

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

SPECIAL ISSUE

DISLIPIDEMIA ATEROGENIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2: PATOFISIOLOGI DAN PILIHAN TERAPI

Laporan Kasus *Acrodermatitis Enteropathica* pada
Anak Laki-laki Usia 5 Tahun dengan Zink Serum Normal hal. 44

Tata Laksana Oral Mukositis Pada
Keganasan Anak hal. 55



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Raymond R. Tjandrawinata, PhD, DSc, MBA, FRSC

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm., Apt.

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

Puji Rahayu, S.Farm., Apt.

Anggie Karunia Septi Kristyanti, S.Farm., Apt., MM.

Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si., Apt.

Natalia Ni Putu Olivia Paramita S.D., S.Farm., Apt.

Marlina Rosalinda S., S.Farm., Apt.

Cosmas Mora Yudiantmoko, S.Farm, Apt.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D.

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

Website: <https://cme.medicinus.co/>

www.dexa-medica.com

Contents

2 Instruction for Authors

LEADING ARTICLE:

- 3 Dislipidemia Aterogenik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Patofisiologi dan Pilihan Terapi

SEKILAS PRODUK

- 14 EZEFER


RESEARCH

- 17 Hyperglycemia in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia during Induction Chemotherapy
- 23 Faktor Risiko Disabilitas Berat pada Anak dengan Guillain-Barre Syndrome di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

CASE REPORT

- 33 Breast Lumpectomy Surgery by Pectoral Nerve Block (Pecs Block) Without General Anesthesia – A Case Report
- 37 Terapi *Doxycycline* pada Laki-laki Homoseksual dengan Sifilis Sekunder dan Infeksi HIV
- 44 Laporan Kasus *Acrodermatitis Enteropathica* pada Anak Laki-laki Usia 5 Tahun dengan Zink Serum Normal

MEDICAL REVIEW

- 52 Anestesi Spinal *Levobupivacaine* Isobarik pada *Sectio Caesarea*
- 55 Tata Laksana Oral Mukositis pada Keganasan Anak 
- 64 Manifestasi Klinis Covid-19 pada Kulit

PATIENT COMPLIANCE

- 72 Dislipidemia

CONTRIBUTION

Medicinus Editors accept participation in form of writings, photographs and other materials in accordance with the mission of this journal. Editors reserve the right to edit or modify the writings, particularly redactionally without changing the content of the published articles, if necessary.

INSTRUCTION FOR AUTHORS

MEDICINUS Editors receive original papers/articles of literature review, research or case reports with original photographs in the field of Medicine and Pharmacy.

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors / curriculum vitae, and the email address (if any), telephone number / fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-eruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xix

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Pienne TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

Dislipidemia Aterogenik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Patofisiologi dan Pilihan Terapi

Rulli Rosandi

Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes

RSU Dr. Saiful Anwar – Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

Abstrak

Dislipidemia aterogenik mempunyai karakteristik berupa peningkatan kadar trigliserida dan *small dense low-density lipoprotein* (sdLDL), serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Kondisi ini disertai dengan peningkatan kadar dari *very-low-density lipoprotein* yang kaya akan trigliserida, apolipoprotein B, dan *oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL). Profil lipid ini mempunyai peranan penting di dalam patogenesis gangguan kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, *peripheral artery disease*, dan stroke. Diabetes melitus adalah faktor risiko independen untuk terjadinya aterosklerosis prematur. Statin intensitas tinggi dan sedang (*moderate*) masih merupakan pilihan terapi yang direkomendasikan dalam tata laksana kelainan ini. Saat ini juga makin berkembang alternatif terapi di luar statin yang perannya masih mendampingi pemberian statin. *Ezetimibe* dan *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) *inhibitor* mulai banyak disebutkan dalam panduan penatalaksanaan dislipidemia terkini, selain tetap mengedepankan pendekatan nonfarmakologis seperti pengaturan diet dan latihan fisik.

Abstract

Atherogenic dyslipidemia is characterized by increase in triglyceride and small dense lipoprotein (sdLDL) level, also decrease in high-density lipoprotein (HDL) level. This condition is accompanied by increased TG-rich very-low-density lipoprotein, apolipoprotein B, and oxidized low-density lipoprotein (oxLDL). This lipid profile plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular disorders such as coronary heart disease, peripheral artery disease, and stroke. Diabetes mellitus is an independent risk factor for premature atherosclerosis. High- and moderate-intensity statins are recommended therapeutic options in the management of this disorder. Currently, there are also some therapeutic options other than statin to accompany statin therapy. *Ezetimibe* and *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) *inhibitor* are mentioned a lot in current lipid management guidelines in addition to nonpharmacologic approach such as diet and physical exercise.

Pendahuluan

Di seluruh dunia, tidak kurang dari 463 juta individu berusia 20-79 tahun termasuk ke dalam kelompok orang dengan diabetes melitus atau yang biasa disebut dengan diabetisi. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat, sehingga diproyeksikan akan mencapai 700 juta orang pada tahun 2045.¹ Data dari International Diabetes Federation (IDF) menunjukkan bahwa terdapat 10,7 juta diabetisi di Indonesia, yang diproyeksikan akan meningkat menjadi 13,7 juta orang pada tahun 2030.¹ Makin meningkatnya jumlah individu dengan diabetes ini merupakan tantangan sekaligus ancaman terhadap layanan kesehatan dan status sosioekonomi. Diabetisi memiliki risiko untuk mengalami komplikasi terkait diabetes yang berpotensi serius dan mengancam jiwa, sekaligus mengakibatkan peningkatan biaya kesehatan, mengurangi kualitas hidup, serta memberikan tekanan psikologis tersendiri bagi pasien dan keluarganya. Berbagai komplikasi ini jika

tidak ditangani dengan baik maka akan meningkatkan frekuensi admisi rumah sakit dan juga risiko kematian. Pada tahun 2010, tercatat sekitar 3,96 juta kematian terkait diabetes melitus dengan angka yang meningkat di tahun 2015 menjadi 5 juta kematian, di mana jumlah tersebut lebih kurang sama dengan 1 kematian setiap 6 detik.² Sebagian besar pasien diabetes memiliki sedikitnya satu komplikasi terkait diabetes, dan komplikasi kardiovaskular masih menjadi penyebab kematian utama pada pasien diabetes melitus. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2), penyakit kardiovaskular terjadi 14,6 tahun lebih awal, dan dalam derajat yang lebih berat jika dibandingkan dengan individu tanpa diabetes. Lebih jauh lagi, data menunjukkan bahwa pasien DMT2 memiliki kemungkinan untuk mengalami komplikasi kardiovaskular dua kali lebih besar dibandingkan pasien nondiabetes terlepas dari faktor usia, riwayat merokok, indeks massa tubuh (IMT), dan tekanan darah sistolik. Diabetes juga berhubungan dengan risiko kematian dikarenakan penyakit kardiovaskular dua kali lipat lebih besar.³ Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes melitus salah satunya disebabkan oleh dislipidemia aterogenik.⁴ Tulisan ini bertujuan untuk membahas patofisiologi dan pilihan terapi pada kasus dislipidemia aterogenik dalam hubungannya dengan penyakit diabetes melitus, terutama DMT2.

