

**PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI  
BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK  
DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN DAN ISLAM**

3276



Oleh :

**SARAH AINAR RAHMAN  
NIM : 1102004235**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat**

**Untuk Mencapai Gelar Dokter Muslim**

**Pada**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI**

**JAKARTA**

**MEI 2011**

## ABSTRAK

### PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK

Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menyebutkan penyebab utama kematian perinatal di Indonesia adalah asfiksia. Sebagian besar anak yang bertahan hidup setelah mengalami asfiksia saat lahir akan hidup dengan morbiditas jangka panjang.

Ensefalopati hipoksik iskemik adalah sindroma yang timbul karena cedera otak akut yang disebabkan asfiksia yang menimbulkan gangguan fungsi organ.

Salah satu upaya mengurangi keparahan cedera otak karena ensefalopati hipoksik iskemik dengan pemberian eritropoietin (EPO). Skripsi ini akan membahas masalah bagaimana mekanisme dan cara pemberian EPO sehingga dapat melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik serta bagaimana Islam memandang pemberian EPO pada bayi baru lahir

Tujuan umum skripsi ini untuk mendapatkan informasi mengenai pemberian EPO untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Penulisan skripsi ini secara khusus bertujuan untuk mengetahui mekanisme dan prosedur pemberian EPO untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik dan menguraikan alasan islam membolehkan penggunaan terapi ini.

Pemberian EPO sedini mungkin terbukti lebih efektif pada bayi dengan ensefalopati hipoksik iskemik derajat ringan-sedang dengan menghambat pelepasan glutamat, mengurangi cedera oksidatif sel saraf, dan menstimulasi angiogenesis otak.

Saat ini rekombinan EPO berasal dari sel mencit yang dianalogikan sebagai hewan yang haram untuk dikonsumsi juga sebagai obat, namun karena ada unsur kedaruratan maka pemberian EPO diperbolehkan.

Disimpulkan bahwa EPO berperan sebagai faktor neurotropik sekaligus neuroprotektif. Pemberian EPO ini merupakan upaya (*ikhthiar*) menjaga keberlangsungan hidup bayi.

Disarankan semua pihak dapat berperan aktif dalam meningkatkan kesadaran pentingnya kesehatan ibu dan anak, sehingga ensefalopati hipoksik iskemik dapat terdeteksi sedini mungkin serta menghindari komplikasi yang tidak diinginkan.

## PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi  
Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, Mei 2011

Komisi pembimbing

Ketua,



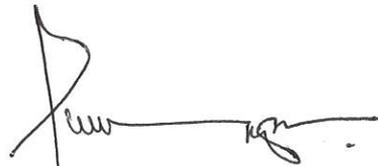
( Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes )

Pembimbing Medik



(Dr. Elsyé Souvriyanti Sp.A )

Pembimbing Agama



(Dra. Hj. Siti Marhamah, M. Ag)

## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT atas berkat rahmat dan hidayah-Nya, shalawat serta salam semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW karena dengan segala keterbatasan penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pemberian Eritropoietin (EPO) untuk Melindungi Bayi Baru Lahir dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik Ditinjau dari Segi Kedokteran dan Islam”

Penulisan skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Penulis menyadari sepenuhnya, dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, tetapi penulis mencoba untuk memberikan yang terbaik dengan segala keterbatasan yang penulis miliki. Dalam kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan FK Universitas Yarsi.
2. **Dr. Wan Nedra, Sp.A**, selaku Wakil Dekan I FK Universitas Yarsi.
3. **Dr. H. Insan Sosiawan, PhD** selaku Wakil Dekan II FK Universitas Yarsi yang telah menyetujui judul skripsi ini.
4. **Dr. Elsyé Souvriyanti, Sp.A** selaku Pembimbing Medik yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. **Dra. Hj. Siti Marhamah, M.Ag** selaku Pembimbing Agama yang telah banyak memberi arahan dalam menyelesaikan skripsi ini terutama dari segi Islam.
6. **Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes** selaku ketua komisi penguji skripsi ini
7. **Kepala perpustakaan Universitas Yarsi dan Stafnya** yang telah membantu penulis dalam mencari referensi guna menyelesaikan skripsi ini.
8. **Orang Tua, Adik, Suami dan Putri** saya yang telah memberikan dukungan moril maupun materil dan motivasinya dengan penuh kasih sayang sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. **Sahabat dan teman-teman** yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu atas dukungan dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan pembaca pada umumnya. Kritik dan saran penulis harapkan guna memperoleh hasil yang lebih baik dalam menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, Mei 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>ABSTRAK</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	viii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	ix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	x

### **BAB I. PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.4 Manfaat .....	6

### **BAB II. PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN**

2.1 Eritropoietin (EPO)	
2.1.1 Definisi Eritropoietin (EPO).....	7
2.1.2 Sumber Eritropoietin (EPO).....	7
2.1.3 Fungsi Eritropoietin (EPO) .....	10
2.2 Ensefalopati Hipoksik Iskemik	
2.2.1 Definisi Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	12
2.2.2 Etiologi Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	13
2.2.3 Patofisiologi Ensefalopati Hipoksik Iskemik.....	14
2.2.4 Klasifikasi Ensefalopati Hipoksik Iskemik.....	20
2.2.5 Diagnosis Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	21

2.3 Terapi Eritropoietin (EPO)	
2.3.1 Sejarah Perkembangan Terapi Eritropoietin (EPO).....	25
2.3.2 Mekanisme Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	27
2.3.3 Metode Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	34
2.3.4 Pemanfaatan Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik Berdasarkan Bukti Empiris .....	38
2.3.5 Efek Samping Terapi Eritropoietin (EPO).....	41

### **BAB III. PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK**

#### **MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK DITINJAU DARI SUDUT PANDANG ISLAM**

3.1 Ensefalopati Hipoksik Iskemik Pada Bayi Baru Lahir Menurut Islam.....	43
3.2 Hukum Penggunaan Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik .....	50

### **BAB IV. KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM**

#### **TERHADAP PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK .....**

58

### **BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Kesimpulan .....	60
5.2 Saran .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Ensefalopati Hipoksik Iskemik Pada Bayi Aterm .....	21
Tabel 2.2 Perbandingan Penggunaan Eritropoietin Dosis Tinggi Pada Bayi Preterm .....	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Chinese Hamster.....	8
Gambar 2.2 . Sejarah Eritropoietin.....	26
Gambar 2.3 Jalur Eritropoietin Berikatan dengan Reseptor Spesifiknya di Sel Saraf.....	30
Gambar 2.4 Mekanisme Neuroproteksi Eritropoietin .....	33
Gambar 2.5 Contoh Rekombinan Eritropoietin.....	35

## DAFTAR SINGKATAN

AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIF	: <i>Apoptosis Inducing Factor</i>
APAF-1	: <i>Apoptotic Protease Activating Factor</i>
ATN	: <i>Acute Tubular Necrosis</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BSMV	: <i>Barley Stripe Mosaic Virus</i>
Caspase	: <i>Cysteine aspartic acid-specific protease</i>
CHO	: <i>Chinese Hamster Ovary</i>
CT scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EEG	: <i>Electro Encephalography</i>
EPO	: <i>Eritropoietin</i>
EpoR	: <i>Erythropoietin Receptor</i>
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
Hb	: <i>Haemoglobin</i>
hEPO	: <i>human erythropoietin</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>

Histrap	: <i>Histidine tagged Protein</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICAD	: <i>Inhibitor of Caspase Activated DNase</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecules</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IVH	: <i>Intraventricular Haemorrhage</i>
JAK-2	: Janus-tirosin-kinase-2
MDI	: <i>Mental Development Index</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Image</i>
mRNA	: <i>mesenger-Ribonucleic acid</i>
NBNA	: <i>Neonatal Behavioral Neurological Assessment</i>
NF $\kappa$ B	: Nuclear factor- $\kappa$ B
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: Nitrit Oksida
PARP	: <i>Poly-ADP Ribose Polymerase</i>
PDI	: <i>Psychomotor Developmental Index</i>
PI3K	: <i>phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PTP	: <i>Permeability Transition Pore</i>
PVL	: <i>Periventricular Leucomalacia</i>

Ras-MPAK : *Ras-mitogen kinase*

ROP : *Retinopathy of Prematurity*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SIADH : *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone*

STAT-5 : *Signal Transducer and Activator Transcription-5*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TRAIL : *TNF Receptor Apoptosis Inducing Ligand*

VDCC : *Voltage Dependent Calcium Channels*

VEGF : *Vaskular Endothel Growth Factor*

WHO : *World Health Organization*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Setiap tahun diperkirakan 4 juta bayi meninggal di seluruh dunia pada tahun pertama kehidupannya dan dua pertiganya meninggal pada bulan pertama. Dua pertiga dari yang meninggal pada bulan pertama meninggal pada minggu pertama. Dua pertiga dari yang meninggal pada minggu pertama, meninggal pada hari pertama. Penyebab utama kematian pada minggu pertama kehidupan adalah komplikasi kehamilan dan persalinan seperti asfiksia, sepsis dan komplikasi berat lahir rendah. Kurang lebih 99% kematian ini terjadi di negara berkembang dan sebagian besar kematian ini dapat dicegah dengan pengenalan dini dan pengobatan yang tepat (Lawn *et al.*, 2005).

Sekitar 23% dari seluruh angka kematian neonatus di seluruh dunia disebabkan oleh asfiksia neonatorum, dengan proporsi lahir mati yang lebih besar (Lawn *et al.*, 2005). Laporan dari Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization* -WHO) menyebutkan bahwa sejak tahun 2000-2003 asfiksia neonatorum menempati urutan ke-6, yaitu sebanyak 8%, sebagai penyebab kematian anak di seluruh dunia setelah pneumonia, malaria, sepsis neonatorum dan kelahiran prematur (London, Susan 2005). Diperkirakan terdapat 1 juta anak yang bertahan setelah mengalami asfiksia saat lahir kini masih bertahan hidup dengan morbiditas jangka panjang seperti palsy serebral, retardasi mental, dan

gangguan belajar (Lee *et al.*, 2008). Menurut hasil riset kesehatan dasar tahun 2007 terdapat tiga penyebab utama kematian perinatal di Indonesia adalah gangguan pernapasan (35,9%), prematuritas (32,4%) dan sepsis neonatorum (12.0%) (Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan RI, 2008).

Ensefalopati hipoksik iskemik adalah suatu sindroma yang ditandai dengan adanya kelainan klinis dan laboratorium yang timbul karena adanya cedera pada otak yang akut yang disebabkan karena asfiksia (Stoll, Kliegman, 2004). Adapun pengaruh hipoksia dan iskemia tidak sama, tetapi keduanya berhubungan erat dan saling tumpang tindih menyebabkan asfiksia. Asfiksia dapat terjadi pada waktu prenatal, perinatal dan postnatal (Aurora, Snyder, 2004).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengurangi tingkat keparahan dari cedera otak. Beberapa upaya dimaksudkan untuk mengurangi keadaan edema serebri, toksisitas glutamat, inflamasi dan kerusakan karena adanya radikal bebas. Namun tidak ada diantara upaya-upaya tersebut yang terbukti efektif mengembalikan suatu kematian sel otak (Juul, 2006).

Peranan eritropoietin (EPO) telah banyak dikenal dalam sisi hematologi yaitu dalam meningkatkan pembentukan sel darah merah melalui rangsangan terhadap proses eritropoiesis. Penelitian kemampuan EPO semakin berkembang diantaranya adalah peranannya di dalam otak sebagai neuroprotektor. Pertama, EPO meningkatkan kadar haemoglobin (Hb) sehingga meningkatkan kapasitas oksigen darah dari pasien dengan anemia khususnya ke otak sehingga dapat memperbaiki gangguan psikomotor, meningkatkan kapasitas memori dan menormalkan fungsi-fungsi neuroendokrin. Kedua, EPO bertindak sebagai faktor

neuroprotektif dan neurotropik secara langsung pada otak. Eritropoietin (EPO) dan reseptornya bekerja pada daerah korteks serebri, serebelum, hipokampus, kelenjar pituitari dan saraf tulang belakang. Secara *in vitro*, EPO melindungi kematian sel otak yang diakibatkan karena penumpukan glutamat. Pada percobaan pada binatang EPO melindungi korteks dari kerusakan karena keadaan hipoksia dan menyelamatkan kematian sel-sel saraf dan sinaps (Juul, 2006).

Masalah yang timbul di sini adalah walaupun dengan kemajuan perawatan intensif pada neonatal, 2% bayi cukup bulan masih dapat ditemukan dengan ensefalopati hipoksik iskemik atau perdarahan intraventrikular, dengan kejadian jauh lebih tinggi pada bayi prematur. Antara 20% -50% bayi dengan ensefalopati meninggal setelah lahir, dan 25-60% dari bayi yang masih hidup akan mengalami gangguan perkembangan saraf permanen, termasuk diantaranya palsy serebral, kejang, retardasi mental, dan gangguan belajar. (Wood *et al.*, 2000).

Perhatian Islam terhadap masalah kedokteran secara khusus dapat dilihat dari penegasan Nabi, antara lain yang berhubungan dengan mencari dan memproduksi obat, mendeteksi penyakit, dan belajar ilmu yang berhubungan dengan pengobatan. Semua ini tersirat dalam pernyataan Nabi bahwa Allah menurunkan penyakit juga sekaligus obatnya, ada yang mengetahuinya dan ada yang tidak (Zuhroni, 2010).

Perintah berobat dalam sejumlah Hadits juga mencakup perintah untuk mempelajari ilmu pengobatan, mengamalkan, serta memanfaatkan tenaga-tenaga pengobatan. Pesan teologis yang terdapat dalam sejumlah hadits menekankan dan mengisyaratkan pencarian obat yang sebenarnya telah tersedia. Dapat pula

dipahami bahwa anjuran berobat mencakup semua spesialis medis dalam mengobati penyakit, penggunaan berbagai terapi dan metode alternatif pengobatan, baik dengan obat-obatan, operasi, penyinaran, fisioterapi, pijatan dan lain-lain maupun dengan metode tradisional atau alternatif (Zuhroni, 2010).

Terapi pemberian eritropoietin bermula dari pendekatan empiris dan saat ini telah berkembang beberapa penelitian yang menunjukkan terapi ini berguna untuk penyakit anemia karena gagal ginjal, kasus stroke, trauma dan penyakit neurodegeneratif (Juul, 2006 ; Liu *et al.*, 2008).

