalam 6-10 hari.³

3. Difteri Laring

Dapat terjadi akibat penyebaran dari faring atau infeksi langsung. Gejala meliputi demam, suara serak, dan batuk rejan. Pseudomembran dapat menyebabkan obstruksi saluran napas, koma, dan kematian.³

4. Difteri Kulit

Infeksi kulit cukup banyak terjadi di daerah tropis dan mungkin berhubungan dengan tingginya imunitas alami di populasi. Infeksi kulit dapat bermanifestasi sebagai ruam berskuama atau ulkus dengan tepi tegas disertai membran. Pada umumnya, organisme yang diisolasi dari kasus di Amerika Serikat merupakan *strain* non-toksigenik. Derajat lesi kulit yang disebabkan *strain* toksigenik lebih ringan dibandingkan di lokasi lain di tubuh.³

5. Difteri Tempat Lain

C. diphtheriae dapat menyebabkan infeksi mukokutaneus di tempat lain, seperti

telinga (otitis eksterna), mata (konjungtivitis purulen dan ulseratif) dan traktus genitalis (vulvovaginitis purulen dan ulseratif). Tanda klinis terdapat ulserasi; membran dan perdarahan submukosa membantu membedakan difteria dari penyebab bakteri lain atau virus. Difteria mata dengan lesi konjungtiva berupa kemerahan, edema, dan membran pada konjungtiva palpebra. Di telinga berupa otitis eksterna dengan sekret purulen dan berbau.⁷

DIAGNOSIS

Diagnosis berdasarkan anamnesis (latar belakang ekonomi, epidemiologi, terutama riwayat imunisasi) dan penemuan klinis.^{1,4} Penundaan terapi akan meningkatkan risiko komplikasi. Konfirmasi diagnosis dapat dengan kultur; oleh karena itu, penting mendapatkan apusan faring, khususnya dari area perubahan warna, ulkus, dan kripta tonsil. Jika basil difteri dapat diisolasi, sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan toksigenitas (pemeriksaan *Elek*).³

Diagnosis Banding

1. Difteri Hidung

Bentuk ringan difteri hidung pada individu dengan imunitas parsial dapat menyerupai *common cold*. Beberapa penyakit/keadaan lain yang menyerupai difteri hidung adalah benda asing di hidung, sinusitis, adenoiditis, atau sifilis kongenital.¹ Pemeriksaan hidung yang cermat menggunakan spekulum nasal, radiografi sinus, dan pemeriksaan serologi sifilis dapat membantu menyingkirkan diagnosis sifilis.¹

2. Difteri Faring dan Tonsil

Difteri faring atau tonsil harus dibedakan dari faringitis streptokokal. Faringitis streptokokal umumnya berhubungan dengan nyeri menelan lebih berat, demam tinggi, dan membran yang tidak melekat erat dan terbatas pada tonsil.¹ Diagnosis banding lain antara lain: infeksi mononukleosis (limfadenopati, pembesaran limpa, dan limfosit atipikal sering ditemukan), tonsillitis membranosa non-bakterial, tonsilitis herpetika primer, *Vincent angina*, *thrush*, dan kondisi pasca-tonsilektomi.¹

3. Difteri Laring

Difteri laring harus dibedakan dari *croup* baik spasmodik maupun non-spasmodik, epiglottitis akut, laringotrakeobronkitis, aspirasi benda asing, abses peri- dan retrofaringeal,



hemangioma, serta limfangioma. Anamnesis cermat serta visualisasi klinis yang baik dapat membantu akurasi diagnosis.¹

Komplikasi

Sebagian besar komplikasi, termasuk kematian, berhubungan dengan efek toksin.³ Derajat penyakit dan komplikasi umumnya berhubungan dengan penyebaran infeksi lokal. Toksin, jika diabsorpsi, dapat menyerang organ dan jaringan; paling sering adalah miokarditis dan neuritis. Miokarditis dapat bermanifestasi sebagai irama jantung abnormal pada awal perjalanan penyakit atau beberapa minggu kemudian, dan dapat menyebabkan gagal jantung. Jika miokarditis terjadi pada awal perjalanan penyakit, sering fatal.³