Definisi dan Epidemiologi

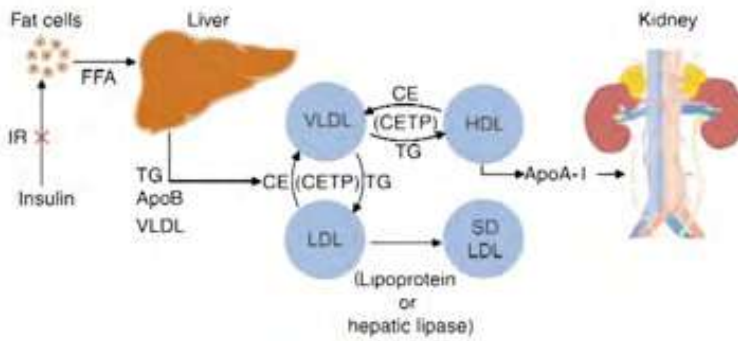
Dislipidemia aterogenik (DA) merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida (TG) dan *small dense low-density lipoprotein* (sdLDL), serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Kondisi ini disertai dengan peningkatan kadar dari *very-low-density lipoprotein* yang kaya akan trigliserida, apolipoprotein B, dan *oxidized low-density* (oxLDL).⁵ Kondisi klinis ini pada awal mulanya diperkenalkan oleh Austin dan koleganya pada tahun 1990, di mana kondisi ini sering dijumpai pada individu dengan diabetes melitus, sindrom metabolik, obesitas dan resistansi insulin. Oleh karenanya, dislipidemia aterogenik ini juga seringkali dikenal dengan istilah dislipidemia diabetes atau dislipidemia sindrom metabolik, yang sekaligus merupakan faktor risiko kardiovaskular untuk individu dengan kondisi ini.⁵ Data dari Tiongkok menunjukkan prevalensi dislipidemia pada pasien DMT2 ditemukan cukup tinggi yaitu sekitar 59,3%,⁶ sedangkan data dari Bangladesh menunjukkan prevalensi dislipidemia pada pasien DMT2 laki-laki sebesar 73%, dan pada perempuan sebesar 71%.⁷ Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2013 menunjukkan terdapat 35,9% penduduk Indonesia dengan kadar kolesterol di atas normal. Soebardi dkk. menunjukkan prevalensi hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, kolesterol HDL yang rendah, dan kadar kolesterol LDL yang tinggi pada pasien DMT2 di Indonesia secara berurutan adalah sebesar 67,7%; 54,9%; 36,8%; dan 91,7%.⁸ Studi ini juga menemukan bahwa kadar trigliserida yang tinggi dan HDL yang rendah lebih banyak dijumpai pada populasi diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan populasi prediabetes.

Patofisiologi

Secara umum, patofisiologi dari dislipidemia aterogenik ini bersifat kompleks dan banyak hal yang masih belum dipahami sepenuhnya. Kondisi hipertrigliseridemia, kadar kolesterol HDL yang rendah, dan sdLDL yang tinggi dapat dijumpai sebelum diagnosis DMT2 ditegakkan, sehingga hiperglikemia saja tidak mampu untuk menjelaskan secara utuh perubahan parameter lipid pada dislipidemia aterogenik. Sejauh ini patofisiologi awal yang dipahami pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah terjadinya resistansi insulin.⁹ Resistansi insulin didefinisikan sebagai respons abnormal dari jaringan terhadap insulin, baik insulin endogen maupun insulin eksogen.¹⁰ Hipertrigliseridemia diduga sebagai abnormalitas lipid yang paling dominan pada kondisi resistansi insulin, sehingga merupakan karakteristik profil lipid dari kondisi dislipidemia aterogenik.

Pada metabolisme lipid, fungsi dari insulin adalah untuk menghambat pelepasan *free fatty acid* (FFA). Dengan adanya resistansi insulin, maka fungsi supresi ini hilang, yang berakibat pada peningkatan pelepasan FFA ke dalam sirkulasi. Peningkatan ini akan ditransportasikan ke liver dan otot melalui aliran darah. Meningkatnya FFA di liver menyebabkan liver terstimulasi untuk memproduksi dan melepaskan *very-low-density lipoprotein* (VLDL). Peningkatan produksi VLDL yang merupakan *transporter* utama trigliserida merupakan gambaran adanya resistansi insulin. Insulin mempunyai peran yang sangat besar dalam semua tahapan produksi dan sekresi VLDL.¹¹ Di liver, insulin menghambat proses transkripsi *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) yang berperan dalam transfer trigliserida pada *nascent* apolipoprotein B (apoB), yang merupakan protein permukaan utama dari VLDL. Kecepatan produksi dari apoB relatif konstan, sehingga jika terjadi peningkatan produksi FFA akan menyebabkan peningkatan produksi VLDL. Ada dua tipe VLDL yang disintesis, yang pertama adalah VLDL-1 yang kaya akan trigliserida (TG) dan yang kedua adalah VLDL-2 yang lebih sedikit konsentrasinya. VLDL-1 memiliki kandungan trigliserida yang tinggi disertai kadar apolipoprotein CIII (apo CIII) dan apolipoprotein E yang juga tinggi. VLDL-1 merupakan parameter gambaran konsentrasi plasma trigliserida dan dikatakan berkaitan erat dengan sensitivitas insulin, sebagaimana perhitungan yang dilakukan dengan HOMA-IR.¹¹ Produksi VLDL-1 jauh lebih banyak dibandingkan dengan produksi VLDL-2. Produksi VLDL-1 ini terdiri dari 3 langkah yaitu lipidasi atau penambahan molekul hidrofobik pada ApoB100 di hepatosit sehingga terbentuk *nascent* pre-VLDL. Langkah kedua yaitu *nascent* pre-VLDL ini kemudian akan mengalami lipidasi kembali sehingga membentuk partikel VLDL-2. Langkah terakhir adalah proses lipidasi dari VLDL-2 untuk membentuk VLDL-1. Dalam tahapan selanjutnya, adalah perubahan dari VLDL-1 yang kaya akan trigliserida ini menjadi bentuk kolesterol LDL yang kecil dan padat (*small dense* LDL/sdLDL) melalui dua tahapan. Tahap pertama berupa transfer TG dari VLDL-1 menjadi LDL oleh enzim *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang dilanjutkan dengan

tahap kedua yaitu konversi LDL yang kaya akan TG ke sdLDL dengan bantuan enzim *hepatic lipase* (HL).



Gambar 1. Patogenesis dislipidemia aterogenik.