Pemberian eritropoietin pada bayi baru lahir cukup bulan atau kurang bulan dengan ensefalopati hipoksik iskemik sedang-berat menunjukkan bahwa eritropoietin memiliki kemampuan neuroproteksi juga pengaruh sistemik, yakni menstabilkan ketersediaan oksigen, mengurangi kadar besi serum bebas, mengurangi reaksi inflamasi-komplemen yang secara langsung memiliki pengaruh neuroprotektif. Selain itu, eritropoietin dapat mengurangi proses apoptosis sel, meningkatkan kemampuan otak untuk “mengembalikan” fungsi otak yang cedera dengan meningkatkan kapasitas pengangkutan oksigen melalui eritropoesis dan angiogenesis dan juga meningkatkan proses neurogenesis (Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Islam memandang anak sebagai rahmat Allah (QS. 42:49) dan amanah bagi orang tuanya (QS. 16:74), bahkan menjadikan anak sebagai perhiasan (QS. 18:46), penentram hati (QS. 25:74), kabar gembira atau pintu harapan (QS. 19:7) dan sebagai penghibur yang menyenangkan dipandang mata (QS. 25:74).

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis mencoba mengangkat hal tersebut dalam skripsi berjudul “Pemberian Eritropoietin (EPO) untuk Melindungi Bayi Baru Lahir dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik Ditinjau dari Segi Kedokteran dan Islam”.

## **1.2 Permasalahan**

1. Bagaimana mekanisme kerja eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik
2. Bagaimana prosedur cara pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik
3. Bagaimana pandangan Islam mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik

## **1.3 Tujuan**

### **1. Tujuan Umum**

Mendapatkan informasi mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik ditinjau dari segi Kedokteran dan Islam.

### **2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui prosedur cara pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik
2. Mengetahui mekanisme kerja pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik.

3. Mengetahui pandangan Islam mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik

#### **1.4 Manfaat**

##### **1. Bagi Penulis**

Diharapkan skripsi ini dapat menambah pengetahuan penulis mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik ditinjau dari segi Kedokteran dan Islam. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memenuhi salah satu syarat mencapai gelar dokter muslim.

##### **2. Bagi Universitas Yarsi**

Diharapkan skripsi ini dapat bermanfaat sebagai bahan masukan bagi civitas akademika Universitas Yarsi mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik ditinjau dari segi Kedokteran dan Islam serta dapat menambah khasanah perpustakaan Universitas Yarsi.

##### **3. Bagi Masyarakat**

Diharapkan skripsi ini dapat menambah pemahaman masyarakat mengenai pemberian eritropoietin (EPO) untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik ditinjau dari segi Kedokteran dan Islam.

**BAB II**

**PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI  
BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK DITINJAU  
DARI SEGI KEDOKTERAN**

2.1 Eritropoietin (EPO)

2.1.1 Definisi Eritropoietin (EPO)

Eritropoietin (EPO) merupakan glikoprotein yang terdiri atas 165 asam amino yang memiliki 4 sisi rantai oligosakarida dengan berat molekul berkisar 30,4 kilodalton (kDa) (Siren *et al.*, 2001). Eritropoietin (EPO) berfungsi menimbulkan rangsangan pada pertumbuhan sel-sel darah merah di dalam sumsum tulang (Juul, 2006).

Eritropoietin (EPO) merupakan hormon yang mengatur produksi eritrosit. Eritropoietin pertama kali diidentifikasi sebagai sitokin hematopoetik yang dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid (Kumral *et al.* , 2003)

2.1.2 Sumber Eritropoietin (EPO)

Pada orang dewasa, sekitar 80-90% eritropoietin berasal dari ginjal dan 15% dari hati. Kedua organ tersebut mengandung mRNA untuk eritropoietin. Eritropoietin juga dapat diekskresi dari limpa dan kelenjar liur, tetapi kedua jaringan ini tidak mengandung mRNA dan dengan demikian tampaknya tidak membentuk hormon ini. Selama masa janin dan neonatus, tempat utama

sintesis eritropoietin adalah hati, dan hati juga merupakan tempat utama pembentukan eritropoietin sebelum eritropoiesis diambil alih oleh sumsum tulang dan produksi eritropoietin oleh ginjal. Bila massa ginjal pada orang dewasa berkurang akibat penyakit ginjal atau nefrektomi, hati tidak dapat mengkompensasi dan terjadi anemia (Sherwood, 2001; Liu *et al.*, 2008).

Terdapat empat jenis eritropoietin rekombinan, yaitu : alfa, beta, delta dan omega. Secara komersial yang tersedia saat ini adalah alfa dan beta. Sejak tahun 1989 *Food Drug Administration* (FDA), telah mengizinkan pemberian eritropoietin rekombinan pada pasien anemia akibat gagal ginjal kronik, dan sejak itu banyak penelitian yang meneliti kegunaannya pada anemia, pasien kanker dan berbagai penyakit lainya (Syafei, 2009)

Protein terapeutik rekombinan umumnya diproduksi menggunakan sel mamalia karena beberapa alasan seperti proses pasca-translasi dan bebas toksin. Secara komersial, produksi Eritropoietin biasanya dibiakkan pada sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) (Fuad *et al.*, 2008).

Gambar 2.1 Chinese Hamster



Sumber : [animal-cellculture.blogspot.com](http://animal-cellculture.blogspot.com)

Secara garis besar, produksi protein rekombinan eritropoietin pada sel mamalia terdiri dari beberapa tahapan, yaitu kloning gen spesifik atau konstruksi gen sintetik, penyisipan ke dalam sel inang dan subkloning pada kultur sel CHO, optimalisasi produksi dan pemurnian protein. Selanjutnya untuk proses purifikasi lebih lanjut digunakan metode *anion exchange chromatography* dan *cation exchange chromatography* (Fuad *et al.*, 2008).

Namun produksi protein rekombinan pada sel mamalia memiliki keterbatasan seperti hasil produksi rendah, biaya produksi tinggi dan teknologi yang relatif mahal. Karena itu sel inang alternatif sangat diperlukan untuk produksi protein terapeutik. Ragi (*Pichia pastoris*) merupakan salah satu alternatif untuk hal tersebut. Tingkat produksi protein rekombinan pada *Pichia pastoris* dilaporkan sangat beragam tergantung pada beberapa faktor seperti sifat dan asal protein target, perbedaan kodon, sistem dan konstruksi vektor dan sekresi protein ekstrasel (Fuad *et al.*, 2008).

Alternatif lain menggunakan teknologi *molecular farming* menggunakan BSMV (*Barley Stripe Mosaic Virus*) untuk memproduksi *human erythropoietin* (hEPO). Hingga saat ini metode ini masih dalam penelitian, tahapan yang sedang dilakukan adalah melakukan analisa immunoassay dengan menggunakan *full-length anti hEPO* antibodi. Termasuk juga pada tahap ini adalah mengisolasi protein hEPO dengan menggunakan Histrap (*Histidine tagged Protein*) (Santoso, 2008).

### 2.1.3 Fungsi Eritropoietin (EPO)

Eritropoietin dan reseptornya tersebar luas selama perkembangan embrio dan janin, terutama pada jaringan spesifik. Salah satu peran penting eritropoietin pada masa perkembangan embrio dan janin ini adalah sebagai *morphogen* yang akan menginduksi neurogenesis pada periode perkembangan awal (Juul, 2002). Pada kasus tidak adanya eritropoietin selama embriogenesis, akan terjadi reduksi sejumlah sel neural progenitor, berkurangnya jumlah neuron yang berkembang dan meningkatnya jumlah sel yang mengalami apoptosis. Kultur dari neuron korteks dari hewan percobaan menunjukkan adanya hambatan pada peningkatan sensitivitas reseptor EPO terhadap kadar oksigen yang rendah. Abnormalitas juga tampak pada perkembangan jantung, di mana ditemukan hipoplasia ventrikuler dan berkurangnya proliferasi kardiomyosit yang juga diidentifikasi sebagai reseptor eritropoietin (Yu *et al.*, 2001; Juul, 2002).

Reseptor spesifik eritropoietin ditemukan pada sel endotel pembuluh darah. Sel endotel dan sel hematopoietik primitif memiliki asal embrional yang sama yakni hemangioblas. Stimulasi sel endotel oleh rekombinan eritropoietin akan menginduksi proangiogenik fenotip termasuk produksi protease (di mana akan meningkatkan kemampuan sel untuk migrasi), meningkatkan migrasi sel dan proliferasi diikuti oleh proses rediferensiasi (Juul, 2002). Eritropoietin juga berinteraksi sinergis dengan *vaskular endotel growth factor* (VEGF), suatu faktor angiogenik poten, yang akan meningkatkan aktivitas vaskular. Eritropoietin dan reseptornya akan

meningkatkan regulasi endotel vaskular, sebagaimana pada neuron dan sel glial setelah terjadinya infark pada otak manusia. (Siren *et al.*, 2001).

Fungsi eritropoietin terkait reseptor spesifik, maka harus diketahui distribusi reseptor spesifik eritropoietin. Hal ini penting diketahui untuk memahami efek biologis eritropoietin pada sistem saraf pusat. Berbagai penelitian menunjukkan variasi organ, jaringan dan sel, baik pada hewan atau manusia. Beberapa diantaranya terletak pada sel endotel, enterosit, otot (lurik, polos, dan jantung), jaringan plasenta, saraf, dan sel glial (Juul, 2002).

Secara biologis efek eritropoietin pada sistem saraf pusat (SSP) melibatkan aktivasi reseptor spesifik eritropoietin, EpoR (*Erythropoietin Receptor*) dan melalui jalur transduksi yang sesuai. Ekspresi EpoR banyak ditemukan pada otak mamalia, dan kadarnya menurun dalam keadaan tertentu. Eritropoietin telah diketahui sebagai agen neurotropik dan neuroprotektif. Berbagai mekanisme di mana EPO dapat mengurangi toksisitas glutamat, menginduksi faktor anti-apoptotik neuronal, mengurangi reaksi inflamasi, mengurangi kadar nitrit oksida terkait cedera sel dan memiliki efek antioksidan (Juul, 2002).

Penelitian yang dilakukan oleh Juul pada tahun 2006 dan Liu, *et al* pada tahun 2008 menunjukkan bahwa eritropoietin berpotensi sebagai pelindung jaringan saraf (neuroprotektif) sehingga memungkinkan dapat menjadi terapi gangguan saraf seperti stroke iskemik, stroke perdarahan, perdarahan interaserebral, perdarahan subarachnoid, cedera kepala, dan penyakit parkinson (Liu *et al.*, 2008 ; Juul, 2006).

## 2.2 Ensefalopati Hipoksik Iskemik

### 2.2.1 Definisi Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Istilah ensefalopati hipoksik iskemik dikenal juga dengan ensefalopati hipoksik iskemik perinatal (Aurora, Snyder 2004). Ensefalopati adalah istilah klinis tanpa menyebutkan etiologi di mana bayi mengalami gangguan tingkat kesadaran pada saat dilakukan pemeriksaan (Hill, 2005). Ensefalopati hipoksik iskemik adalah suatu sindroma yang ditandai adanya kelainan klinis dan laboratorium yang timbul karena adanya cedera pada otak yang akut yang disebabkan oleh asfiksia (Stoll, Kliegman, 2004)

*American Academy of Pediatrics (AAP)* dan *the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* membuat definisi asfiksia perinatal sebagai berikut :

1. Adanya asidosis metabolik atau *mixed acidemia* ( $\text{pH} < 7,00$ ) pada darah umbilikus atau analisa gas darah arteri apabila fasilitas tersedia ;
2. Adanya nilai apgar persisten 0-3 selama  $>5$  menit;
3. Manifestasi neurologis segera pada waktu perinatal dengan gejala kejang, hipotonia, koma, ensefalopati hipoksik iskemik; dan
4. Adanya gangguan fungsi multiorgan segera pada waktu perinatal

Adapun Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) membuat definisi asfiksia neonatorum adalah kegagalan napas secara spontan dan teratur pada saat lahir atau beberapa saat setelah saat lahir yang ditandai dengan hipoksemia, hiperkarbia dan asidosis (IDAI, 2004)

Badan Kesehatan Dunia, WHO (*World Health Organization*) mendefinisikan asfiksia neonatorum sebagai kegagalan bernapas secara spontan dan teratur segera setelah lahir (WHO, 1999)

### 2.2.2 Etiologi Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Bermacam-macam penyebab yang dapat menyebabkan asfiksia perinatal yaitu (Aurora, Snyder 2004) :

1. Gangguan oksigenasi pada ibu hamil ,
2. Penurunan aliran darah dari ibu ke plasenta atau dari plasenta ke janin
3. Gangguan pertukaran gas yang melalui plasenta atau janin
4. Peningkatan kebutuhan oksigen janin.

Faktor risiko yang dapat menyebabkan asfiksia perinatal yaitu faktor maternal, plasenta-tali-pusat dan fetus/neonatus (Levene, Evans 2005):

1. Kelainan maternal : hipertensi, penyakit vaskular, diabetes, penyalahgunaan obat-obatan, penyakit jantung, paru, dan susunan saraf pusat, hipotensi, infeksi, ruptur uteri, tetani uteri, panggul sempit
2. Kelainan plasenta dan tali pusat : infark dan fibrosis plasenta, solusio plasenta, prolaps atau kompresi tali pusat, kelainan pembuluh darah umbilikus.
3. Kelainan fetus atau neonatus : anemia, perdarahan, hidrops, infeksi, pertumbuhan janin terhambat (*intrauterine growth retardation*), serotinous

### 2.2.3 Patofisiologi Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Cedera dan kematian sel pada ensefalopati hipoksik iskemik terjadi melalui dua fase : dimulai dengan fase akut hipoksik-iskemik, kemudian periode reperfusi. Selama fase akut, kekurangan kadar oksigen akan mengganggu fosforilasi oksidatif neuronal dan mengakibatkan deplesi energi yang akan memicu proses kerusakan sel. Kondisi hipoksia ini akan menginduksi toksisitas dengan mengakumulasi glutamat ekstraselular dan terjadi overstimulasi reseptor glutamat. Kondisi ini menstimulasi influks masif kalsium, natrium dan air sehingga menghasilkan radikal bebas, kerusakan mitokondria, pembengkakan sel, dan pada akhirnya akan menimbulkan kematian sel (Juul, 2002).

Selanjutnya kerusakan sel berlanjut ke fase reperfusi, di mana kondisi post-iskemik menghasilkan radikal oksigen, nitrit oksida (NO), reaksi inflamasi dan ketidakseimbangan antara inhibisi dan eksitasi sistem neurosistem. Rangkaian reaksi tersebut akan menyebabkan apoptosis sel (Volpe, 2001). Karena rangkaian perjalanan reaksi ini memakan waktu yang relatif lama hingga beberapa jam, hal ini memungkinkan untuk mengintervensi meskipun kerusakan telah terjadi. Dengan demikian, banyak upaya pengobatan dikembangkan agar dapat mengurangi tingkat kerusakan yang difokuskan pada upaya memperpanjang interval reaksi setelah cedera (Juul, 2002).