Neuritis sering mengenai saraf motorik dan biasanya sembuh total. Paralisis palatum *molle* paling sering terjadi pada minggu ke-3. Paralisis otot mata, tungkai, dan diafragma dapat terjadi setelah minggu ke-5. Pneumonia sekunder dan gagal napas dapat terjadi akibat paralysis diafragma. Komplikasi lain meliputi otitis media dan insufisiensi pernapasan akibat obstruksi, khususnya pada bayi.³

TATALAKSANA

Tatalaksana difteri bertujuan untuk menetralkan toksin bebas dan eradikasi *C. diphtheriae* menggunakan antibiotik.¹ Setelah diagnosis klinis, harus diambil spesimen untuk kultur dan pasien diisolasi ketat. Pasien yang dicurigai difteri harus diberi antitoksin dan antibiotik dengan dosis adekuat. Tatalaksana suportif pernapasan dan jalan napas harus diberikan jika dibutuhkan.⁴

1. Serum Antitoksin Difteri (ADS)

Pemberian antitoksin sebaiknya didasarkan pada lokasi dan ukuran membran, derajat toksitas, dan durasi penyakit (**Tabel**).⁸ Tatalaksana segera penting untuk membatasi kerusakan jaringan. Dosis antitoksin adekuat

harus diberikan secara intravena sesegera mungkin untuk menetralkan toksin bebas.¹ Uji sensitivitas serum kuda (antitoksin difteri) harus dilakukan sebelum pemberian; secara intradermal 0,02-0,1 mL serum antitoksin diencerkan dengan NaCl 0,9% 1:100. Hasil positif bila dalam 10-30 menit terjadi pembengkakan. Apabila tidak terjadi reaksi, serum antitoksin dapat diberikan sekaligus secara intravena.⁸ Pemberian ADS intravena dalam larutan garam fisiologis atau 100 mL glukosa 5% dalam 1-2 jam. Kemungkinan efek samping obat/reaksi diamati selama pemberian antitoksin dan 2 jam berikutnya. Juga perlu dipantau terjadinya reaksi hipersensitivitas lambat (*serum sickness*).⁷ Bila ada riwayat alergi, harus diputuskan apakah serum hewan tetap akan diberikan. Apabila harus tetap diberikan, dapat digunakan cara desensitisasi; sediakan epinefrin 1:1000 siap pakai di dalam semprit untukantisipasi reaksi anafilaksis.⁸

2. Antibiotik

Penisilin G prokain diberikan secara IM sekali sehari (300.000 Unit/hari untuk berat badan ≤10 kg dan 600.000 Unit/hari untuk berat badan >10 kg) selama 14 hari atau eritromisin oral atau injeksi (40 mg/kg/hari dosis terbagi setiap 6 jam PO atau IV, maksimum 2 gram/hari) selama 14 hari.

Penyakit ini biasanya tidak menular 48 jam setelah pemberian antibiotik. Eliminasi kuman dibuktikan dengan dua kali kultur dengan hasil negatif 24 jam setelah terapi antibiotik selesai dan keadaan memungkinkan.^{3,4,7}

3. Tatalaksana Suportif

Pasien harus tirah baring total dan makanan disesuaikan keadaan pasien. Evaluasi terutama status respiratorik sedikitnya setiap 3 jam oleh perawat dan 2 kali/hari oleh dokter. Pasien harus ditempatkan dekat perawat, agar obstruksi jalan napas dapat dideteksi sesegera mungkin.^{3,9} Intubasi atau trakeostomi dilakukan jika terjadi tanda obstruksi jalan

napas disertai gelisah. Alternatif lain adalah intubasi orotrakeal, tetapi bisa menyebabkan terlepasnya membran, sehingga gagal mengurangi obstruksi.⁹

Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) serial sebaiknya 2 atau 3 kali seminggu selama 4-6 minggu untuk deteksi miokarditis sedini mungkin. Pada penyakit berat, dapat diberikan prednison 1-1,5 mg/kg/hari selama 2 minggu untuk mencegah miokarditis.^{1,4}

Status hidrasi harus dijaga dan berikan diet lunak atau cair tinggi kalori. Sekret harus dibersihkan dengan cara pengisapan untuk mencegah aspirasi. Pemeriksaan kualitas suara dan refleks batuk harus dilakukan berkala untuk mengetahui progresivitas penyakit. Difteri laring mungkin membutuhkan trakeostomi untuk mengatasi obstruksi.¹

Penanganan Kontak

Kerabat/keluarga serumah dengan pasien harus mendapat imunisasi *booster* difteri, antibiotik, dan menjalani pemeriksaan kultur apusan hidung dan tenggorokan.³ Antibiotik untuk kelompok ini yaitu benzatin penisilin G dosis tunggal secara intramuskular (600.000 unit untuk usia < 6 tahun dan 1,2 juta unit untuk usia >6 tahun) atau eritromisin (40 mg/kg/hari untuk anak dan 1 gram/hari untuk dewasa secara oral selama 7-10 hari).^{1,3}

PENCEGAHAN

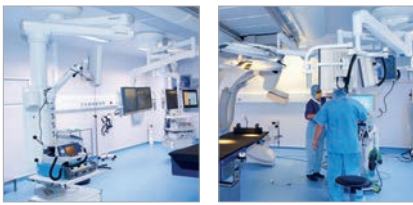
Pencegahan difteri berbasis komunitas paling efektif melalui imunisasi aktif.¹ Imunisasi primer difteri diberikan bersama toksoid tetanus dan vaksin pertusis dalam bentuk vaksin DTP sebanyak tiga kali dengan interval 4-6 minggu. Imunisasi dasar DTP (DTP-1, DTP-2, dan DTP-3) diberikan 3 kali sejak usia 2 bulan (tidak boleh sebelum usia 6 minggu) dengan interval 4-8 minggu. Imunisasi ulangan *booster* DTP (DTP-4) diberikan satu tahun setelah DTP-3 (usia 18-24 bulan) dan DTP-5 saat masuk sekolah usia 5 tahun. Apabila pada usia 5 tahun belum diberi DTP-5, vaksinasi *booster* diberi Td sesuai program Bulan Imunisasi Anak Sekolah (BIAS, SD kelas 1, usia 7 tahun). Vaksinasi *booster* Td diberikan 2 kali pada program BIAS (SD kelas 2 dan 3). Dosis vaksinasi DTP (DTWP, DTaP, DT, atau Td) adalah 0,5 mL intramuskular baik untuk imunisasi dasar maupun ulangan.¹⁰

Outbreak Response Immunization

Selama tahun 2017, KLB difteri terjadi di 170 kabupaten/kota dan di 30 provinsi, sebanyak 954 kasus, dengan kematian 44 kasus. Pada

Tabel. Dosis ADS menurut lokasi membran dan lama sakit⁸

Tipe Difteri	Dosis DS (IU)	Cara Pemberian
Difteri hidung	20.000	Intramuskular
Difteri tonsil	40.000	Intramuskular atau intravena
Difteri faring	40.000	Intramuskular atau intravena
Difteri laring	40.000	Intramuskular atau intravena
Kombinasi lokasi di atas	80.000	Intravena
Difteri + penyulit, <i>bullneck</i>	80.000-100.000	Intravena
Terlambat berobat (>72 jam), lokasi dimana saja	80.000-100.000	intravena



tahun 2018 (hingga 9 Januari 2018), terdapat 14 laporan kasus dari 11 kab/kota di 4 provinsi (DKI Jakarta, Banten, Jawa Barat, dan Lampung).¹¹