Resistansi insulin mengakibatkan peningkatan lipolisis yang berdampak pada peningkatan *free fatty acid*. Selanjutnya akan terjadi rangkaian proses yang menyebabkan peningkatan trigliserida dan *small dense LDL* serta penurunan HDL.¹³ (IR: *insulin resistance*; TG: trigliserida; VLDL: *very-low-density lipoprotein*; CE: *cholesteryl ester*; CETP: *cholesteryl ester transport protein*; ApoB: apolipoprotein B; FFA: *free fatty acid*; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*; ApoA: apolipoprotein A)

Small dense LDL lebih berbahaya dibandingkan dengan LDL karena kemampuan penetrasinya yang lebih tinggi pada tunika arterial intima pembuluh darah dan juga kemampuannya untuk mengendap pada pembuluh darah yang lebih besar. Hal ini dimungkinkan karena kecenderungan untuk berikatan dengan proteoglikan arteri pada matriks ekstraseluler yang lebih besar dibandingkan dengan LDL.⁵ Lebih lanjut dikatakan bahwa ikatan tidak langsung melalui *bridging molecules* seperti *lipoprotein lipase* dan *decorin* akan mengakibatkan retensi atau pengendapan ini menjadi lebih kuat. Partikel sdLDL yang mengendap di tunika intima ini kemudian akan mengalami modifikasi dengan adanya stres oksidatif. Proses oksidasi LDL di tunika intima ini berikutnya akan memicu rangkaian proses yang berujung kepada terbentuknya makrofag sel busa dan pembentukan plak. Studi lain menyebutkan bahwa sdLDL juga mengganggu respons vasodilatasi endotel pembuluh darah yang difasilitasi oleh *acetylcholine* yang akan mengganggu fungsi vaskular pada pasien dengan DMT2.¹² Di sirkulasi, sdLDL memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor kolesterol LDL yang ada di hepatosit, sehingga menyebabkan rendahnya ambilan dan bersihan sdLDL yang berdampak pada peningkatan jumlahnya di sirkulasi. Selain itu, VLDL yang tinggi juga akan menyebabkan pertukaran dari kolesterol ester baik dari HDL maupun LDL untuk VLDL-TG. ApoA-I ini kemudian akan terpisah dari TG-enriched HDL. ApoA-I yang sudah terpisah ini kemudian akan dikeluarkan dari plasma untuk kemudian diekskresikan melalui ginjal, sehingga mengurangi jumlah HDL yang diperlukan untuk *reverse cholesterol transport*. TG-enriched LDL kemudian akan mengalami lipolisis menjadi lebih kecil dan padat. Hal inilah yang menyebabkan berkurangnya kadar HDL dan meningkatnya jumlah dari *small dense LDL*.¹³

Kondisi hipertrigliseridemia pada dislipidemia aterogenik, selain disebabkan oleh produksi VLDL yang meningkat, juga dimungkinkan karena berkurangnya kecepatan bersihan akibat penurunan kinerja enzim *lipoprotein lipase*. Kondisi ini disebabkan oleh lepasnya enzim ini dari permukaan endotel sebagai akibat dari peningkatan kadar FFA. Peningkatan konsentrasi glukosa darah juga akan menyebabkan meningkatnya produksi VLDL. Hal ini dikarenakan kondisi glukosa darah yang tinggi disertai dengan kadar insulin yang rendah akan menyebabkan peningkatan ekspresi ApoCIII yang merupakan protein permukaan dari apoB dan HDL, yang kemudian menghambat kerja dari enzim *lipoprotein lipase*.¹¹

Tata Laksana

1.1. Screening dan pemeriksaan laboratorium

Melihat besarnya masalah yang ditimbulkan dari dislipidemia aterogenik, terutama dalam hubungannya dengan risiko komplikasi kardiovaskular, panduan tata laksana diabetes melitus memasukkan rekomendasi *screening* untuk risiko kardiovaskular ini. Panduan tata laksana dislipidemia yang dikeluarkan oleh PB Perkeni tahun 2019 menyebutkan beberapa sistem *screening* yang dapat digunakan seperti skor risiko Framingham yang populer karena praktis digunakan, serta *pooled cohort equation*, *systematic coronary risk evaluation* (SCORE), *Q-risk*, Reynold, PROCAM, COURE, Globorisk, juga United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).¹⁴

Devaraj merekomendasikan beberapa pemeriksaan yang bisa dilakukan untuk melakukan *assessment* dislipidemia pada pasien diabetes.¹⁵

Tabel 1. Evaluasi laboratorium dislipidemia pada pasien DMT2

- Pemeriksaan profil lipid pada umumnya tidak diperlukan puasa, kecuali jika kadar trigliserida (TG) > 400 mg/dl maka pemeriksaan harus dilakukan dalam keadaan berpuasa
- Rumus dari Friedewald dapat digunakan untuk *screening* dan tata laksana pada pasien dengan kadar kolesterol LDL >70 mg/dl dan kadar TG <200 mg/dl.
- Pada pasien dengan kadar TG >200 mg/dl dan kolesterol LDL <70 mg/dl pengukuran yang paling efektif adalah dengan rumus sederhana penghitungan nilai **non-HDL-C = total kolesterol – (HDL-C)** atau jika tersedia pemeriksaan direct-LDL-C (D-LDL-C) akan menjadi pilihan alternatif yang baik dibandingkan dengan rumus dari Friedewald
- Pemeriksaan kadar ApoB >130 mg/dl sedikit banyak akan membantu dalam tata laksana, namun meningkatkan biaya yang dikeluarkan.
- Untuk parameter pemeriksaan non-HDL-C, D-LDL-C, dan apoB tidak dibutuhkan persiapan puasa.
- Untuk seluruh LDL yang dihitung, terdapat rumus lain yang dapat digunakan (Martin-Hopkins and rumus Sampson, dll.), namun membutuhkan nilai TG, sehingga relatif rumit untuk dijalankan (Martin-Hopkins) dan membutuhkan validasi uji klinis lebih jauh.
- Sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar lipoprotein(a) jika didapatkan riwayat keluarga dengan aterosklerosis prematur dan penyakit jantung koroner atau ada riwayat penyakit jantung koroner yang tidak dapat dijelaskan dengan menentukan faktor risiko. Nilai >50 mg/dl dapat dijadikan acuan untuk terapi.
- *Biomarker* lain seperti hs-CRP ≥ 2.0 mg/l dapat membantu untuk informasi tambahan dalam tata laksana.
- Nilai transaminase dan *creatinine kinase* dapat diperiksa di awal terapi dan selanjutnya sesuai indikasi jika dibutuhkan.

1.2. Terapi nonfarmakologis

Berdasarkan patofisiologi dislipidemia aterogenik yang relatif kompleks, maka dapat dipahami tata laksananya yang bersifat multimodalitas. Fondasi paling utama terletak pada terapi nonfarmakologis berupa pengaturan diet serta aktivitas dan latihan fisik. Di bagian awal telah disebutkan bahwa resistansi insulin merupakan pintu masuk secara patofisiologi untuk dislipidemia aterogenik sehingga penurunan berat badan menjadi suatu keniscayaan dalam tata laksana ini. Penurunan berat badan sekitar 5% dari berat badan awal dikatakan dapat memperbaiki sensitivitas insulin, kendali glukosa darah, dan profil lipid.¹⁶ Penurunan berat badan juga dihubungkan dengan peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida. Diet tinggi karbohidrat berperan besar dalam peningkatan kadar TG pada dislipidemia aterogenik. Pembatasan asupan karbohidrat akan memperbaiki profil lipid aterogenik walaupun belum tercapai penurunan berat badan yang diinginkan, berbeda dengan diet rendah lemak yang membutuhkan penurunan berat badan untuk perbaikan profil lipid aterogenik.⁵ Selain karbohidrat, peningkatan asupan serat sebanyak 5-10 gram/hari dapat menurunkan kadar LDL sekitar 3-5%, asupan *plant stanol ester* seperti yang banyak terkandung dalam sereal, kacang-kacangan, sayur dan buah-buahan sebanyak 2 gram/hari juga diketahui dapat menurunkan kadar LDL sebanyak 6-15%.