Fetus dan neonatus lebih tahan terhadap asfiksia dibandingkan pada dewasa (Aurora, Snyder 2004). Hal ini dibuktikan bahwa pada saat terjadi

hipoksik iskemik, fetus berusaha mempertahankan hidupnya dengan mengalihkan darah (redistribusi) dari paru-paru, gastrointestinal, hepar, ginjal, limpa, tulang, otot, dan kulit, menuju otak, jantung dan adrenal (*diving reflex*). Pada *fetal distress* maka peristaltik usus meningkat, sphincter ani terbuka, mekonium akan keluar bercampur dengan air ketuban, skuama, lanugo, akan masuk ke trakea dan paru-paru, sehingga tubuhnya berwarna hijau dan atau kekuningan. Kombinasi antara *fetal hypoxia* yang berlangsung cukup lama dengan cedera hipoksik iskemik akut pada saat lahir akan mengakibatkan kelainan neuropatologi (Stoll, Kliegman, 2004).

Pada hipoksia yang ringan, detak jantung akan menurun, tekanan darah meningkat ringan untuk memelihara perfusi pada otak, tekanan vena sentral meningkat dan curah jantung ikut meningkat. Bila asfiksia berlanjut dengan hipoksia yang berat dan asidosis, detak jantung akan menurun, curah jantung yang menurun, dan menurunnya tekanan darah akibat gagalnya fosforilasi oksidasi dan menurunnya cadangan energi. Selama asfiksia timbul produksi metabolit anaerob, yaitu asam laktat. Selama perfusinya jelek, maka asam laktat tertimbun dalam jaringan lokal. Pada asidosis yang sistemik, maka asam laktat akan dimobilisasi dari jaringan ke seluruh tubuh seiring dengan perbaikan perfusi. Hipoksia akan mengganggu metabolisme oksidatif serebral sehingga asam laktat meningkat dan pH menurun, dan akibatnya menyebabkan proses glikolisis anaerob tidak efektif dan produksi ATP berkurang. Jaringan otak yang mengalami hipoksia akan meningkatkan penggunaan glukosa. Adanya asidosis yang disertai menurunnya glikolisis,

hilangnya autoregulasi serebrovaskuler, dan menurunnya fungsi jantung menyebabkan iskemia dan menurunnya distribusi glukosa pada setiap jaringan. Cadangan glukosa menjadi berkurang, cadangan energi berkurang, dan timbunan asam laktat meningkat. Selama proses hipoksia berkepanjangan ini, curah jantung menurun, aliran darah menuju otak menurun, dan adanya kombinasi proses hipoksik-iskemik menyebabkan kegagalan sekunder dari oksidasi fosforisasi dan produksi ATP menurun. Karena kekurangan energi, maka pompa ion terganggu sehingga timbul penimbunan  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  intraselular,  $\text{K}^+$ , glutamat, dan aspartate ekstraseluler (Aurora, Snyder, 2004).

Mekanisme kerusakan tingkat seluler pada neonatus yang mengalami asfiksia sekarang masih dalam penelitian (Aurora, Snyder, 2004). Teori yang dianut adalah kematian sel otak melalui proses apoptosis dan nekrosis, tergantung perjalanan prosesnya akut atau kronis, lokasi, dan stadium perkembangan parenkim otak yang cedera (Volpe, 2001). Kedua bentuk kematian sel ini berbeda. Kematian sel nekrotik ditandai dengan sekelompok sel neuron edema, disintegrasi dari membran, pecahnya sel, isi sel tumpah ke rongga ekstraselular yang memberikan reaksi inflamasi dan fagositosis. Apoptosis terjadi pada sel individu, sel mengerut/mengecil, kromatin kelihatan piknotik, membran sel membentuk gelembung-gelembung ("*blebbing*"), inti sel berfragmentasi dan sel terbelah-belah dengan masing-masing pecahan (yang mengandung pecahan nukleus dan organella) terbungkus oleh membran sel yang utuh, ini disebut "*apoptotic bodies*". *Apoptotic bodies* ini kemudian akan mengalami fagositosis oleh makrofag

ataupun sel sekitarnya. Kematian sel nekrotik terjadi segera setelah adanya trauma/injury (*immediately cell death*) dan terutama terjadi pada sel neuron yang matang/*mature*. Sebaliknya kematian sel apoptotik terjadinya lebih lambat (*delayed cell death*) dan terutama terjadi pada sel neuron yang belum matang/*immature* (Volpe, 2001).

Berikut penjelasan tentang teori mekanisme kerusakan tingkat seluler pada neonatus yang mengalami asfiksia :

### 1. Nekrosis

Berkurangnya pasokan glukosa ke otak akan memicu terjadinya influx  $\text{Ca}^{+2}$  ke dalam sel dan ekspresi glutamat yang meningkat. Hal ini didukung oleh hilangnya keseimbangan potensial membran dan terbukanya saluran ion yang “*voltage-dependent*” (VDCC = *voltage Dependent Calcium Channels*). Metabolisme glukosa beralih ke proses yang anaerobik, ATP terkuras dan terjadinya asidosis laktat. Glutamat memicu reseptor NMDA (*N-Methyl-D-Aspartate*) dengan efek membuka reseptor tersebut untuk  $\text{Ca}^{+2}$  masuk. Ion kalsium yang masuk di dalam neuron mengaktifkan enzim-enzim seperti protease, lipase, endonuclease dan berakibat pada fosfolipid sebagai konstituen sel membran. Terjadi mobilisasi asam arakidonat yang diproses oleh lipoksigenase dan siklo-oksigenase dalam sitosol menjadi leukotrienes, prostaglandin dan tromboksan. Proses ini disertai pelepasan radikal oksigen bebas yang berakibat terjadinya peroksidasi membran sel yang kemudian pecah dan isi sel mengalir keluar. Neuron mengalami kematian akibat nekrosis. Proses peroksidasi diperberat

dengan terbentuknya NO (*nitric oxide*) sebagai akibat enzim *Nitric Oxide Synthase* diaktifkan oleh kadar ion  $\text{Ca}^{+2}$  intraselular yang meningkat tajam, NO dengan radikal oksigen bebas membentuk peroksinitrit suatu senyawa yang sangat reaktif (merusak) karena memacu proses peroksidasi lipid. Reaksi peradangan dan ekspresi sitokin pro-inflamasi berakibat mobilisasi leukosit polimorfonuklear dan timbulnya *intercellular adhesion molecules* (ICAM), leukosit beragregasi di dinding kapiler dan efek menyumbat ini berakibat *no-reflow phenomena* yang menyebabkan *secondary ischemia*. Proses reperfusi yang terjadi spontan maupun karena upaya terapeutik membuat pembentukan radikal oksigen bebas (*Reactive Oxygen Species* = ROS) meningkat karena pengaliran kembali darah ke jaringan di mana taraf ekstraksi oksigen sudah meningkat tajam. Kedua hal ini menyebabkan meningkatnya kerusakan jaringan yang dikenal sebagai “*reperfusion injury*” (Volpe, 2001).

## 2. Apoptosis

Influx  $\text{Ca}^{+2}$  berakibat mitokondria menjadi “overloaded” dalam usaha mengatasi influx tersebut terjadi kegagalan metabolik pada mitokondria. Akibatnya *cytchrome-c* bocor ke ruang intermembran mitokondria dan berikatan membentuk suatu kompleks dengan APAF-1 (*Apoptotic Protease Activating Factor*) dan pro-caspase 9, yang disebut “*Apoptosome*”. Apoptosome mengaktifkan caspase (*Cysteine aspartic acid-specific protease*)<sup>9</sup>, yang selanjutnya mengaktifkan pro-caspase<sup>3</sup> menjadi caspase<sup>3</sup> yang aktif. Caspase 8 dan 9 adalah “*initiator caspase*”

sedangkan caspase 3,6, dan 7 disebut “*effector caspases*” karena mengeksekusi proses apoptosis, yaitu merombak enzim, unsur protein rangka sel ( $\beta$ -actin, laimins, fodrin, dan lain-lain), ICAD (*inhibitor of Caspase Activated DNase*) yang berakibat DNase menjadi aktif dan merusak DNA nukleus dan protein-protein lainnya yang terlibat dalam regulasi ketahanan sel seperti Bcl-2, Bcl-xL, phospholipase A2, dan protein kinase Co, sehingga akhirnya mengakibatkan apoptosis, atau sering juga disebut : “*programmed cell death*”. Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Bid, dan Bad adalah protein yang tergolong “Bcl2-family” dan bersifat pro-apoptotik (Bax, Bid, dan Bad) dan anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL). Bax dan Bid mengakibatkan terjadinya *Permeability Transition Pore (PTP)* pada membran luar mitokondria sehingga cytochrome-c bisa bocor keluar dengan akibat apoptosis. Bcl-2 dan Bcl-xL mencegah terjadinya PTP ini. Bax bisa bekerja dengan membuat saluran untuk Ca atau meningkatkan Bcl-2 sehingga efek anti-apoptotik Bcl-2 terhalang, demikian pula Bad mengikat Bcl-xL. Kerusakan pada DNA terjadi karena antara lain : AIF (*Apoptosis Inducing Factor*) yang berasal dari ruang intermembran mitokondria, bertranslokasi ke nukleus dan menimbulkan kerusakan, aktifnya endonuclease seperti *Endonuclease-G*, PARP (*Poly-ADP Ribose Polymerase*) memicu kematian sel melalui apoptosis dengan menempuh berbagai jalur. Salah satu jalur melibatkan (protein) reseptor CD<sub>95</sub> atau *FAS receptor* (yang tergabung dalam TNF receptor family) beserta FAS ligand, yang disebut TRAIL (*TNF Receptor Apoptosis Inducing Ligand*)

yang membentuk jalur menuju apoptosis yang disebut jalur ekstrinsik atau juga "*Death Receptor Pathway*". Dibedakan dengan jalur mitokondria yang disebut jalur interinsik, keduanya melibatkan caspase. Di samping itu, masih ada satu jalur yang tidak melibatkan caspase, dinamakan "*Caspase Independent Pathway*" yang dipicu oleh keluarnya AIF dari mitokondria, dan karena pengaruh aktivasi PARP bertranslokasi ke nukleus dan menimbulkan fragmentasi DNA, diikuti *apoptotic death* (Volpe, 2001).

#### 2.2.4 Klasifikasi Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Sarnat telah mengelompokkan ensefalopati hipoksik iskemik pada neonatus yang umur kehamilannya >36 minggu pada tahun 1976, *American Medical Association* menerbitkan modifikasi pembagian ensefalopati hipoksik iskemik menurut Sarnat pada bayi aterm yang sampai sekarang masih dipergunakan (Stoll, Kliegman, 2004).

Tabel 2.1. Klasifikasi ensefalopati hipoksik iskemik pada bayi aterm

Tanda Klinis	Stadium 1 (Ringan)	Stadium 2 (Sedang)	Stadium 3 (Berat)
Tingkat kesadaran	<i>Irritable/hyperalert</i>	Letargi	Stupor, koma
Tonus otot	Normal	Hipotonik	Flacid
Postur	Normal	Fleksi	Decerebrate
Reflek tendon/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Tidak ada
Mioklonus	Tampak	Tampak	Tidak tampak
Reflek moro	Kuat	Lemah	Tidak ada
Pupil	Midriasis	Miosis	Tidak sama, refleksi cahaya lemah
Kejang	Tidak ada	Sering	Deserebrasi
EEG	Normal	Voltase rendah sampai bangkitan kejang	Burst suppression ke isoelektrik
Lamanya	< 24 jam	24 jam – 14 hari	Beberapa hari – minggu
Hasil	Baik	Bervariasi	Meninggal, atau cacat berat

Sumber : Stoll, Kliegman, 2004

### 2.2.5 Diagnosis Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Ensefalopati hipoksik iskemik dapat menimbulkan gangguan fungsi pada beberapa organ yaitu : otak, jantung, paru, ginjal, hepar, saluran cerna, dan sumsum tulang (Aurora, Snyder, 2004). Didapatkan satu atau lebih organ

pada 82% kasus asfiksia perinatal. Susunan saraf pusat merupakan organ yang paling sering terkena (72%), diikuti ginjal 42% kasus, jantung 29%, gastrointestinal 29%, dan paru-paru 26%. Manifestasi klinis pada organ lainnya tersebut adalah sebagai berikut (Aurora, Snyder, 2004) :

1. Ginjal.

Oliguria-anuria, hematuria, proteinuria. Waspada terhadap kemungkinan *acute tubular necrosis* (ATN), dan gagal ginjal akut.

2. Sistem kardiovaskuler.

Hipotensi, insufisiensi trikuspid, nekrosis, iskemik miokardial, disfungsi ventrikuler, syok, gagal jantung kongestif.

3. Paru

Edema paru-paru, pendarahan paru-paru, sindrom distress pernafasan sindrom aspirasi mekonium dan hipertensi pulmonal persisten.

4. Sistem saluran cerna Obstruksi intestinal fungsional, ileus paralitik, ulkus, perforasi atau *necrotizing enterocolitis*.

5. Metabolik . Asidosis, hipoglikemi, hipokalsemi, hiponatremi, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH).

6. Hepar Gangguan fungsi liver, pembekuan darah, metabolisme bilirubin, albumin dan shock liver.

7. Hematologi

Perdarahan, *disseminated intravascular coagulation* (DIC)

8. Kematian otak (*brain death*).

Sampai saat ini belum ada kesepakatan umum yang mendefinisikan kematian otak pada neonatus, apalagi pada neonatus yang umurnya <7 hari (Aurora, Snyder, 2004; Stoll, Kliegman., 2004). *American Academy of Pediatrics* membuat kriteria diagnosa kematian otak pada bayi yang umurnya >7 hari pada bayi aterm dan bayi prematur dengan umur kehamilan >32 minggu sebagai berikut :

- a. Apnea dan koma : tidak responsif terhadap nyeri, rangsangan sinar/penglihatan.
- b. Hilangnya reflek batang otak (dilatasi pupil yang tidak ada respon terhadap rangsangan sinar, hilangnya gerakan spontan mata, hilangnya gerakan otot bola mata termasuk otot fasial dan orofarngal, reflek kornea, batuk, menghisap, dan hilangnya gerakan pernafasan di mana penderita tanpa respirator.
- c. Penderita tidak hipotermi maupun hipotensi
- d. Tonusnya flacid dan hilangnya gerakan spontan atau rangsangan.
- e. Observasi 2 kali pemeriksaan klinis dan EEG dalam 48 jam.