Outbreak Response Immunization (ORI) adalah imunisasi yang dilaksanakan untuk menekan transmisi suatu penyakit yang sedang mewabah.¹² ORI dilakukan di sarana kesehatan pemerintah (posyandu, puskesmas, dan rumah sakit pemerintah) dan sekolah. Sarana kesehatan non-pemerintah dapat melakukan ORI berkoordinasi dengan dinas kesehatan setempat. ORI difteri perlu dilakukan tiga

kali untuk membentuk kekebalan tubuh dari bakteri *C. diphtheriae* (anak usia 1 tahun hingga <19 tahun tanpa memandang riwayat imunisasi). Skema ORI dilakukan pada bulan ke-0, 1, dan 6 (dosis 0,5 mL intramuskular di area deltoid). Berikut adalah jenis vaksin yang diberikan:^{11,13}

- Imunisasi DPT-HB-Hib untuk anak usia <5 tahun
- Imunisasi DT untuk anak usia 5-7 tahun
- Imunisasi Td untuk anak usia >7 tahun

RINGKASAN

Difteri merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri basil gram positif *Corynebacterium diphtheriae*. *C. diphtheriae* yang termasuk *strain* toksigenik menyebabkan penyakit yang lebih berat daripada *strain* non-toksigenik. Diagnosis berdasarkan anamnesis dan penemuan klinis. Konfirmasi diagnosis dapat dilakukan dengan kultur. Terapi yang diberikan antara lain antitoksin dan antibiotik. Kerabat/keluarga serumah dengan penderita juga harus diperiksa, menjalani pemeriksaan apusan hidung dan tenggorokan, dan diberi imunisasi *booster* difteri serta antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin RD, Stechenberg BW, Nag PK. Chapter 101 diphtheria. In: Feigin. Textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1393–402.
2. World Health Organization. Summary of key points WHO position paper on vaccines against diphtheria [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 8]. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_presentation.pdf?ua=1
3. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. In: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2015. p. 107–18.
4. SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah. Difteria. In: Pedoman pelayanan medis ilmu kesehatan anak. Denpasar: SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah; 2010.
5. Kementerian Kesehatan RI. Bab VI pengendalian penyakit. In: Profil Kesehatan Indonesia tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. p. 174–5.
6. Clarke KEN. Review of the epidemiology of diphtheria 2000-2016 [Internet]. 2016. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf
7. Hartoyo E. Difteri pada anak. Sari Pediatri. 2018;19(5):300–6.
8. Hendarto TW, Indarso F, Puspongoro TJ. Bab VI imunisasi pasif. In: Ranuh IN, Suyitno H, Hadinegoro, Sri Rezeki S, Kartasasmita, Cissy B, Ismoedjianto, Soedjtmiko, editors. Pedoman imunisasi di Indonesia. 5th ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2014. p. 195–210.
9. World Health Organization. Bab 4 batuk dan atau kesulitan bernapas. In: Pelayanan kesehatan anak di rumah sakit. Jakarta: World Health Organization; 2009. p. 106–7.
10. Hadinegoro SRS. Bab II Jadwal imunisasi. In: Ranuh IN, Suyitno H, Kartasasmita CB, Ismoedjianto, Soedjtmiko, editors. Pedoman imunisasi di Indonesia. 5th ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2014. p. 275–7.
11. Pemerintah optimis KLB difteri bisa teratasi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 9]. Available from: <http://www.depkes.go.id/pdf.php?id=18011500004>
12. Bab XI Glossary. In: Pedoman imunisasi di Indonesia. 5th ed. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2014. p. 415.
13. FAQ seputar kegiatan outbreak response immunization (ORI) difteri. IDAI [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 9]. Available from: <http://www.idai.or.id/about-idai/idai-statement/faq-seputar-kegiatan-outbreak-response-immunization-ori-difteri>