Peningkatan aktivitas dan latihan fisik serta pengaturan berat badan juga memberikan perbaikan pada dislipidemia aterogenik. Aktivitas dan latihan fisik secara rutin selama sekitar 12 minggu dapat meningkatkan HDL sebesar 4-22% dari kadar awal. Selain itu, latihan fisik yang dilakukan sekitar 1 jam per hari dalam 5-7 hari secara rutin dapat membantu menurunkan berat badan.⁵

Parameter metabolik di satu sisi menunjukkan perbaikan dengan pengaturan diet dan peningkatan rutinitas aktivitas dan latihan fisik, namun di sisi lain belum bisa dikorelasikan secara langsung dengan penurunan risiko kardiovaskular sebagaimana yang disimpulkan dari studi *Action for Health in Diabetes (The Look AHEAD)* yang pada kesimpulannya menuliskan bahwa penurunan berat badan jangka panjang melalui intervensi gaya hidup meskipun terlihat memperbaiki sebagian besar faktor risiko kardiovaskular, namun belum terlihat menurunkan risiko kardiovaskular itu sendiri secara bermakna.¹⁷ Dengan demikian pada kebanyakan kasus dibutuhkan kombinasi antara modifikasi gaya hidup dengan pendekatan farmakologis. Penurunan glukosa darah merupakan faktor yang sangat penting untuk dilakukan karena kontrol glukosa darah yang buruk akan memperparah abnormalitas lipid, terutama hipertrigliseridemia.

1.3. Terapi farmakologis

Pedoman pengelolaan dislipidemia Perkeni 2019 menjelaskan prinsip dasar dalam terapi farmakologis untuk dislipidemia yakni untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Terdapat beberapa golongan obat hipolipidemik yang dapat digunakan, yaitu:

a. *Statin*

Statin bekerja dengan menghambat enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase)* sehingga dapat

menyebabkan penurunan kadar kolesterol LDL yang beredar sebesar 30-50% dari *baseline* tergantung kepada jenis *statin* yang digunakan, dosis, farmakogenetik, dan kepatuhan pasien. Dalam 20 tahun terakhir terdapat banyak studi yang berfokus pada pencegahan primer dan sekunder dengan terapi menggunakan obat golongan *statin*, terutama pada pasien diabetes melitus tipe 2. Sebuah metaanalisis dari 14 *randomized controlled trials* yang dilakukan oleh The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration melakukan evaluasi pada 18.686 pasien diabetes (terdiri dari 1.466 pasien diabetes melitus tipe 1 dan 17.220 pasien diabetes melitus tipe 2) yang mendapatkan *statin* rerata selama 4,3 tahun. Hasil metaanalisis ini menyimpulkan setiap penurunan 40 mg/dl kadar kolesterol LDL akan didapatkan penurunan *all-cause mortality* sebesar 9% dan penurunan kematian karena jantung koroner atau infark miokardium, revaskularisasi koroner dan stroke sebesar 21%.¹⁸ Meskipun mekanisme kerja *statin* lebih mengarah pada penurunan kadar kolesterol LDL melalui *upregulating* reseptor LDL, namun bukti ilmiah juga menunjukkan bahwa *statin* dapat menurunkan apoB100 dan sdLDL yang merupakan dua faktor risiko utama dislipidemia aterogenik.¹⁹ Berdasarkan hal tersebut, hampir semua panduan tata laksana dislipidemia memasukkan *statin* sebagai terapi yang diindikasikan pada pasien diabetes melitus. Berdasarkan kemampuannya dalam menurunkan kolesterol LDL, *statin* dibedakan menjadi tiga kelompok, yaitu:¹⁴

High-intensity statin	Memiliki kemampuan menurunkan kolesterol LDL $\geq 50\%$	
	Atorvastatin 40-80 mg dan rosuvastatin 20-40 mg	
Moderate-intensity statin	Memiliki kemampuan menurunkan kolesterol LDL $\geq 30\%$ - $< 50\%$	
	Atorvastatin 10-20 mg	Lovastatin 40 mg
	Rosuvastatin 5-10 mg	Fluvastatin XL 80 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 40 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Pitavastatin 1-4 mg
Low-intensity statin	Memiliki kemampuan menurunkan kolesterol LDL $< 30\%$	
	Simvastatin 10 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 10-20 mg	Fluvastatin 20-40 mg

b. Ezetimibe

Ezetimibe merupakan obat yang bekerja menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat absorpsi kolesterol melalui inhibisi *Niemann-Pick C1-like protein 1* (NPC1L1) yang berada di bagian lumen duodenum dan jejunum. Pedoman Perkeni 2019, mempertimbangkan pemberian obat golongan ini pada pasien yang tidak menoleransi pemberian *statin* selain penggunaan untuk mendampingi pemberian *statin* agar didapatkan penurunan kolesterol LDL yang lebih besar.¹⁴ Pemberian *ezetimibe* efektif dalam menurunkan kolesterol LDL terutama jika dikombinasi dengan pemberian *statin*. Manfaat ini ditunjukkan pada hasil studi *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) yang melibatkan 18.144 pasien dengan sindrom koroner akut (SKA), di mana dijumpai dengan hasil penurunan kolesterol LDL sebesar dari 70-55 mg/dl setelah terapi menggunakan kombinasi *ezetimibe* dan *statin* selama 7 tahun diperoleh penurunan *major adverse cardiovascular event* (MACEs) setidaknya sebesar 7%. *Subgroup analysis* memperlihatkan kombinasi *ezetimibe* dan *statin* lebih signifikan untuk hasil yang positif apabila diberikan pada pasien diabetes, di mana MACE bisa dikurangi sebesar 14% (*Hazard Ratio* [HR] 0,860; 95% *confidence interval* [CI] 0,78-0,94) pada pasien dislipidemia dengan diabetes dibandingkan dengan penurunan nonsignifikan sebesar 2% (HR 0,98; 95% [CI] 0,92-1,04) pada pasien tanpa diabetes melitus. Penjelasan untuk hal ini masih dalam perdebatan, namun diduga fokus utama adalah dengan mengurangi komponen non-LDL pada kondisi dislipidemia aterogenik.

c. Bile Acid Sequestrant

Resin asam empedu atau *bile acid sequestrant* mempunyai efek hipolipidemik melalui kerja pada lumen ileum terminalis, berbeda dengan *ezetimibe* yang bekerja pada lumen pada duodenum dan jejunum. *Bile acid* atau asam empedu diproduksi di liver dari kolesterol dan kemudian dikeluarkan melalui lumen usus, namun sebagian besar asam empedu diabsorpsi kembali melalui ileum terminalis ke liver. Obat golongan ini mengikat asam empedu dan mencegah reabsorpsi kolesterol ke dalam darah sehingga asam empedu dapat dikeluarkan dari sirkulasi enterohepatik. Dengan kondisi ini, liver yang berkurang empedunya akan melakukan sintesis asam empedu kembali dengan bahan dasar kolesterol, yang akan menurunkan jumlah kolesterol LDL di sirkulasi. Obat golongan ini sudah lama diketahui mempunyai

potensi dalam menurunkan kolesterol, namun belum ada studi yang dilakukan untuk populasi dislipidemia aterogenik. Studi dari *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* menunjukkan penurunan kolesterol dengan pemberian obat ini dapat menurunkan *major adverse cardiovascular event* (MACE) sebesar 20%, namun dalam studi ini tidak melibatkan individu dengan diabetes melitus.²⁰

d. Fibrate

Setidaknya terdapat lima jenis obat dari golongan *fibrate* yang diketahui memberikan manfaat klinis yaitu *clofibrate*, *bezafibrate*, *ciprofibrate*, *gemfibrozil*, dan *fenofibrate*. Di Indonesia saat ini yang banyak beredar adalah *gemfibrozil* dan *fenofibrate*.¹⁴ Mekanisme kerja obat golongan ini dalam tata laksana dislipidemia adalah melalui interaksi dengan *peroxisome proliferator-activated receptor α* (PPAR-α) yang kemudian akan memengaruhi target gen yang berperan dalam transpor dan metabolisme lipid terutama di jaringan liver dan lemak serta di otot, ginjal dan kardiomyosit.²¹ Efek utama dari terapi obat golongan *fibrate* tampak terutama pada penurunan kadar trigliserida sebesar 28-77%, namun juga mempunyai efek sekunder berupa peningkatan kolesterol HDL sampai dengan 20% dan penurunan kolesterol LDL sampai dengan 36%, tergantung jenis *fibrate* yang digunakan dan kadar lipid awal.²¹