Menentukan diagnosis hipoksik iskemik ensefalopati pada bayi baru lahir berdasarkan adanya riwayat asfiksia intrauterin atau insufisiensi respirasi pasca natal. Menentukan terjadinya kematian otak pada neonatus memerlukan pemeriksaan neurologis dan pemeriksaan EEG dan atau isotop aliran darah otak (Levene, Evans, 2005). Pada pemeriksaan neurologis didapatkan penurunan kesadaran, kebiruan, *jittery*, dan kelemahan pada ekstremitas atas.

Peranan EEG untuk menentukan kematian otak pada neonatus masih belum jelas (Volpe, 2001). Tidak adanya aliran darah otak pada *radionuclide scans* dan aktivitas elektrik pada EEG tidak selalu didapatkan pada neonatus yang secara klinis mengalami kematian otak (Aurora, Snyder, 2004). Pemeriksaan pencitraan *CT scan* memperlihatkan gangguan difus neuron korteks. Ultrasonografi memperlihatkan fokal atau multifokal lesi iskemik otak. Pada pemeriksaan MRI memperlihatkan adanya peningkatan sinyal pada daerah perirolandik korteks, basal ganglia disertai dengan menurunnya intensitas sinyal pada periventrikular masa putih dan kapsula interna (Barkovich, 1995).

### **Diagnosis Banding**

Perlu dipikirkan penyakit atau keadaan lain yang manifestasi klinisnya berupa neonatal ensefalopati, yaitu (Stoll, Kliegman, 2004) :

1. Pengaruh sedasi, pemberian anastesi dan analgesia lainnya pada ibu waktu persalinan
2. Infeksi virus, sepsis atau meningitis
3. Kelainan kongenital susunan saraf pusat, jantung dan paru
4. Penyakit neuromuskular
5. Trauma persalinan
6. Kelainan metabolisme bawaan.

## 2.3 Terapi Eritropoietin (EPO)

### 2.3.1 Sejarah Perkembangan Terapi Eritropoietin (EPO)

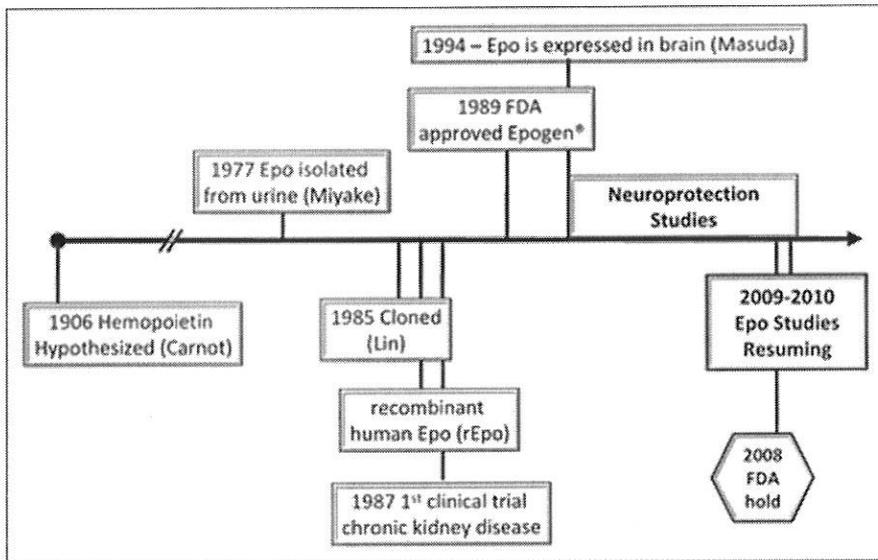
Meski pengetahuan tentang eritropoietin telah lama diketahui, namun fungsinya sebagai terapi untuk mengatasi gangguan produksi sel darah merah belum begitu lama dikenal. Bayangkan saja, berdasarkan percobaan transfusi pada kelinci, eksistensi suatu faktor humoral yang mengatur produksi sel darah merah telah sukses dipostulasikan pada tahun 1906. Namun sampai dengan tahun 1950, faktor eritropoietik ini masih belum teridentifikasi. Sepuluh tahun kemudian baru diketahui bahwa faktor ini bersumber dari ginjal (Arnita, 2007)

Setelah sekian lama penelitian dilakukan, barulah pada tahun 1977, T. Miyake, C. K. Kung dan E. Goldwasser dari University of Chicago berhasil memurnikan eritropoietin dari urin manusia. Sejak saat itu, eritropoietin mulai digunakan secara terbatas dalam eksperimen untuk mengobati pasien anemia. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran, pada 1983 pengkodean gen eritropoietin sukses diidentifikasi. Alhasil, eritropoietin pun bisa diproduksi secara massal dengan menggunakan teknologi DNA rekombinan pada kultur sel mamalia (Arnita, 2007).

Sejak tahun 1985 berbagai penelitian dilakukan tentang manfaat eritropoietin pada orang yang mengalami gagal ginjal. Pada tahun 1989, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat, FDA (*Food and Drug Administration*) telah mengakui manfaat ini sehingga sejak saat itu eritropoietin digunakan secara luas sebagai pengobatan anemia pada pasien

dengan gagal ginjal, keganasan, infeksi kronis dan pada pasien dengan HIV. Sekarang, berkat teknologi rekombinan DNA, rekombinan EPO telah tersedia (Juul, 2002).

Gambar 2.2. Sejarah Eritropoietin



Sumber : Juul, 2002

Menggunakan teknologi rekombinan DNA, eritropoietin telah dihasilkan secara sintesis untuk perawatan untuk orang-orang dengan anemia tipe tertentu. Eritropoietin dapat digunakan untuk mengoreksi anemia dengan menstimulasi produksi sel darah merah di sumsum tulang pada kondisi-kondisi ini. Obatnya dikenal sebagai *epoetin alfa* (Epogen, Procrit). Obat ini dapat diberikan secara intravena atau subkutan (di bawah kulit). Eritropoietin komersial (Epogen) diproduksi pada sel CHO telah dipasarkan sejak tahun 1989 oleh AMGEN untuk obat anemia (Santoso, 2008).

Beberapa tahun terakhir ini, telah diupayakan perkembangan penemuan sitokin hematopoietik eritropoietin yang ternyata juga memiliki fungsi non-

hematopoietik pada otak dan berbagai organ lainnya. Eritropoietin dikenal sebagai agen neurotropik dan neuroprotektif pada cedera otak, namun terapi rekombinan eritropoietin (rEpo) ini waktu itu dianggap terbatas karena ukuran molekul eritropoietin terglykosilasi yang terlampau besar (30,4 kDa) yang tidak mampu untuk menembus sawar darah otak (Buemi *et al.*, 2000).

Pemahaman ini berubah setelah adanya hasil penelitian dengan pemberian rEpo dosis tinggi (5000 unit/Kg) pada tikus dengan berbagai macam cedera otak. Pada akhir penelitian didapatkan cedera otak berkurang hingga 50-70% (Brines *et al.*, 2000). Sejak saat itu banyak upaya dilakukan untuk lebih mengeksplorasi manfaat eritropoietin pada organ otak (Juul, 2002).

### 2.3.2 Mekanisme Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik.

Dampak pemberian eritropoietin pada sistem saraf pusat melalui empat mekanisme yaitu (Liu *et al.*, 2008) :

#### 1. Proses neurogenesis

Eritropoietin pada masa perkembangan embrio dan janin adalah sebagai *morphogen* yang mampu menginduksi neurogenesis pada periode perkembangan awal (Juul, 2002), di mana reseptor eritropoietin telah diidentifikasi pada germinal embrio selama neurogenesis, dan juga pada area subventrikular pada otak selama masa perkembangan selanjutnya. Pemberian eritropoietin secara signifikan akan meningkatkan neurogenesis dan merangsang migrasi sel *double-cortin positive* dari area subventrikular menuju jaringan yang iskemik, dan dapat meningkatkan level faktor

neurotropik otak sehingga dapat memperbaiki fungsi neurologis, juga dapat menjadi mediator diferensiasi saraf dopaminergik pada kondisi kekurangan oksigen. Selain itu pemberian eritropoietin dapat meregulasi migrasi dan regenerasi sel saraf selama masa pemulihan pasca cedera otak (Liu *et al.*, 2008).

## 2. Proses angiogenesis

Pemberian eritropoietin menyebabkan peningkatan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada jaringan iskemik, pelebaran pembuluh darah, peningkatan densitas pembuluh darah dan penambahan jumlah segmen kapiler, sehingga diharapkan dapat merestorasi kebutuhan asupan darah ke jaringan otak (Liu *et al.*, 2008)

## 3. Proteksi fungsi sel mitokondria

Pemberian eritropoietin dapat melindungi sel saraf melalui regulasinya terhadap membran dan permeabilitas sel mitokondria, pelepasan *cytochrome c-release*, ekspresi gen Bcl-2 dan produksi *reactive oxygen spesies* (ROS) (Liu *et al.*, 2008). Dalam kondisi anoksia dan terjadinya degenerasi sel saraf karena radikal bebas, eritropoietin melindungi potensial membran mitokondria. Eritropoietin dapat memperbaiki area hipokampus yang iskemik melalui peningkatan ekspresi gen Bcl-2. Hal ini menunjukkan eritropoietin mampu mencegah perkembangan kerusakan sel saraf. Selain itu, eritropoietin dapat mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan proses inflamasi pada iskemia otak sehingga dapat mengurangi jumlah sel saraf yang mati (Liu *et al.*, 2008).

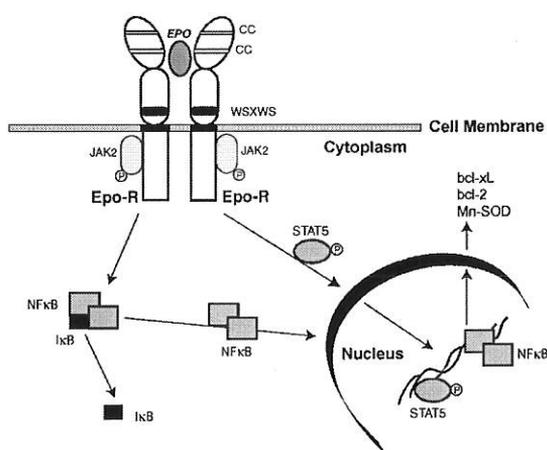
#### 4. Prekondisi hipoksik-iskemik

Prekondisi hipoksia ini menunjukkan mekanisme endogen di mana akan berupaya mentoleransi kerusakan yang lebih parah. Eritropoietin dapat menjadi mediator esensial dari prekondisi hipoksik-iskemik pada otak, hati dan organ lainnya. Adanya jalur sinyal dari *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* , eritropoietin akan diproduksi setelah terjadinya hipoksik-iskemik. Pada prekondisi hipoksik-iskemik tampak peningkatan kadar mRNA (*mesenger-Ribonucleatic acid*) eritropoietin. Pada pemeriksaan immunoassay eritropoietin pada satu jam setelah prekondisi hipoksik-iskemik terdeteksi adanya peningkatan eritropoietin hingga 48 jam kemudian bila dibandingkan dengan kontrol. Pada kultur sel saraf, protein kadar eritropoietin meningkat pada keadaan hipoksia. Sehingga pentingnya *pretreatment* dengan pemberian eritropoietin akan menginduksi efek neuroproteksi. Efek prakondisi ini berlangsung kira-kira tiga hari. Pemberian eritropoietin rekombinan akan membersihkan efek induksi toleransi karena prakondisi hipoksik-iskemik, sehingga terjadi netralisasi dari eritropoietin endogen dengan reseptor eritropoietin dan hal ini akan menginduksi eritropoietin dalam mencegah toksisitas glutamat (Liu *et al.*, 2008)

Saat eritropoietin (Epo) berikatan dengan reseptor eritropoietin (EpoR) terjadi dimerisasi reseptor, autofosforilasi dari enzim Janus-tirosin-kinase-2 (JAK-2) dan aktivasi reseptor (gambar 2.3). Rangkaian reaksi tersebut mengakibatkan fosforilasi beberapa jalur reaksi termasuk aktivasi enzim *Ras-*

*mitogen kinase* (Ras-MPAK), *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K), dan transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT-5). Inaktivasi reseptor dimediasi oleh SHP-1 dephosphorilasi. Sinyal jalur Epo pertama kali terdeteksi pada sel darah merah, dan ternyata hal yang sama terjadi juga pada sel neuron (Digicaylioglu, Lipton 2001; Juul, 2002).

Gambar 2.3 Jalur Eritropoietin Berikatan dengan Reseptor Spesifiknya di Sel Saraf.



Sumber : Juul, 2002

Digicaylioglu dan Lipton telah berhasil menunjukkan interaksi antara JAK-2- STAT-5 dan faktor nuklear-κB (NFκB) pada sistem transduksi sinyal neuron, sebagaimana diketahui sinyal rEpo memiliki kadar yang berbeda, kadar tinggi pada nukleus NFκB dan rendah pada sitoplasma NFκB, dan kondisi seperti ini yang diperlukan eritropoietin sebagai neuroproteksi (Digicaylioglu, Lipton, 2001). JAK-2 fosforilasi juga diperlukan untuk translokasi nukleus NFκB dan dengan Epo memediasi sistem neuroproteksi (Juul, 2002)

Dalam otak, eritropoietin dihasilkan terutama oleh sel glial. Eritropoietin yang terikat pada otak memiliki kadar glikosilasi yang lebih rendah dibandingkan dengan eritropoietin dalam sirkulasi (30,3 kDa pada otak dan 30,4 kDa pada sirkulasi) dengan fungsi spesifik sebagai *growth factor* neuron (Juul, 2002). Produksi eritropoietin meningkat pada beberapa kondisi, yaitu hipoksia (hal yang sama seperti pada ginjal), gangguan metabolisme spesifik yang menghasilkan *reactive oxygen spesies* (ROS), dan oleh *growth factor* seperti *insulin-like growth factor* (IGF-1) (Siren *et al.*, 2001).

Ekspresi eritropoietin pada kondisi hipoksia dikontrol oleh *hypoxia inducible factor* (HIF-1). Dalam otak, radikal oksigen juga dimediasi oleh peningkatan regulasi HIF-1 dan produksi eritropoietin. Ekspresi eritropoietin juga dapat distimulasi oleh kondisi dengan ATP yang rendah yang akan disertai dengan peningkatan sisa metabolik, sebagaimana yang terjadi selama fase reperfusi pada hipoksik-iskemik (Siren *et al.*, 2001).

Peningkatan regulasi eritropoietin pada otak tentunya berbeda dibandingkan dengan ginjal. Ekspresi Epo mRNA mencapai puncak setelah 2 jam setelah onset dari kondisi hipoksia yang terus menerus, lalu berkurang hingga 30% hingga batas maksimal selama 8 jam. Sedangkan pada otak, ekspresi mRNA akan mencapai puncak setelah 4 jam stimulasi hipoksia, dan akan tetap tinggi hingga 24 jam (Juul, 2002).