Studi efikasi penggunaan *fibrate* dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular memberikan hasil yang bervariasi.²² Beberapa metaanalisis menyebutkan adanya penurunan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan kadar TG yang tinggi dan kadar kolesterol HDL yang rendah, namun tidak menurunkan mortalitas terkait kardiovaskular dan mortalitas total, sehingga panduan dari European Society of Cardiology 2019 menyimpulkan bahwa data efikasi penggunaan *fibrate* dengan tujuan kendali risiko kardiovaskular tidak sekuat data dari *statin*.²² Pemberian *fibrate* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan peningkatan kadar trigliserida namun menoleransi pemberian *statin*. Perkeni 2019 merekomendasikan penggunaan *fibrate* sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan kadar trigliserida >500 mg/dl dengan tujuan utama untuk mencegah pankreatitis. Terapi *fibrate* juga dapat ditambahkan sebagai kombinasi dengan *statin* pada pasien dengan risiko tinggi dan telah mendapatkan terapi *statin*, namun kadar TG masih >200 mg/dl.¹⁴

e. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor (PCSK9 inhibitor)

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) merupakan zimogen yang diekspresikan oleh hepatosit, yang beredar dalam plasma dan mengikat reseptor LDL bersama dengan LDL dan berperan dalam endositosis LDL yang diperantarai reseptor. Target kerja dari PCSK9 ini adalah kompleks reseptor-ligan yang berperan dalam degradasi lisosom, sehingga mengalihkan reseptor dari jalur daur ulang normalnya, yang berakibat liver mengalami penurunan kemampuan dalam membersihkan partikel LDL dari darah, sehingga terjadi peningkatan kadar LDL dalam darah. Penghambatan PCSK9 akan meningkatkan jumlah dari reseptor LDL yang berujung pada penurunan kadar LDL dalam darah. PCSK9 *inhibitor* dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sekitar 60% bergantung kepada dosis yang digunakan. Pemberian bersamaan dengan *statin* dapat menurunkan kolesterol LDL 46-73% lebih besar dibandingkan dengan plasebo dan 30% lebih besar dibandingkan dengan *ezetimibe*. Perbedaan utama dari *statin* adalah pemberian obat kelompok ini juga akan menurunkan kadar *lipoprotein* Lp(a) sekitar 30-40%.

Terdapat dua studi besar yang menggunakan golongan obat ini yaitu studi *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER Trial),²³ yang melihat efikasi dari *evolocumab* dan studi *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (Odyssey outcome) yang menilai efikasi dari *alirocumab*.²⁴ PCSK9 *inhibitor* ini dapat mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien dengan ASCVD stabil atau *recent acute coronary syndrome* (ACS) yang sudah diterapi dengan *moderate-* dan *high-intensity statin*.²⁵

1. Panduan pengelolaan dislipidemia aterogenik

Hampir semua panduan pengelolaan dislipidemia aterogenik yang dikeluarkan oleh organisasi seminat besar di dunia mengedepankan pengelolaan optimal untuk kolesterol LDL baik, dengan menggunakan baik *moderate-intensity statin* maupun *high-intensity statin*. Rangkuman panduan pengelolaan dislipidemia pada pasien diabetes melitus dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rangkuman rekomendasi pengelolaan dislipidemia pada pasien diabetes melitus

Organisasi, tahun	Rekomendasi
Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), 2019 ⁽¹⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Pemilihan obat antidiabetes dengan mempertimbangkan efek obat tersebut pada kadar lipid pasien • <i>Statin</i> dengan intensitas tinggi (<i>high</i>) harus segera diberikan tanpa melihat kadar lipid awal dari pasien diabetes yang disertai penyakit kardiovaskular atau untuk pasien berusia >40 tahun dengan satu atau lebih faktor risiko kardiovaskular seperti riwayat keluarga, hipertensi, merokok, atau albuminuria • <i>Statin</i> intensitas sedang (<i>moderate</i>) direkomendasikan pada pasien di bawah usia 40 tahun dengan faktor risiko <i>multiple</i> atau kadar LDL >100 mg/dl • Untuk pasien DM dengan penyakit kardiovaskular, target dari kolesterol LDL adalah <70 mg/dl dan bila target tersebut tidak tercapai dengan pemberian <i>statin</i> intensitas tinggi maka dipertimbangkan pemberian tambahan terapi <i>nonstatin</i> seperti <i>ezetimibe</i> atau PCSK9-<i>inhibitor</i>
Korean Dyslipidemia Guidelines, 2018 ⁽²⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien DM dengan faktor risiko kardiovaskular atau kerusakan organ target seperti albuminuria dan penyakit ginjal kronis, target kolesterol LDL adalah <70 mg/dl • Pasien DM dan dislipidemia harus menerapkan modifikasi gaya hidup • Kendali glukosa darah yang baik akan mengendalikan hipertrigliseredimia • Pilihan utama pada pasien DM dengan dislipidemia adalah <i>statin</i> • Jika pemberian <i>statin</i> tidak mencapai target kolesterol LDL maka dipertimbangkan kombinasi dengan <i>ezetimibe</i> atau PCSK9 <i>inhibitor</i>
European Society of Cardiology (ESC), 2019 ⁽²²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien DM2 dengan faktor risiko sangat tinggi, direkomendasikan penurunan kadar kolesterol LDL $\geq 50\%$ dari <i>baseline</i> dan/atau kadar kolesterol LDL <55 mg/dl • Pada pasien DM2 dengan faktor risiko tinggi, direkomendasikan penurunan kadar kolesterol LDL $\geq 50\%$ dari <i>baseline</i> dan/atau kadar kolesterol LDL <70 mg/dl • <i>Statin</i> direkomendasikan pada pasien DM tipe 1 dengan faktor risiko tinggi dan faktor risiko sangat tinggi • Sebelum melakukan pertimbangan kombinasi terapi, pastikan telah melakukan intensifikasi dari pemberian <i>statin</i> • Jika target kolesterol LDL belum tercapai, disarankan untuk melakukan kombinasi pemberian <i>statin</i> dengan <i>ezetimibe</i>
ACC/AHA/ADA, 2018 ⁽²⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Pada pasien usia ≤ 75 tahun, dengan klinis ASCVD, terapi <i>high-intensity statin</i> harus dimulai atau dilanjutkan dengan tujuan untuk mencapai target penurunan kolesterol LDL sebesar $\geq 50\%$ • Pasien DM2 usia 40-75 tahun menggunakan <i>moderate-intensity statin</i>, dan hitung nilai estimasi risiko untuk mempertimbangkan penggunaan <i>high-intensity statin</i> • Pada pasien dengan klinis ASCVD, yang dinilai memiliki risiko sangat tinggi, dapat dipertimbangkan penggunaan terapi PCSK9 <i>inhibitor</i>, setelah memastikan bahwa pemberian <i>statin</i> dan <i>ezetimibe</i> sudah pada dosis maksimal yang dapat ditoleransi • Pada pasien dengan klinis ASCVD, yang dinilai memiliki risiko sangat tinggi, dan sudah mendapatkan terapi obat penurun kolesterol LDL dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi, namun LDL masih ≥ 70 mg/dl, atau non-HDL ≥ 100 mg/dl, sangat direkomendasikan untuk menambah terapi PCSK9 <i>inhibitor</i> setelah sebelumnya dilakukan diskusi dengan pasien, tentang keuntungan, keamanan dan biaya • Pada pasien dengan klinis ASCVD yang mendapatkan terapi <i>statin</i> dosis maksimal yang dapat ditoleransi, dan pada pasien dengan nilai LDL ≥ 70 mg/dl, dapat ditambahkan <i>ezetimibe</i>

American Diabetes
Association, 2021⁽²⁸⁾

- Perubahan gaya hidup sehat yang berfokus pada penurunan berat badan dan jika dimungkinkan penerapan diet Mediterranean atau *Dietary Approaches to stop Hypertension* (DASH), mengurangi konsumsi lemak jenuh dan lemak trans, dan meningkatkan aktivitas fisik. Intensifikasi perubahan gaya hidup dan optimalisasi kendali glukosa darah
- Pada pasien DM berusia 40-75 tahun tanpa *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) direkomendasikan pemberian *moderate-intensity statin* sebagai tambahan untuk perubahan gaya hidup
- Pada pasien DM berusia 20-39 tahun dengan faktor risiko ASCVD direkomendasikan pemberian *statin* sebagai tambahan untuk perubahan gaya hidup
- Pada pasien DM dengan faktor risiko tinggi, terutama mereka dengan faktor risiko *multiple* untuk ASCVD atau berusia 50-70 direkomendasikan pemberian *high-intensity statin*
- Pada pasien DM dan risiko ASCVD 10 tahun $\geq 20\%$, direkomendasikan penambahan *ezetimibe* untuk *statin* dosis maksimal yang bisa ditoleransi dengan target penurunan kolesterol LDL $\geq 50\%$
- Untuk semua pasien DM dengan ASCVD tanpa memperhatikan usia, direkomendasikan pemberian *high-intensity statin* sebagai tambahan untuk perubahan gaya hidup
- Untuk pasien DM dan ASCVD, jika kolesterol LDL masih >70 mg/dl pada dosis *statin* maksimal yang dapat ditoleransi, maka dapat dipertimbangkan penambahan terapi obat penurun LDL (seperti *ezetimibe* atau PCSK9 *inhibitor*). *Ezetimibe* dapat menjadi pilihan awal karena dari segi harganya yang relatif lebih murah
- Untuk pasien yang tidak toleran dengan dosis *statin* yang diberikan, maka dosis maksimal yang masih bisa ditoleransi tetap diberikan
- Pada pasien DM >75 tahun yang sudah mendapatkan *statin* sebelumnya, maka terapi dapat dilanjutkan tanpa ada perubahan
- Pada pasien DM >75 tahun yang belum mendapatkan *statin* sebelumnya, maka dapat dipertimbangkan pemberian *statin* setelah mendiskusikan dengan pasien terkait manfaat dan risikonya
- *Statin* dikontraindikasikan pada DM dengan kehamilan

Kesimpulan

Dislipidemia aterogenik mempunyai karakteristik peningkatan kadar trigliserida, apoB, sdLDL dan penurunan kolesterol HDL. Kombinasi ini memberikan peningkatan risiko ASCVD yang signifikan pada pasien dengan diabetes melitus. Hingga saat ini panduan pengelolaan dislipidemia pada pasien diabetes mellitus masih mengedepankan penggunaan *moderate-* dan *high-intensity statin* untuk tata laksana dislipidemia aterogenik yang didasarkan pada risiko ASCVD dan risiko lain yang menyertai. *Ezetimibe* menunjukkan hasil yang positif dalam tata laksana dislipidemia pada pasien diabetes melitus, sehingga saat ini direkomendasikan sebagai pendamping pertama *statin* dengan pertimbangan efektivitas dan *cost*. PCSK9 *inhibitor* merupakan kelompok obat hipolipidemik yang sangat menjanjikan dengan tingkat keamanan dan efikasi telah dibuktikan, besar harapan obat golongan ini menjadi lebih terjangkau dari segi harga sehingga dapat digunakan secara luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation Atlas 9th edition. www.diabetesatlas.org: IDF 2019.
2. International Diabetes Federation Atlas 7th edition www.diabetesatlas.org: IDF 2015.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2017;14(2):88-98.
4. Kothari V, Bornfeldt KE. A New Treatment Strategy for Diabetic Dyslipidemia? *Diabetes* 2020;69:2061-3.
5. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K. Atherogenic dyslipidemia. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013;17(6): 969-76.
6. Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China. *Plos One* 2018;13(10):e0205709.
7. Das H, Banik S. Prevalence of dyslipidemia among the diabetic patients in southern Bangladesh: A cross-sectional study. *Diabetes & metabolic syndrome* 2019;13(1):252-7.
8. Soebardi S, Purnamasari D, Oemardi M, Soewondo P, Waspadji S, Soegondo S. Dyslipidemia in newly diagnosed diabetes mellitus: The Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Acta medica Indonesiana* 2009;41:186-90.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
10. Sattar N, Welsh P, Preiss D. The insulin resistance syndrome. In: Ralph A. DeFronzo, Ele Ferrannini, Paul Zimmet, K. George M.M. Alberti, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.*
11. Wu L, Parhofer KG. Diabetic Dyslipidemia. *Metabolism and Clinical and Experimental* 2014;63:1469-79.
12. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003;46(6):733-49.
13. Manoria PC, Mullasari A, Chopra HK, Parashar SK, Dutta AL, Pinto B, et al. The nuances of atherogenic dyslipidemia in diabetes: Focus on triglycerides and current management strategies. *Indian Heart Journal* 2013;65:683-90.
14. PERKENI Pedoman Pengelolaan dislipidemia di Indonesia 2019.
15. Devaraj S, Ji I. Optimum lipid testing for diabetic patients to enhance clinical care. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021;15:461-4.
16. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80(2):257-63.
17. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013;369(2):145-54.
18. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2008;371(9607):117-25.
19. Ng DS. Diabetic Dyslipidemia: From Evolving Pathophysiological Insight to Emerging Therapeutic Targets. *Can J Diabetes* 2013;32:319-26.
20. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose

DAFTAR PUSTAKA

- concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:850-7.
21. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;126(3):314-45.
 22. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020;41:111-88.
 23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;376(18):1713-22.
 24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018;379(22):2097-107.
 25. Reiter-Brennan C, Ose AD, Uddin SMI. ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleveland clinic journal of medicine* 2020;87(4):231-9.
 26. Rhee E-J, Kim HC, Lee EY, Song Y. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med*. 2019;34:723-71.
 27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285-350.
 28. American Diabetes Association 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Supplement 1):S125-50.