Ekspresi regulasi eritropoietin menurun oleh sel astrosit setelah terpapar sitokin inflamasi seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (Juul, 2002)

Dikatakan bahwa mekanisme neuroproteksi rekombinan Epo (rEpo) adalah melalui perlindungan selular dengan kombinasi antara mekanisme secara langsung maupun secara tidak langsung. Secara langsung adalah melalui penghambatan pelepasan glutamat yang akan memicu neurotoksisitas sel saraf (Juul, 2002). Secara tidak langsung melalui penghambatan produksi NO yang akan memicu kematian sel, reaksi inflamasi dan pencegahan proses apoptosis sel (Siren *et al.*, 2001).

Rekombinan eritropoietin juga mengurangi cedera oksidatif sel saraf melalui pengurangan kadar besi bebas. Dikatakan bahwa pada penelitian terhadap otak tikus dengan ensefalopati hipoksik-iskemik ditemukan peningkatan kadar besi setelah kurang lebih empat jam post cedera pada otak. Kadar besi meningkat lebih dari 24 jam pertama pada area otak yang mengalami cedera iskemik. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan otak juga dapat dipicu oleh meningkatnya kadar besi bebas yang akan menyebabkan peningkatan stress oksidatif pada otak neonatus (Juul, 2002)

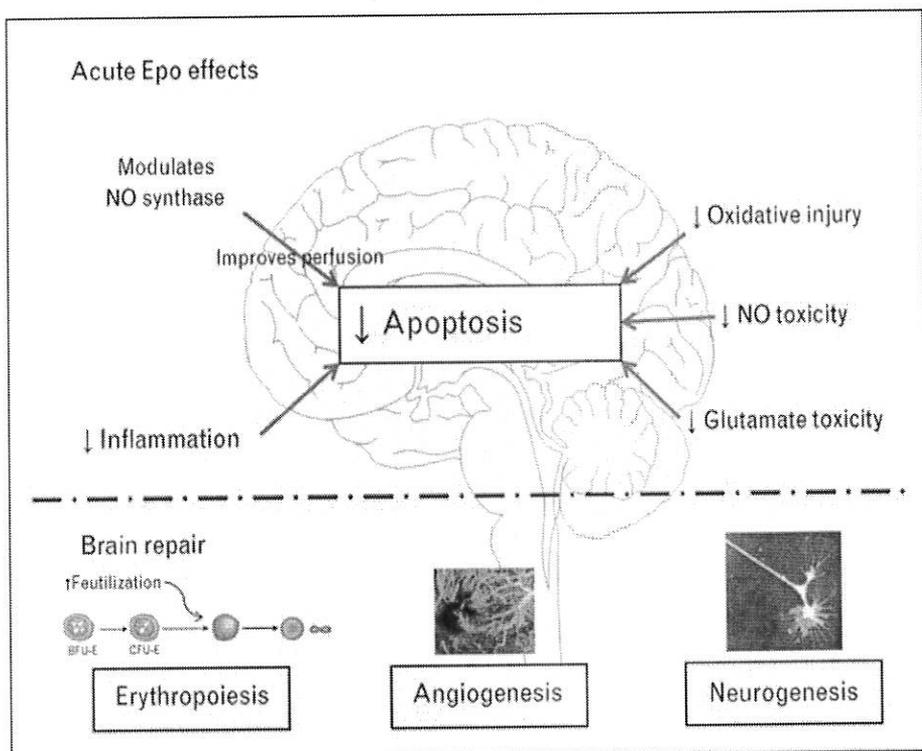
Rekombinan eritropoietin juga diperkirakan mampu menstimulasi angiogenesis pada otak sehingga memberikan perlindungan yang lebih lama yakni dengan meningkatkan kadar oksigen yang dihantarkan ke jaringan hipoksik (Juul, 2002).

Pemberian EPO memiliki sisi positif terhadap integritas otak melalui peningkatan kadar Hb sehingga meningkatkan kapasitas oksigen darah dari pasien dengan anemia khususnya ke otak sehingga dapat memperbaiki

gangguan psikomotor, meningkatkan kapasitas memori dan menormalkan fungsi-fungsi neuroendokrin (Ronald, McPherson, Juul, 2010)

Dapat disimpulkan bahwa pemberian eritropoietin selain berperan dalam perkembangan sel-sel saraf yaitu melalui peranannya sebagai faktor neurotropik, EPO juga memiliki sifat neuroproteksi yaitu melalui : antagonis efek sitotoksik glutamat, meningkatkan ekspresi enzim pelindung pada keadaan stress oksidatif , menurunkan jumlah radikal bebas yang disebabkan oleh NO (*nitricoxide*), membantu proses neurotransmisi, meningkatkan *neoangiogenesis* (pembentukan pembuluh darah baru) dan menginduksi neuroglobin (pengikat oksigen untuk jaringan saraf).

Gambar 2.4 Mekanisme Neuroproteksi Eritropoietin



Sumber : Ronald , McPherson, Juul, 2010

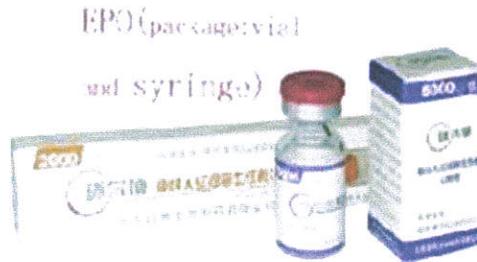
### 2.3.3 Metode Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik.

Pemberian eritropoietin sebaiknya diberikan paling lambat 72 jam setelah lahir (Strunk, Hartel, Schultz., 2004). Namun, dosis yang diberikan beragam dalam beberapa penelitian. Metode terapi eritropoietin pada bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik dibagi menjadi dua berdasarkan umur bayi :

#### 1. Pada bayi preterm

Baik pada tindakan preventif dan pengobatan, keduanya memungkinkan untuk diberikan eritropoietin. Misalnya, untuk bayi dengan berat bayi lahir rendah (<1000 gram) dapat diberikan terapi profilaksis karena memiliki risiko tinggi berbagai macam penyakit. Sedangkan pada pengobatan ditujukan setelah adanya gangguan neurologis. Regimen pengobatan pada kasus anemia karena prematuritas antara 70-5000 U/kg/minggu (35-750 U/Kg/ dosis) dengan durasi pengobatan dari dua minggu hingga beberapa bulan (Ronald, McPherson, Juul, 2010). Dosis tersebut dikatakan masih terlalu rendah untuk neonatus, karena neonatus memiliki volume distribusi dan *rapid clearance* yang lebih tinggi daripada orang dewasa. Pada suatu percobaan menggunakan mencit dengan dosis tinggi (antara 1000-5000 U/Kg) terbukti masih aman dan mampu penetrasi pada sawar darah otak (Juul, 2006 ; McPherson, Demers, Juul, 2007).

Gambar 2.5 Contoh Rekombinan Eritropoietin



Sumber : <http://www.medscape.com>

Terdapat dua penelitian yang membandingkan keamanan dan efikasi dari penggunaan dosis tinggi eritropoietin pada bayi preterm.

Tabel 2.2 Perbandingan penggunaan eritropoietin dosis tinggi pada bayi preterm

	Fauchere <i>et al.</i>	Juul <i>et al.</i>
Umur (minggu)	24-0/7 to 32-6/7	23-0/7 to 28-6/7
Berat badan rata-rata $\pm$ SD (g)	1112 $\pm$ 347	745 $\pm$ 136
Diberikan Epo (n)	30	30
Kontrol (n)	15	30
Waktu pemberian (jam)	<3	<24
Obat	Epoetin beta	Epoetin alpha
Dosis (U/kg)	3000	500,1000,2500
Rute pemberian	intravenous	intravenous
Jumlah dosis	3	3
Dosis interval (jam)	3, 12-18, 36-42	<24 h, then q24x2

Sumber : Ronald J, McPherson, Juul S, 2010

Faucher *et al.* melakukan penelitian pada bayi baru lahir dengan usia kehamilan 24-32 minggu dan berat badan < 1500 gram diberikan EPO

dengan dosis 3000 U/kg x 3 intravena (iv). Dengan *outcome* primer tetap dapat hidup tanpa adanya komplikasi seperti perdarahan intraventrikular (*Intraventricular Haemorrhage-IVH*), leukomalasia periventrikular (*Periventricular Leucomalacia - PVL*) dan retinopati akibat prematuritas (*retinopathy of prematurity- ROP*). Pada penelitian ini juga diberikan EPO pada 30 bayi dengan IVH berat dan gagal nafas. Kematian yang terjadi pada penelitian ini pada bayi dengan usia kehamilan < 26 minggu. Risiko komplikasi yang terjadi adalah ROP, IVH, sepsis, enterokolitis nekrotikan dan penyakit paru (Ronald, McPherson, Juul, 2010)

Penelitian yang dilakukan oleh Juul *et al.* mengevaluasi keamanan dan farmakokinetik eritropoietin yang diberikan pada bayi baru lahir dengan usia kehamilan 23-28 minggu dan berat badan lahir <1000 gram. Pada penelitian ini pemberian EPO terbagi menjadi tiga dosis (500, 1000 dan 2500 U/Kg x 3 intravena). Dikatakan tidak ada kaitan antara pemberian EPO dengan komplikasi yang terjadi. Konsentrasi EPO dalam plasma dihitung 30 menit setelah injeksi EPO adalah 5973, 12.291, dan 34.197 setelah injeksi masing-masing 500, 1000, dan 2500 U/Kg. Konsentrasi EPO pada plasma cepat menurun setelah injeksi intravena, sehingga pemberian lebih sering diperlukan (Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Walaupun kedua desain penelitian tersebut berbeda, namun keduanya sepakat bahwa pemberian EPO dosis tinggi mempunyai tingkat keamanan yang baik. Pada kedua penelitian 60 bayi preterm yang mendapatkan injeksi EPO dosis tinggi dilaporkan tidak adanya komplikasi dan tidak

adanya dampak berbahaya pada tekanan darah atau kelainan hematologi lainnya. Adapun fungsi ginjal, hati dan hati tidak ada pengaruh yang signifikan (Ronald, McPherson, Juul, 2010).

## 2. Pada bayi aterm

Penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.* di Zheng Zhou China tahun 2009 di mana pemberian EPO terhadap bayi aterm dengan ensefalopati hipoksik iskemik sedang-berat. Pemberian EPO dengan dosis 300 U/Kg atau 500 U/Kg diberikan setiap hari hingga dua minggu, di mana pemberian EPO pertama pada usia bayi 48 jam. Kemudian dilakukan evaluasi neurologis pada hari ke 7, 14, dan 28 dengan menggunakan *Thompson Neurologic Assessment* didapatkan pengurangan disabilitas untuk ensefalopati hipoksik iskemik derajat ringan, dan mengurangi insiden palsy serebral pada usia 18 bulan. Kematian atau disabilitas pada usia 18 bulan terjadi pada 43,8% dari kontrol dibandingkan dengan 24,6% pada bayi aterm yang diberikan EPO. Tidak tampak perbedaan signifikan pada pemberian EPO terkait dosis dan efek samping. Eritropoietin terbukti efektif pada bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik derajat sedang, dan tidak tampak perbaikan pada bayi dengan ensefalopati hipoksik iskemik derajat berat (Zhu *et al.*, 2009).

Penelitian He *et al.* di China tahun 2008 terhadap penggunaan EPO dengan dosis rendah (500 U/kg) menunjukkan konsentrasi eritropoietin dalam cairan serebrospinal akan meningkat dalam tiga jam sekitar 14-44

mU/ml. Peningkatan konsentrasi EPO dalam cairan serebrospinal menunjukkan kemampuannya masih dapat menembus sawar darah otak. Hal ini diperkirakan bahwa kondisi hipoksik-iskemik akan menyebabkan sawar darah otak menjadi lebih mudah untuk dipenetrasi oleh sejumlah dosis EPO, atau faktor-faktor lainnya, bila dibandingkan otak dalam keadaan baik (Ronald, McPherson, Juul, 2010).

#### 2.3.4 Pemanfaatan Terapi Eritropoietin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru

Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik Berdasarkan Bukti Empiris.

Penelitian oleh Zhu *et al* di Zheng Zhou China tahun 2009 dilakukan pemberian EPO pada 167 bayi aterm dengan ensefalopati hipoksik-iskemik derajat sedang-berat. Rekombinan Epo yang diberikan dengan dosis 300 U/Kg dan 500 U/kg. Pemberian dilakukan setiap hari selama dua minggu, pemberian dimulai saat umur bayi < 48 jam setelah lahir. Di akhir penelitian (saat usia bayi 18 bulan) didapatkan 153 bayi, 9 bayi dinyatakan *drop out* selama penelitian, 5 pasien lainnya tidak dapat dimonitor perkembangannya. Kematian pada 35 (43,8%) dari 80 bayi kelompok kontrol dan 18 bayi (24,6%) dari 73 bayi pada kelompok yang mendapatkan EPO. Pada dua dosis pemberian EPO tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada hasil penelitian. Masih dalam penelitian ini juga diungkapkan bahwa pemberian EPO dinilai lebih efektif pada bayi dengan ensefalopati hipoksik iskemik derajat sedang. Tidak dilaporkan adanya efek samping yang tampak selama penelitian ini (Zhu *et al.*, 2009)

Pemberian EPO dapat meningkatkan fungsi kognitif. Hal ini tampak pada penelitian terhadap pemberian EPO pada bayi preterm dengan dosis pemberian EPO 250 U/kg intravena sebanyak tiga kali pemberian tiap minggu selama empat minggu. Penelitian dilakukan terhadap 44 bayi preterm yang dibagi menjadi dua group : kelompok yang menerima eritropoietin dan tidak mendapatkan eritropoietin (kontrol). Evaluasi menggunakan *Neonatal Behavioral Neurological Assessment* (NBNA) didapatkan pada bayi yang mendapatkan EPO pada usia 6 dan 12 bulan selain memiliki skor NBNA yang lebih tinggi juga memiliki keunggulan pada kemampuan motorik kasar dan halus serta dalam kemampuan berbahasa (He *et al.*, 2008)

Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Bierer *et al* di Arizona tahun 2006 terhadap perkembangan neurologis pada pemberian EPO terhadap bayi preterm dengan berat badan lahir kurang dari 1250 gram. Pada bayi yang mendapatkan EPO mulai dari umur 4 hari hingga umur 35 minggu, tampak perkembangan *Mental Development Index* (MDI) pada bayi dengan berat lahir kurang dari 1000 gram pada usia 18-22 bulan dengan konsentrasi Epo serum lebih dari 500 mU/ml (Bierer *et al.*, 2006).