EZEFER: *Good Match to Achieve Lipid Target & Better CVD Protection*

Penyakit kardiovaskular (*cardiovascular disease/CVD*) menunjukkan peningkatan kejadian secara global dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia. *Screening* dan manajemen faktor risiko CVD seperti dislipidemia, hipertensi, diabetes melitus, serta kebiasaan merokok memegang peranan penting dalam usaha menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat CVD.¹ Dislipidemia, yakni kondisi kelainan fraksi lipid di mana dijumpai peningkatan kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein (LDL) cholesterol*, atau penurunan kadar *high-density lipoprotein (HDL) cholesterol*, merupakan salah satu faktor risiko utama CVD yang membutuhkan manajemen yang tepat sehingga risiko CVD dapat diminimalisasi.² Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2013 menunjukkan bahwa 35,9% penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun memiliki kadar kolesterol abnormal (≥ 200 mg/dl) dan lebih dari 15,9% penduduk memiliki kadar LDL tinggi maupun sangat tinggi.³ Retensi dan akumulasi LDL dan lipoprotein kaya ApoB lainnya menjadi tahap kunci yang mengawali terjadinya *atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)*.⁴

Berdasarkan *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk* tahun 2019, LDL merupakan parameter yang menjadi target utama dalam tata laksana dislipidemia untuk menurunkan risiko CVD. Tata laksana dislipidemia dilakukan dengan pendekatan individual berdasarkan stratifikasi risiko CVD pada masing-masing pasien. Semakin tinggi risiko pasien untuk mengalami CVD, maka target nilai LDL yang harus dicapai pun semakin kecil.⁵ Modifikasi gaya hidup harus selalu diupayakan pada setiap tahap perjalanan penyakit, dan untuk membantu mencapai target profil lipid. Beberapa pilihan agen farmakologi yang dapat digunakan bersamaan dengan modifikasi gaya hidup antara lain obat golongan *statin (rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin)*, *bile acid sequestrant (cholestyramine, colestipol)*, asam nikotinat (*niacin*), *fibrate (fenofibrate)*, *ezetimibe*, *inhibitor PCSK9*, dan asam lemak Omega-3.⁶

Statin menjadi pilihan terapi lini pertama yang direkomendasikan dalam tata laksana dislipidemia karena target kerja utamanya sebagai *LDL-lowering drug*. Berdasarkan berbagai penelitian, efikasi *statin* telah terbukti dalam menurunkan kolesterol LDL dan pencegahan primer serta sekunder penyakit kardiovaskular, sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.⁶ *Statin* dibedakan berdasarkan potensi penurunan LDL yang dihasilkan menjadi *high-*, *moderate-*, dan *low-intensity statin*. Semakin tinggi potensi kerja *statin* yang digunakan, semakin besar penurunan nilai LDL yang dapat diharapkan. Apabila pasien belum dapat mencapai target LDL setelah menerima terapi dengan *high-intensity statin* pada dosis tertinggi yang dapat ditoleransi, maka terapi dapat ditambahkan dengan *ezetimibe*.⁵

Ezetimibe merupakan suatu *selective cholesterol absorption inhibitor* yang bekerja dengan menghambat absorpsi kolesterol di saluran cerna tanpa memengaruhi absorpsi nutrisi larut lemak yang diperlukan oleh tubuh. Kombinasi *statin* dan *ezetimibe* diketahui bekerja sinergis dalam menurunkan nilai LDL.⁷ Sebuah *systematic review* dan metaanalisis pada pasien ASCVD menunjukkan bahwa penambahan *ezetimibe* pada terapi *statin* dapat memberikan tambahan penurunan LDL sebesar 22 mg/dl dibandingkan dengan monoterapi menggunakan *statin*.⁸

Hong SJ, et al. (2018) dalam studi I-ROSETTE menemukan bahwa kombinasi *ezetimibe* dan *rosuvastatin* secara signifikan mampu memperbaiki profil lipid pada pasien dengan hiperkolesterolemia dibandingkan monoterapi *rosuvastatin*. Seluruh pasien yang

mendapatkan kombinasi *ezetimibe* dan *rosuvastatin* mencapai target pengobatan berupa penurunan nilai LDL >50% dengan profil keamanan yang sebanding dengan monoterapi *rosuvastatin*.⁹ Manfaat klinis dari kombinasi ini juga dibuktikan pada studi yang dilakukan oleh Wang X, et al. (2016) berupa dijumpainya perbaikan profil lipid, regresi plak, serta peningkatan stabilitas plak pada pasien penyakit jantung koroner yang mendapatkan terapi kombinasi *ezetimibe* dan *rosuvastatin*.¹⁰

Setelah sebelumnya memasarkan obat untuk tata laksana dislipidemia dari golongan *statin* yaitu *rosuvastatin* dengan nama dagang ROSUFER, saat ini PT Ferron Par Pharmaceuticals juga memasarkan produk dengan kandungan zat aktif *ezetimibe* untuk melengkapi pilihan terapi dalam manajemen dislipidemia dengan nama dagang EZEFER.^{11,12}

KOMPOSISI

Tiap tablet mengandung *ezetimibe* 10 mg

INDIKASI

- Hiperkolesterolemia primer
Ezetimibe yang diberikan dengan inhibitor HMG-CoA *reductase* (*statin*) ataupun diberikan tunggal, diindikasikan sebagai terapi tambahan pada diet untuk menurunkan total-C, LDL-C, ApoB, dan TG dan, untuk meningkatkan HDL-C pada pasien hiperkolesterolemia primer (heterozigot *familial* dan *non-familial*).
- *Homozygous familial hypercholesterolemia* (HoFH)
Ezetimibe yang diberikan dengan *statin*, diindikasikan untuk menurunkan kadar total-C dan LDL-C yang meningkat pada pasien dengan HoFH. Pasien juga dapat menerima terapi tambahan (misalnya LDL *apheresis*).

KONTRAIKASI

- Hipersensitivitas terhadap komponen dalam obat.
- Kombinasi *ezetimibe* dengan inhibitor HMG-CoA *reductase* dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati aktif atau yang mengalami kenaikan transaminase serum terus-menerus yang tidak diketahui penyebabnya.
- *Ezetimibe* dikontraindikasikan selama kehamilan dan menyusui jika digunakan dengan *statin*.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Pasien harus melakukan diet penurunan lipid yang sesuai dan melanjutkan diet tersebut selama terapi dengan EZEFER. Dosis EZEFER yang direkomendasikan yaitu 10 mg satu kali sehari, digunakan secara tunggal atau kombinasi dengan *statin*. EZEFER dapat digunakan kapan saja, dengan atau tanpa makanan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rhee E, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2019;34(4):723–71.
2. Fodor G. Primary prevention of CVD: Treating dyslipidemia. *Am Fam Physician* 2011;83(10):1207-8.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013.
4. Ference BA. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–72.
5. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020;41:111-88.
6. PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019. Available at URL <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/12/Panduan-pengelolaan-dislipidemia-2019.pdf> cited Mar 8th, 2021.
7. Nutescu EA and Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1463-74.