Analisis retrospektif yang dilakukan oleh Brown *et al* di Colorado tahun 2009 terhadap data dari bayi baru lahir dengan berat badan lahir kurang dari 1500 gram yang mendapatkan EPO 250 – 400 mU/kg/dosis, pada analisis tersebut Epo diberikan sebanyak tiga kali perminggu selama 6 minggu sebagai preventif terhadap anemia prematuritas. Didapatkan skor MDI yang

lebih tinggi pada median umur 25 bulan yang berkorelasi dengan kadar pemberian Epo (Brown *et al.*, 2009).

Pada penelitian kohort yang dilakukan Brown *et al* di Colorado tahun 2009 terhadap 82 bayi dengan berat badan lahir <1500 gram dan umur kehamilan  $\leq$  30 minggu dilakukan evaluasi hubungan antara pemberian eritropoietin dengan kejadian retinopati prematuritas. Juga dievaluasi hubungan dosis pemberian Epo menggunakan skala Bayley untuk perkembangan bayi dengan *Psychomotor Developmental Index* (PDI) dan *Mental Developmental Index* (MDI). Median umur bayi saat dilakukan evaluasi adalah 25 bulan. Median dosis kumulatif EPO 3750 U/kg. Skor PDI lebih tinggi pada bayi yang melakukan transfusi lebih sedikit, berat badan yang lebih tinggi, nilai apgar skor yang lebih tinggi dan mendapatkan ASI. Adapun skor MDI yang lebih tinggi didapatkan pada bayi perempuan, bayi yang mendapatkan steroid, mendapatkan ASI, dan dosis EPO yang lebih tinggi selama 6 minggu pertama (Brown *et al.*, 2009).

Pada suatu penelitian dilakukan analisis data skor neurologis dan konsentrasi eritropoietin serum menunjukkan bahwa terjadi peningkatan keduanya pada bayi yang mendapatkan EPO dalam sekurangnya 5 jam setelah onset gejala, dan juga tampak pengurangan ukuran infark pada pemeriksaan MRI (Siren *et al.*, 2001)

### 2.3.5 Efek Samping Terapi Eritropoietin (EPO).

Walaupun berbagai penelitian terhadap hewan percobaan dan manusia menunjukkan bahwa terapi eritropoietin ini aman, tetapi sebagaimana obat pada umumnya, diduga adanya efek samping yang tidak diinginkan. Pemberian EPO pernah dilaporkan dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan nyeri kepala (terkait dengan adanya hipertensi) pada pasien gagal ginjal (dewasa), hal ini terjadi karena peningkatan kadar hemoglobin (Liu *et al.*, 2008).

Pada penelitian lain dilaporkan penggunaan eritropoietin pada sejumlah atlet sebagai peningkat stamina yang berakhir dengan kematian. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar hemoglobin pada individu yang sehat memiliki konsekuensi yang membahayakan (Liu *et al.*, 2008).

Berbagai efek samping pemberian EPO yang dilaporkan pada orang dewasa seperti hipertensi, kejang, miokard infark, emboli paru, polisitemia, *clotting* dan bahkan kematian, namun berbagai efek samping tersebut tidak pernah dilaporkan terjadi pada kasus pemberian eritropoietin terhadap bayi (Liu *et al.*, 2008; Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Neuropenia pernah dilaporkan pada bayi preterm yang mendapatkan EPO. Namun pada penelitian selanjutnya didapatkan bahwa hal tersebut (neuropenia) dapat ditanggulangi dengan pemberian EPO sesuai dengan dosis (Aher, Ohlsson, 2006).

Pada berbagai penelitian menunjukkan pemberian EPO dosis tinggi yang ditujukan sebagai neuroproteksi tidak dilaporkan adanya komplikasi (Fauchere *et al.*, 2008 ; Juul, 2006; Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Pemberian EPO diduga dapat meningkatkan kejadian atau keparahan *retinopathy of prematurity* (ROP). Dalam penelitian yang mengevaluasi ROP ini didapatkan bahwa pemberian EPO yang terlambat dapat mengeksaserbasi ROP, namun pada pemberian EPO sedini mungkin justru dapat mengurangi kejadian ROP (Ronald, McPherson, Juul, 2010).

### **BAB III**

## **PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK DITINJAU DARI SUDUT PANDANG ISLAM**

### **3.1 Ensefalopati Hipoksik Iskemik Pada Bayi Baru Lahir Menurut Islam**

Ensefalopati hipoksik iskemik adalah suatu sindroma yang ditandai adanya kelainan klinis dan laboratorium yang timbul karena adanya cedera pada otak yang akut yang disebabkan oleh asfiksia (Stoll, Kliegman, 2004). Sedangkan asfiksia itu sendiri merupakan kegagalan bernafas secara spontan dan teratur segera setelah lahir (WHO, 1999).

Berbagai penelitian dan upaya penanganan telah dilakukan untuk mengurangi tingkat keparahan dari cedera otak karena ensefalopati hipoksik iskemik. Hal ini dilakukan agar dapat menjaga perkembangan otak sekaligus menjaga perkembangan anak selanjutnya. Sebagaimana kita ketahui perkembangan otak anak telah dimulai sejak dalam kandungan ibu. Kemudian, berkembang hingga lahir dan terus berkembang pesat. Di mana satu sel otak mampu membuat 15.000 hubungan dengan sel otak yang lain. Hubungan yang sangat rumit inilah yang membentuk jaringan antar sel-sel otak (Yurisaldi, 2010). Maka kerusakan otak pada anak akan berdampak pada gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak selanjutnya. Sejalan dengan upaya penanganan ini, syariat islam menekankan agar manusia menjaga kesehatan dan menghindari penyebab dari suatu penyakit (Zuhroni, 2010).

Kesehatan adalah sebagian di antara nikmat Allah yang banyak dilupakan oleh manusia. Dan tidaklah seseorang merasakan arti penting nikmat sehat kecuali setelah jatuh sakit. Kesehatan adalah nikmat yang sangat agung dari Allah Ta'ala di antara sekian banyak nikmat, sebagaimana Rasulullah *shallallahu alaihi wa sallam* (SAW) bersabda : "Ada dua nikmat yang seringkali memperdaya kebanyakan manusia, yaitu nikmat kesehatan dan nikmat kelapangan waktu" (HR. Bukhari).

Kewajiban kita sebagai seorang hamba adalah bersyukur kepada-Nya Firman Allah Ta'ala yang artinya : "Karena itu, ingatlah kamu kepada-Ku niscaya Aku ingat (pula) kepadamu, dan bersyukurlah kepada-Ku, dan janganlah kamu mengingkari (nikmat)-Ku" (QS Al Baqarah: 152).

Manusia yang sehat tidak hanya sehat jasmani, tetapi juga sehat rohani. Sehingga tubuh sehat dan ideal dari segi kesehatan meliputi aspek fisik, mental dan sosial dan tidak hanya bebas dari penyakit, sebagaimana WHO mendefinisikan sehat sebagai berikut : "*Health is a state of complete physical, mental and social being, not merely the absence of disease or infirmity* (WHO, 1950). Namun pada tahun 1984, WHO menyempurnakan definisi tersebut dengan menambahkan satu unsur lagi, yaitu sehat spiritual atau agama sehingga menjadi sehat *bio-psiko-sosial-spiritual*. Menurut pendapat lain, seseorang dikatakan sehat apabila memiliki tubuh jasmani yang tidak berpenyakit, mental dan sosial yang baik, serta memiliki iman atau spiritual yang baik dan benar. Sedangkan jiwa yang sehat adalah seseorang yang mempunyai iman yang benar dan kuat, berakhlak mulia (*akhlak al-*

*karimah*) dan senantiasa menjauhi segala bentuk perbuatan yang tercela (Zuhroni, Riani, Nasruddin, 2003; Azrul Azwar, 2004).

Tak selamanya seseorang akan sehat, segala sesuatu yang melampaui batas keseimbangan akan menyebabkan terganggunya fisik, mental dan bahkan kesempurnaan amal seseorang. Maka sakit adalah gangguan fisik, mental, sosial serta adanya penyakit atau cacat pada seseorang. Sakit disebutkan dalam al-qur'an dengan kata *al-maradh*. Berbagai penyakit disinggung dalam al-Qur'an seperti *al-Akmaha* (buta), *al-Abrasha* (sopak), dan *al-A'raj* (pincang). Dalam Islam, penyakit dibagi atas penyakit jasmani atau fisik, jiwa, sosial dan akidah (Zuhroni, Riani, Nasruddin, 2003).

Rasulullah menganjurkan kepada umatnya agar menjaga kesehatan mereka dan mencegah hal-hal yang bisa menimbulkan penyakit pada badan dan ruh. Beliau melarang setiap hal yang dapat membahayakan juga agar menghindari *mudharat* sebelum terjadi. Inilah yang kita kenal dengan *tibbun nabawi al-wiqa'i* (tindakan Nabi yang bersifat preventif), yang terdapat dalam Sunnah dan dianjurkan oleh Al-Qur'an. Adapun kaidah-kaidah menjaga kesehatan yang dijelaskan Al-Qur'an dan Al-Hadits dibagi menjadi tiga yaitu (Nashr, 2004):

### **1. Menjaga kesehatan**

Allah SWT mengisyaratkan dalam firmanNya:

أَيَّامًا مَّعْدُودَاتٍ ۚ فَمَن كَانَ مِنكُم مَّرِيضًا أَوْ عَلَىٰ سَفَرٍ فَعِدَّةٌ مِّنْ أَيَّامٍ أُخَرَ ۗ وَعَلَىٰ الَّذِينَ يُطِيقُونَهُ فِدْيَةٌ طَعَامُ مِسْكِينٍ ۚ فَمَن تَطَوَّعَ خَيْرًا فَهُوَ خَيْرٌ لَّهُ ۗ وَأَن تَصُومُوا خَيْرٌ لَّكُمْ إِن كُنتُمْ تَعْلَمُونَ ﴿١٨٤﴾

Artinya : ”(yaitu) dalam beberapa hari tertentu. Maka barang siapa diantara kamu ada yang sakit atau dalam perjalanan (lalu ia berbuka), maka (wajiblah baginya berpuasa) sebanyak hari yang ditinggalkan itu pada hari-hari yang lain. Dan wajib bagi orang-orang yang berat menjalankannya (jika mereka tidak berpuasa) membayar fidyah, (yaitu) memberi makan seorang miskin. Barang siapa dengan kerelaan hati mengerjakan kebajikan, maka itulah yang lebih baik baginya. Dan berpuasa lebih baik bagimu jika kamu mengetahui” (QS. Al-Baqarah (2): 184).

Dalam ayat ini, Allah SWT membolehkan berbuka bagi orang yang sakit, karena alasan sakitnya. Bagi orang yang bersafar karena berkumpulnya kesusahan-kesusahan yang akan menyebabkan lemahnya badan maka Allah membolehkan bagi mereka untuk berbuka, untuk memelihara kekuatan mereka dari hal-hal yang bisa melemahkannya” (Al-Jauziyah, 2004).

## 2. Menjaga diri dari hal-hal yang membahayakan

Kaidah ini diisyaratkan Allah SWT dalam firmanNya:

وَإِن كُنتُمْ مَّرْضَىٰ أَوْ عَلَىٰ سَفَرٍ أَوْ جَاءَ أَحَدٌ مِّنْكُم مِّنَ اللَّغَائِطِ أَوْ لَمَسْتُمُ النِّسَاءَ فَلَمْ تَجِدُوا مَاءً فَتَيَمَّمُوا صَعِيدًا طَيِّبًا

Artinya : “Dan jika kamu sakit atau dalam perjalanan kembali dari tempat buang air (kakus) atau menyentuh perempuan, lalu kamu tidak memperoleh air, maka bertayamumlah dengan tanah yang baik (bersih)” (QS. Al-Maidah (5): 6).

Dalam ayat ini Allah membolehkan orang yang sakit untuk menggunakan debu yang suci dan tidak menggunakan air demi menjaga badan dari hal-hal yang bisa membahayakan. Dalam ayat ini juga terdapat peringatan untuk menjaga diri dari setiap hal yang membahayakan, baik dari dalam maupun luar tubuh (Nashr, 2004).

### 3. Menyingkirkan zat-zat yang merusak

Sebagaimana yang diisyaratkan oleh Allah dalam firmanNya:

فَمَنْ كَانَ مِنْكُمْ مَّرِيضًا أَوْ بِهِ أَذًى مِنْ رَأْسِهِ فَفِدْيَةٌ مِنْ صِيَامٍ

Artinya :*“Jika ada di antaramu yang sakit atau ada gangguan di kepalanya (lalu ia bercukur), maka wajiblah atasnya berfid-yah, yaitu:berpuasa”* (QS. Al-Baqarah (2) : 196).

Dalam ayat ini Allah SWT membolehkan orang yang sakit atau yang ada gangguan di kepalanya, seperti: kutu, rasa gatal, atau yang lainnya untuk memotong rambut. Hal ini bertujuan untuk menyingkirkan zat-zat yang menyebabkan penyakit di kepalanya (Nashr, 2004).

Sudah menjadi kesepakatan ulama bahwa menjaga kesehatan lebih baik daripada mengobati, untuk itu perlu upaya sejak dini agar seseorang tetap sehat. Dalam menjaga kesehatan dapat dilakukan dua tindakan yaitu tindakan pencegahan atau preventif dan perlindungan kesehatan tubuh. Tindakan pencegahan sendiri ada dua jenis yaitu pencegahan dari hal-hal yang dapat menimbulkan sakit dan pencegahan dari sesuatu yang dapat memperparah penyakit yang sudah ada. Cara pertama disebut pencegahan primer yaitu mencegah timbulnya penyakit pada orang yang

sehat. Cara yang kedua adalah pencegahan bagi orang yang sakit agar penyakitnya tidak bertambah parah (Al-Jauziyah, 2004). Dasar dari amalan ini adalah firman Allah SWT :

مَا يُرِيدُ اللَّهُ لِيَجْعَلَ عَلَيْكُمْ مِنْ حَرَجٍ وَلَٰكِنْ يُرِيدُ لِيُطَهِّرَكُمْ وَلِيُتِمَّ نِعْمَتَهُ عَلَيْكُمْ لَعَلَّكُمْ تَشْكُرُونَ ﴿٦﴾

Artinya: “Allah tidak hendak menyulitkan kamu, tetapi Dia hendak membersihkan kamu dan menyempurnakan nikmat-Nya bagimu, supaya kamu bersyukur” (Q.S Al-Maidah (5) : 6).

Upaya pencegahan yang dijelaskan dalam *Thibb Nabawi* yaitu mencegah individu atau masyarakat agar jangan tertimpa penyakit. Hal ini dilakukan dengan memperhatikan kesehatan lingkungan, membasmi atau menghindari berbagai penyakit menular dan memberikan pengetahuan tentang kesehatan kepada masyarakat. (Nashr, 2004; Zuhroni,2010).

Berbagai mekanisme yang terjadi pada cedera otak karena ensefalopati hipoksik iskemik pada bayi karena kekurangan asupan oksigen (hipoksia), sehingga menimbulkan berbagai reaksi yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel otak (iskemi). Dalam prosesnya terjadi kerusakan sel saraf, ketidakseimbangan sistem neurotransmitter hingga terjadi kematian sel saraf (apoptosis) (Juul, 2002). Proses ini berlangsung dalam beberapa jam, sehingga masih memungkinkan untuk melakukan intervensi medis. Karena sulitnya menentukan mulai terjadinya penyakit ini, maka intervensi harus segera dilakukan sedini mungkin sesuai dengan ajaran islam yang

mengajarkan bahwa tindakan preventif atau pencegahan jelas lebih diharapkan. (Strunk, Hartel, Schultz, 2004 ; Zuhroni 2010).

Satu hal yang dapat memotivasi kita untuk terus berusaha mencari kesembuhan adalah jaminan dari Allah *Ta'ala* bahwa seluruh jenis penyakit yang menimpa seorang hamba pasti ada obatnya. Rasulullah *shallallahu alaihi wa sallam* bersabda, "*Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan akan menurunkan pula obat untuk penyakit tersebut*" (HR. Bukhari). Hadits ini menunjukkan bahwa seluruh jenis penyakit, memiliki obat yang dapat digunakan untuk mencegah, menyembuhkan, atau untuk meringankan penyakit tersebut.

Seiring dengan kemajuan ilmu kedokteran dan tingginya angka kematian bayi karena gagal pernafasan (asfiksia) yang memicu kejadian ensefalopati hipoksik iskemik, maka diperlukan suatu metode penatalaksanaan yang terbukti aman dalam penggunaan dan efektif dalam pengobatan agar dapat mencegah cedera otak lebih lanjut dan gangguan perkembangan saraf yang permanen (Strunk, Hartel, Schultz, 2004). Pemberian eritropoietin (EPO) pada bayi dengan ensefalopati hipoksik iskemik dengan dosis tergantung umur dan berat badan lahir bayi, baik secara intravena atau subkutan diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan ensefalopati hipoksik iskemik pada bayi (Ronald, McPherson, Juul, 2010)

Eritropoietin yang diberikan dalam terapi ini berupa protein rekombinan, umumnya diproduksi menggunakan sel mamalia karena beberapa alasan seperti proses pasca-translasi dan bebas toksin. Secara komersial, produksi

eritropoietin biasanya dilakukan pada sel ovarium mencit/tikus (*Chinese Hamster Ovary* - CHO) (Fuad *et al.*, 2008)

Walaupun protein CHO ini memiliki keterbatasan seperti biaya produksi yang tinggi dan rendemen produksi yang rendah, namun sel inang alternatif seperti ragi (*yeast – Pichia pastoris*), *Barley Stripe Mosaic Virus* (BSMV) masih dalam proses penelitian jadi belum dapat digunakan secara umum (Fuad *et al.*, 2008 ; Santoso, 2008).

### 3.2 Hukum Penggunaan Terapi Erythropoetin (EPO) Untuk Melindungi Bayi Baru Lahir Dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik

Eritropoietin yang diberikan dalam terapi hipoksik iskemik ensefalopati berupa protein rekombinan, umumnya diproduksi menggunakan sel mamalia, yaitu menggunakan sel ovarium mencit/tikus (*Chinese Hamster Ovary* - CHO) (Fuad *et al.*, 2008). Dalam sebuah Hadits, Rasulullah Shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda :

عَنْ عَائِشَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهَا عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ خَمْسٌ  
فَوَاسِقٌ يُقْتَلْنَ فِي الْحَرَمِ الْفَأْرَةُ وَالْعَقْرَبُ وَالْحَدْيَا وَالْغُرَابُ وَالْكَلْبُ الْعَقُورُ

Artinya : “*Dari Aisyah Radhiyallahu 'anha Rasulullah bersabda: “Lima binatang jahat yang boleh dibunuh, baik di tanah haram atau di luarnya: tikus, kalajengking, burung buas, gagak, dan anjing hitam”.* [HR.Bukhari No;3136]

Karena semua hewan yang diperintahkan untuk dibunuh tanpa melalui proses penyembelihan adalah haram dimakan, karena seandainya hewan-hewan tersebut halal untuk dimakan maka tentunya Nabi tidak akan

mengizinkan untuk membunuhnya kecuali lewat proses penyembelihan yang syarak. Karena binatang-binatang tersebut sering mengganggu dan membahayakan manusia, maka dianjurkan untuk dibunuh, sebagai isyarat atas larangan untuk memakannya (Asyraf, 2002).

Tidak boleh pula seseorang berobat dengan menggunakan sesuatu yang haram, meskipun tidak sampai derajat syirik. Rasulullah SAW bersabda, *"Sesungguhnya Allah menciptakan penyakit dan obatnya. Maka berobatlah, dan jangan berobat dengan sesuatu yang haram"* (HR. Thabrani. Dinilai *hasan* oleh Syaikh Albani dalam *Silsilah Ash-Shahihah* no. 1633). Rasulullah SAW juga bersabda, *"Sesungguhnya Allah tidak menjadikan kesembuhan kalian dalam sesuatu yang diharamkan-Nya"* (HR. Bukhari). Hadits-hadits ini beserta dalil yang lain semuanya tegas melarang berobat dengan sesuatu yang haram (Hakim, 2011).

Semua binatang yang diharamkan sebagaimana tersebut di atas, adalah berlaku ketika dalam keadaan normal. Adapun ketika dalam keadaan darurat, maka hukumnya tersendiri, yaitu Halal. Firman Allah:

وَقَدْ فَصَّلَ لَكُمْ مَا حَرَّمَ عَلَيْكُمْ إِلَّا مَا اضْطُرُّرْتُمْ إِلَيْهِ

Artinya : *"Allah telah menerangkan kepadamu apa-apa yang Ia telah haramkan atas kamu, kecuali kamu dalam keadaan terpaksa."*  
(QS.al-An'am (6): 119)

Dan di ayat lain, setelah Allah menyebut tentang haramnya bangkai, darah, daging babi, dan binatang yang disembelih disebut nama selain-Nya kemudian diikutinya dengan mengatakan:

فَمَنْ أَضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٧٣﴾

Artinya : “Barangsiapa dalam Keadaan terpaksa (memakannya) sedang Dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, Maka tidak ada dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang” (QS. al-Baqarah (2): 173).

Keadaan darurat yang disepakati oleh sebagian besar ulama yaitu darurat dalam masalah makanan, untuk mencegah kelaparan. Batasan darurat tersebut adalah jika berjalan sehari-semalam, dan dia tidak mendapatkan makanan kecuali barang-barang yang diharamkan itu. Saat itu dia boleh makan sekedarnya sesuai dengan dorongan darurat itu dan guna menjaga dari bahaya. Imam Malik memberikan suatu pembatas, yaitu sekedar kenyang, dan boleh menyimpannya sehingga mendapat makanan yang lain. Ahli fiqih yang lain berpendapat: dia tidak boleh makan, melainkan sekedar dapat mempertahankan sisa hidupnya (Qardhawi, 1993)

Daruratnya berobat, yaitu ketergantungan sembuhnya suatu penyakit pada memakan sesuatu dari barang-barang yang diharamkan itu. Dalam hal ini para ulama fiqih berbeda pendapat. Di antara mereka ada yang berpendapat, berobat itu tidak dianggap sebagai darurat yang sangat memaksa seperti halnya makan. Pendapat ini didasarkan pada sebuah hadis Nabi yang mengatakan:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَجْعَلْ شِفَاءَكُمْ فِيمَا حُرِّمَ عَلَيْكُمْ

Artinya : “Allah tidak menjadikan penawar bagi kamu sesuatu yang sudah diharamkan atas kamu”. (Riwayat Bukhari).

Sementara mereka ada juga yang menganggap keadaan seperti itu sebagai keadaan darurat, sehingga dianggapnya berobat itu seperti makan, dengan alasan bahwa kedua-duanya itu sebagai suatu keharusan kelangsungan hidup. Dalil yang dipakai oleh golongan yang membolehkan makan haram karena berobat yang sangat memaksakan itu, ialah hadis Nabi yang sehubungan dengan perkenan beliau untuk memakai sutera kepada Abdur-Rahman bin Auf dan az-Zubair bin Awwam yang justru karena penyakit yang diderita oleh kedua orang tersebut, padahal memakai sutera pada dasarnya adalah terlarang dan diancam (Qardhawi, 1993).

Dalam batasan umum, syariat Islam menuntut umatnya agar segala bentuk penyakit diobati, sebagaimana tercantum dalam perintah berobat. Bidang pengobatan termasuk persoalan *dharuri*, jika tidak persoalan dilakukan akan membawa akibat buruk pada fisik, hal itu termasuk yang dikecam dalam al-Quran :

وَلَا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا

Artinya : “..dan janganlah kamu membunuh dirimu; sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu.” (QS. al-Nisa (4) : 29).

Anjuran berobat jika sakit banyak dijumpai dalam berbagai hadits Nabi. Batasan kebolehan berobat menurut syarak adalah menggunakan yang mubah, tidak dengan yang dapat membahayakan diri, tercakup dalam ayat di atas dan dalam ayat-ayat serta dalam sejumlah Hadits. Demikian juga larangan menggunakan bahan yang diharamkan. Semua benda yang diharamkan syarak, sekalipun tidak najis atau seluruh yang dianggap najis oleh syarak tidak boleh dijadikan obat (Zuhroni, 2008).

Di samping menggunakan kata *al-Muharram*, dalam sejumlah hadits digunakan kata *al-Khabits* atau bentuk jamaknya *al-Khubuts*. Ulama berbeda pendapat dalam memahami maksud *al-Khubuts* di sini. Waki' menyatakan yang dimaksud adalah racun. Sedangkan menurut Ibnu al-'Arabi, kosa kata Arab *al-Khubuts* berarti sesuatu yang dibenci, jika dikaitkan dengan ucapan maka maksudnya adalah menghardik atau menghina, jika dikaitkan dengan keyakinan keagamaan maka berarti kekufuran, jika dikaitkan dengan dengan makanan maka menjadi makanan yang haram, dan jika dengan minuman adalah yang membahayakan. Menurut Al-Jauziyah, yang diharamkan di sini meliputi apa saja yang diharamkan oleh syarak juga yang dianggap jijik menurut akal sehat. Sedangkan *al-Khabits* diharamkan karena najis sebagaimana binatang yang tidak boleh dimakan, atau karena unsur memabukkan seperti khamr, atau unsur yang membahayakan yang ditimbulkannya seperti racun (Zuhroni, 2008).

Barangkali pendapat-pendapat tersebut mendekati kepada jiwa Islam yang selalu melindungi kehidupan manusia dalam seluruh perundang-undangan dan rekomendasinya. Tetapi perkenan (*rukhsah*) dalam menggunakan obat yang haram itu harus dipenuhinya syarat-syarat sebagai berikut (Qardhawi, 1993; Zuhroni, 2008):

1. Terdapat bahaya yang mengancam kehidupan manusia jika tidak berobat.
2. Tidak ada obat lain yang halal sebagai ganti Obat yang haram itu.
3. Adanya suatu pernyataan dari seorang dokter muslim yang dapat dipercaya, baik pemeriksaannya maupun agamanya (i'tikad baiknya).

Pada bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik dapat timbul gangguan fungsi beberapa organ yaitu : otak, jantung, paru, ginjal, hepar, saluran cerna, dan sumsum tulang (Aurora, Snyder, 2004). Bila penyakit ini tidak segera ditangani dengan baik, maka kebanyakan kasus berakhir dengan kematian (Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan, 2008).

Maka dengan pemberian eritropoietin diharapkan dapat mencegah bayi baru lahir akan terjadinya ensefalopati hipoksik-iskemik (*preventif*) terutama terhadap bayi dengan risiko tinggi seperti pada bayi prematur atau kurang berat badan lahir, juga diharapkan pemberian eritropoietin ini mampu mencegah kerusakan lebih lanjut dari bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik (Juul, 2002 ; Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Pemberian eritropoietin ini merupakan suatu upaya (*ikhtiar*) yang dapat dilakukan oleh diri kita sendiri, karena sebagaimana Allah SWT berfirman :

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ ۗ وَإِذَا أَرَادَ اللَّهُ بِقَوْمٍ سُوءًا فَلَا مَرَدَّ لَهُ ۗ وَمَا لَهُم مِّن دُونِهِ مِن وَالٍ ﴿١١﴾

Artinya: "Sesungguhnya Allah tidak merobah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merobah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, Maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia."(Q.S Ar-Ra'd(13):11).

Dari beberapa penelitian jelas terlihat begitu besar manfaat dari pemberian eritropoietin pada bayi baru lahir untuk mencegah ensefalopati

hipoksik-iskemik demi menjaga keberlangsungan tumbuh kembang seorang anak (Juul, 2002; Liu *et al.*, 2008; Ronald, McPherson, Juul, 2010).

Mengenai asal pembuatan eritropoietin yang berasal dari rekombinan sel ovarium mencit (*Chinese Hamster Ovary*). Sedangkan mencit termasuk salah satu hewan yang diperintahkan untuk dibunuh tanpa melalui proses penyembelihan sehingga dianalogikan sebagai hewan yang haram untuk dikonsumsi juga dipakai sebagai obat. Namun, karena belum ditemukannya alternatif inang untuk rekombinan eritropoietin selain sel ovarium mencit yang terbukti stabil dan ideal, juga belum ada obat yang benar-benar terbukti efektif untuk mencegah atau mengobati ensefalopati hipoksik-iskemik pada bayi. Maka keberadaan terapi eritropoietin dari rekombinan sel ovarium mencit ini dinilai dapat menjadi alternatif terapi pencegahan dan pengobatan ensefalopati hipoksik-iskemik.

Anjuran pemberian terapi eritropoietin sedini mungkin, terutama pada bayi dengan risiko tinggi, menunjukkan sisi kedaruratan penyakit ini bila tidak segera ditangani. Sesuai dengan hukum islam, dalam menetapkan sesuatu hukum, terdapat kaidah usul fiqh yang penting yang dapat dijadikan pegangan yaitu :

الضَّرُورَاتُ تُبَيِّحُ الْمَحْظُورَاتِ

Artinya : “*Sesuatu yang dipandang darurat (tidak dapat dielakkan) membolehkan sesuatu yang terlarang*”

Maka dapat disimpulkan berdasarkan kajian-kajian di atas bahwa penggunaan eritropoietin diperbolehkan. *Wallahu'alam bis shawab.*

## **BAB IV**

### **KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TERHADAP PEMBERIAN ERITROPOIETIN (EPO) UNTUK MELINDUNGI BAYI BARU LAHIR DARI ENSEFALOPATI HIPOKSIK ISKEMIK**

Berdasarkan uraian pada Bab II dan Bab III, pandangan Kedokteran dan Islam sependapat tentang “Pemberian Eritropoietin (EPO) untuk Melindungi Bayi Baru Lahir dari Ensefalopati Hipoksik Iskemik, yaitu boleh untuk dilakukan.

Ensefalopati hipoksik iskemik adalah suatu sindroma yang timbul karena adanya cedera pada otak yang akut yang disebabkan oleh asfiksia. Diperkirakan sebagian besar anak yang bertahan setelah mengalami asfiksia saat lahir ini akan hidup dengan morbiditas jangka panjang .

Salah satu upaya pencegahan ensefalopati hipoksik iskemik adalah dengan pemberian eritropoietin.

Menurut sudut pandang kedokteran pemberian EPO merupakan suatu metode terapi yang terbukti efektif untuk bayi dengan ensefalopati hipoksik iskemik, dan disarankan pemberian sedini mungkin atau paling lambat 72 jam setelah lahir agar efek terapi yang diharapkan masih signifikan.

Pemberian EPO dapat menghambat pelepasan glutamat yang memicu kerusakan sel saraf, menghambat proses apoptosis sel, mengurangi cedera

oksidatif sel saraf, dan menstimulasi angiogenesis pada otak sehingga dapat meningkatkan oksigen yang dihantarkan ke jaringan hipoksik.

Menurut pandangan Islam pemberian rekombinan eritropoietin yang berasal dari sel mencit/tikus untuk melindungi bayi baru lahir dari ensefalopati hipoksik iskemik adalah diperbolehkan (*mubah*), karena adanya unsur kedaruratan pada bayi jika tidak segera diobati, sehingga risiko lebih lanjut seperti kecacatan dan kematian bayi dapat dicegah atau dikurangi.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Pemberian Eritropoietin (EPO) berperan dalam perkembangan sel-sel saraf melalui peranannya sebagai faktor neurotropik, EPO juga memiliki sifat neuroproteksi yaitu melalui : antagonis efek sitotoksik glutamat, meningkatkan ekspresi enzim pelindung pada keadaan stress oksidatif , menurunkan jumlah radikal bebas yang disebabkan oleh NO (*nitricoxide*), membantu proses neurotransmisi, meningkatkan *neoangiogenesis* dan menginduksi neuroglobin sehingga memberikan perlindungan yang lebih lama.
2. Pemberian EPO sebagai upaya pencegahan terhadap kejadian ensefalopati hipoksik iskemik pada bayi baru lahir dilakukan sedini mungkin atau paling lambat 72 jam setelah lahir. Pemberian EPO dapat dilakukan secara intravena atau subkutan. Terdapat variasi dosis dan lama pemberian pada setiap penelitian tergantung umur dan berat badan lahir bayi, hasil terbaik ditemukan pada pemberian EPO dosis tinggi.
3. Islam memperkenankan (*rukhsah*) penggunaan obat yang terbuat dari sesuatu yang haram seperti rekombinan EPO yang berasal dari sel mencit/tikus dikarenakan adanya unsur kedaruratan pada bayi dengan ensefalopati jika tidak berobat, selama belum ditemukan obat lain yang halal sebagai alternatif lain. Disamping adanya pernyataan dari para pakar

kesehatan tentang manfaat terapi ini sebagai upaya (*ikhtiar*) menjaga keberlangsungan hidup bayi agar tercapai perkembangan otak yang optimal terhindar dari komplikasi ensefalopati hipoksik iskemik.

## 5.2 Saran

### 1. Bagi orang tua

Bagi ibu yang sedang dalam masa kehamilan diharapkan agar menjaga kesehatannya dengan mengonsumsi nutrisi yang cukup sehingga dapat mengurangi risiko terjadinya hipoksia dan rutin memeriksakan kehamilannya ke pelayanan kesehatan terdekat agar selalu mengetahui perkembangan kesehatan ibu dan bayi yang dikandungnya. Disarankan pula bagi ibu yang baru melahirkan, terutama yang melahirkan bayi prematur atau berat badan lahir bayi rendah dapat mencoba menggunakan EPO sebagai upaya preventif terhadap kejadian ensefalopati hipoksik iskemik.

### 2. Bagi dokter muslim

Disarankan bagi dokter muslim untuk terus membekali diri dengan ilmu kedokteran dan agama agar dapat mengenali bayi dengan risiko ensefalopati hipoksik iskemik dan dapat mengambil tindakan pencegahan yang tepat sehingga pasien terhindar dari penyakit tersebut. Dokter muslim juga diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat pemberian EPO pada pencegahan dan pengobatan ensefalopati hipoksik iskemik.

### 3. Bagi Masyarakat

Disarankan bagi masyarakat baik secara umum, atau khususnya para kader untuk selalu menambah wawasan tentang pentingnya menjaga kesehatan ibu hamil di lingkungannya agar dapat secara aktif turut serta dan rutin membantu tenaga kesehatan dalam mengidentifikasi kesehatan ibu dan anak sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit pada ibu dan anak sedini mungkin termasuk ensefalopati hipoksik iskemik. Masyarakat juga diharapkan dapat mengetahui sekaligus mensosialisasikan manfaat dari pemberian EPO untuk mencegah ensefalopati hipoksik iskemik sehingga diharapkan prevalensi ensefalopati hipoksik iskemik di Indonesia dapat berkurang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 2004. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta.
- Aher SM and Ohlsson A 2006. Early Versus Late Erythropoietin for Preventing Red Blood Cell Transfusion in Preterm and/or Low Birth Weight Infants. Cochrane Database Syst Rev 3: CD004865.
- Al-Jauziyah IQ 2004. Metode Pengobatan Nabi. Griya Ilmu, Jakarta.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynaecologists 2002. Care of The Neonate, dalam Guidelines for Perinatal Care. (Gilstrap LC, Oh W., eds). Hal 196-7. American Academy of Pediatrics, New York.
- Arnita A 2007. Kurangi Kebutuhan akan Tetes-tetes Darah. Diambil dari [http://www.majalah-farmacia.com/rubrik/one\\_news.asp?IDNews=252](http://www.majalah-farmacia.com/rubrik/one_news.asp?IDNews=252). Diakses tanggal 3 Mei 2011.
- Asyraf NM 2002. Kriteria Binatang yang Haram Dimakan. Diambil dari <http://almanhaj.or.id/content/2934/slash/0>. Diakses tanggal Mei 2011.
- Aurora S, Snyder EY 2004. Perinatal Asphyxia, dalam Manual of Neonatal Care (Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR., eds), 5th ed., hal 536-555. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Azwar A 2004. Tubuh Sehat Ideal dari Segi Kesehatan dalam Seminar Kesehatan Obesitas tanggal 15 Februari 2004. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan RI, 2008. Riset Kesehatan Dasar 2007., hal 278-9. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Barkovich AJ 1995. Pediatric Neuroimaging. Edisi kedua, hal 113-42. Raven Pres, New York.
- Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls K 2006. Erythropoietin Concentrations and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. Pediatrics 118, 635-640.
- Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, *et al.* 2000. Erythropoietin Crosses the Blood-Brain Barrier to Protect Against Experimental Brain Injury. Proc Natl Acad Sci USA. 97, 10526-31.

- Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, Gonzales R 2009. Higher Cumulative Doses of Erythropoietin and Developmental Outcomes in Preterm Infants. Pediatrics 124, e681–687.
- Buemi M, Allegra A, Corica F, Floccari F, *et al.* 2000. Intravenous Recombinant Erythropoietin Does Not Lead to an Increase in Cerebrospinal Fluid Erythropoietin Concentration . Nephrol Dial Transplant. 15, 422–3.
- Digicaylioglu M and Lipton SA 2001. Erythropoietin-Mediated Neuroprotection Involves Cross-Talk Between JAK2 and NF-kappaB Signalling Cascades. Nature 412, 641–7.
- Fauchere JC, Dame C, Vonthein R 2008. An Approach to Using Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants. Pediatrics 122,375–382F.
- Fuad AM, Santoso A, Yuliawati 2008. Peningkatan Ekspresi Heterologus Dan Produksi Humanerythropoietin Rekombinan Pada Yeast *Pichia Pasto*. Diambil dari <http://bioteknews.blogspot.com/2008/06/peningkatan-ekspresi-heterologus-dan.html>. Diakses tanggal 2 Mei 2011.
- Hakim MS 2011. Beberapa Jenis Pengobatan yang Tergolong Haram. Diambil dari <http://www.suaramedia.com/artikel/kumpulan-artikel/37762-beberapa-jenis-pengobatan-yang-tergolong-haram.html>. Diakses tanggal 3 Mei 2011.
- He JS, Huang ZL, Yang H 2008. Early Use of Recombinant Human Erythropoietin Promotes Neurobehavioral Development in Preterm Infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 10,586–588.
- Hill A 2005. Neuromedical and Neuromuscular Disorder, dalam Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn (McDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK., eds), 6th ed., hal 1384-409. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.
- IDAI 2004. Asfiksia Neonatorum, dalam Standar Pelayanan Medis Kesehatan Anak., hal 272-76. Badan Penerbit IDAI, Jakarta.
- Jull S 2006. Erythropoietin as a Neonatal Neuroprotectant : Basic and Clinical Studies. Hematology Reports 2(10), 108-112.
- Juul S 2002. Erythropoietin in the Central Nervous System, and its Use to Prevent Hypoxic-Ischemic Brain Damage. Acta Paediatr Suppl. 438,36–42.
- Kumral A, Ozer E, Yilmaz O, Akhisaroglu M, *et al.* 2003. Neuroprotective Effect of Erythropoietin on Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. Biology of the Neonate 83, 224-228.

- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 2005. Lancet Neonatal Survival Steering Team : 4 Million Neonatal Deaths: When? Where? Why?. Lancet 365 (9462),891 – 900.
- Lee AC, Mullany LC, Tielsch JM, Katz J, *et al.* 2008. Risk Factors for Neonatal Mortality Due to Birth Asphyxia in Southern Nepal: A Prospective, Community-Based Cohort Study. Pediatrics 121, e1381-e1390.
- Levene M and Evans DJ 2005. Hypoxic-ischemic Brain Injury, dalam Robertson's Textbook of Neonatology (Rennie JM., ed), 4th ed., hal 1128-48. Elsevier Limited, Philadelphia.
- Liu XB, Wang JA, Yu PS, Keogh C, *et al.* 2008. Therapeutic Strategy of Erythropoietin in Neurological Disorder. CNS & Neurological Disorders-Drug Target 7, 227-234.
- London and Susan M 2005. Communicable Disease and Neonatal Problems are Still Major Killers of Children. BMJ. 330, 748-49.
- McPherson RJ, Demers EJ, Juul SE 2007. Safety of High-Dose Recombinant Erythropoietin in a Neonatal Rat Model. Neonatology 91, 36–43.
- Nashr M 2004. Kaidah Thibb Nabawi dalam Majalah As-Sunnah Edisi 12/VII/1424 H. Yayasan Lajnah Istiqomah, Surakarta.
- Qardhawi Y 1993. Halal dan Haram dalam Islam. PT Bina Ilmu, Yogyakarta.
- Ronald J, McPherson, Juul S 2010. Erythropoietin for Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Cur Opin Pediatr. 22, 139-145.
- Santoso A 2008. Penggunaan Barley Stripe Mosaic Virus (BSMV) sebagai Vektor untuk Memproduksi Human Erythropoietin. Diambil dari <http://bioteknews.blogspot.com/2008/06/penggunaan-barley-stripe-mosaic-virus.html>. Diakses tanggal 3 Mei 2011.
- Sherwood L 2001. Eritropoesis Dikontrol Oleh Eritropoeitin dari Ginjal, dalam Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem, ed 2., hal 348-9. EGC, Jakarta.
- Siren AL, Knerlich F, Poser W, *et al.* 2001. Erythropoietin and Erythropoietin Receptor in Human Ischemic/hypoxic Brain. Acta Neuropathol (Berl). 101, 271–6.
- Stoll BJ and Kliegman RM, 2004. Nervous System Disorders, dalam Nelson Textbook of Pediatrics (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB., eds), 17th ed., hal 559-68. WB Saunders Co., Philadelphia.
- Strunk T, Hartel C, Schultz C 2004. Does Erythropoietin Protect The Preterm Brain. Arch Dis Child Fetal Neonatal 89, 364-366.

- Sutisna A 2010. Fase-Fase Perkembangan Anak Dan Pengaruh Lingkungan dalam Pandangan Islam. Diambil dari <http://sutisna.com/artikel/artikel-kependidikan/fase-fase-perkembangan-anak-dan-pengaruh-lingkungan-dalam-pandangan-islam/>. Diakses tanggal 3 Mei 2011.
- Syafei S 2009. Eritropoietin Rekombinan pada Penderita Kanker. Cermin Dunia Kedokteran, vol 36, edisi Januari-Februari 2009,167.
- Volpe JJ 2001. Hypoxic-ischemic Encephalopathy, dalam *Neurology of the Newborn* (Volpe JJ., ed), 4th ed., hal 217-394. WB. Saunders Co., Philadelphia.
- Wood NS, Marlow N, Costeloe K, *et al.* 2000. Neurologic and Developmental Disability After Extremely Preterm Birth. N Engl J Med. 343,378–84.
- World Health Organization 1999. Basic Newborn Resuscitation: A Practical Guide-Revision. Geneva: World Health Organization. Diambil dari: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/MSM\\_98\\_1/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/MSM_98_1/en/index.html). Diakses tanggal 3 Mei 2011.
- World Health Organization 2005. The World Health Report 2005: Make Every Mother and Child Count. WHO, Geneva.
- Yu X, Lin CS, Costantini F, Noguchi CT, 2001. The Human Erythropoietin Receptor Gene Rescues Erythropoiesis and Developmental Defects in The Erythropoietin Receptor Null Mouse. Blood 98, 475–7.
- Yurisaldi A 2010. Mengungkap Misteri Otak Tengah. Pustaka Widyatama, Yogyakarta.
- Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, *set al.* 2009. Erythropoietin Improved Neurologic Outcomes in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatrics 124, 218–226.
- Zuhroni 2008. Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan. Universitas YARSI, Jakarta.
- Zuhroni 2010. Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan. Universitas YARSI, Jakarta.
- Zuhroni, Riani N, Nasruddin N 2003. Islam untuk Disiplin Ilmu Kesehatan dan Kedokteran 2 (Fiqh Kontemporer). Departemen Agama RI Direktorat Jenderal Kelembagaan Agama Islam, Jakarta.