8. Shaya FT, et al. Lipid-lowering efficacy of ezetimibe in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analyses. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2020;20:239–48.
9. Hong SJ, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong rosuvastatin & ezetimibe for hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018;40(2):226-41.e4.
10. Wang X, et al. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. *Heart Lung Circ* 2016;25(5):459-65.
11. Rosufer. *Package insert*. PT Ferron Par Pharmaceuticals. 2020.
12. Ezefer. *Package insert*. PT Ferron Par Pharmaceuticals. 2020.

HYPERGLYCEMIA IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY

Nengcy Erlina Tasik Rerung, Andi Cahyadi, Nur Rochmah, Maria Christina Shanty Larasati, Mia Ratwita Andarsini, Muhammad Faizi, IDG Ugrasena, Bambang Permono

Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga/Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya

Abstract

Introduction: Hyperglycemia is a well-known adverse effect of the corticosteroids and asparaginase given during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). ALL is a type of hematologic malignancy with high incidence in the childhood. The aim of this study is to investigate the impact of hyperglycemia during induction chemotherapy in childhood ALL.

Methods: This prospective study was done in Dr. Soetomo hospital from January to April 2018. The subject was newly diagnosed as ALL under the age of 18 years, treated with Indonesian childhood ALL 2013 protocol (standard risk (SR) group and high risk (HR) group). Hyperglycemia was defined as at least two separate random plasma glucose levels >200 mg/dl, which was evaluated before and during induction chemotherapy. Statistical analysis using Paired T-test for parametric and Wilcoxon test for nonparametric.

Results: Thirty-three children were enrolled, 18/33 boys with mean age 5.8 (SD 3.78) years, compromised as ALL-L1 30/33. They were treated with ALL-HR 19/33 and ALL-SR 14/33. In overall groups, the mean random blood glucose level significantly increased from 108 (SD 21.3) mg/dl to 147 (SD 48.1) mg/dl, (mean difference 38.67 mg/dl; 95% CI 18.08 to 59.26 mg/dl, $p=0.008$). In SR group, there was a significant increased of mean random blood glucose level from 102 (SD 13.5) mg/dl to 133 (SD 37.3) mg/dl, (mean difference 31.8 mg/dl; 95% CI 8.78 to 54.8 mg/dl; $p=0.01$). In HR group, the mean random blood glucose level increased from 113 (SD 51.9) mg/dl to 165 (SD 25.4) mg/dl, (mean difference 51.9 mg/dl; 95% CI 18.6 to 85.2 mg/dl, $p=0.004$).

Conclusion: Blood glucose level is significantly increase during induction chemotherapy in both SR and HR Indonesian childhood ALL 2013 protocol.

Keywords: leukemia, acute lymphoblastic leukemia, induction chemotherapy, hyperglycemia, corticosteroids, asparaginase

Introduction

Hyperglycemia is a common adverse effect of acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy. It has long been recognized as a consequence of corticosteroids (either prednisone or dexamethasone) and asparaginase therapy, both are key chemotherapeutic agents in the treatment of ALL. These medications are usually administered concurrently in high dose during the initial induction phase of chemotherapy. As a result, hyperglycemia frequently develops during this phase, and resolve after dose reduction or discontinuation of steroids and asparaginase.^{1,4} The potential mechanism may include beta cell dysfunction induced by chemotherapeutic drugs such as L-asparaginase, increased insulin resistance and hepatic gluconeogenesis induced by corticosteroids, or synergistic effects of those medications, given that those pharmacological agents are usually combined during initial induction therapy.^{1,4} The spectrum of hyperglycemia range widely from transient isolated episodes to severe, life-threatening complications such as diabetic ketoacidosis or nonketotic hyperglycemic hyperosmolar syndrome.⁵⁻⁷ Transient hyperglycemia that developed during this period mostly resolves as the chemotherapy is discontinued.³ However, affected children may need longer hospitalization and delay in chemotherapy; they may experience increase in infectious events and even have poorer survival outcomes.^{8,9}

Previous studies have documented prevalence of chemotherapy-related hyperglycemia about 10-30%. There were few published data regarding the epidemiology of treatment-related hyperglycemia for childhood ALL in Indonesia. The aim of the study is to evaluate the incidence of hyperglycemia during the induction chemotherapy for childhood ALL in Dr. Soetomo Hospital.

Methods

This is a prospective study involving consecutive patients, age younger than 18 years, in whom ALL was diagnosed and who were admitted to Dr. Soetomo hospital, Surabaya between January and April 2018.

We excluded patients with previous diagnosis of diabetes mellitus (DM) or who were treated with glucocorticoids. Medical records were reviewed to obtain relevant clinical data, including demographic information, such as age at diagnosis, sex, weight, height, and clinical parameters, such as initial white blood cell count (WBC), baseline C-reactive protein (CRP) level, baseline plasma glucose level, immunotyping of leukemic cells, and risk classification. Hyperglycemia was defined as at least two separate random plasma glucose levels >200 mg/dl according to the published guidelines for childhood diabetes. Plasma glucose level was evaluated before and during induction chemotherapy. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by height in meters squared. Using reference standards from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), each subject's body mass index BMI, BMI percentile for age, and BMI z-score for age were calculated. Based on current CDC guidelines, subjects with BMI greater than or equal to the 95th percentile for age and gender were defined as overweight and those with BMI greater than or equal to the 85th percentile for age and gender were defined as at risk for overweight.¹¹ Patients were treated according to the Indonesian childhood ALL 2013 protocol. The 1st day of treatment was set when steroid therapy was started. The entire protocol has been approved by the Ethic Committee of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

Data collected during this study is statistically analyzed using SPSS version 21.0.0.0. Descriptive statistics about the subject population were analyzed, including sex, age, and BMI at diagnosis. Proportion of subjects with hyperglycemia, overall and within each population category group (high risk and standard risk group), was also calculated. Chi-Square analysis was used to determine the significant statistical difference in the prevalence of hyperglycemia between groups. Paired T-test was used for parametric test while Wilcoxon test was used for nonparametric test. A *p*-value less than 0.05 is considered statistically significant.

Results

Thirty-three children were enrolled during our study period. All study subjects were newly diagnosed with ALL and received induction chemotherapy between January and April 2018. There were 18 boys and 15 girls, with mean age at the diagnosis 5.8 (SD 3.78) years old. Classification of ALL in the subjects was mainly ALL-L1, which found in 30 patients. Nineteen patients were treated as high-risk ALL (HR-ALL) and 14 patients were treated as standard-risk ALL (SR-ALL). Baseline characteristics are shown in table 1.

Table 1. The baseline characteristics of the patients

Characteristics	Number (%)
Sex	
Male	18 (54.5)
Female	15 (45.5)
Age	
<10 y	27(81.8)
≥10 y	6 (18.2)
Nutritional status	
Undernourished	16 (48.5)
Well-nourished	16 (48.5)
Overweight	1 (3)
Obese	0
CRP	
<20 mg/dl	27 (81.8)
≥20 mg/dl	6 (18.2)
Risk group	
Standard-risk	14 (42.4)
High-risk	19 (57.6)

In overall groups, 6 patients experienced hyperglycemia during induction chemotherapy, 5 of them treated with HR-ALL regimen and 1 patient treated with SR-ALL regimen. There was no significant difference in the incidence of hyperglycemia between HR-ALL and SR-ALL group with *p* value 0.117 (table 2). The mean random blood glucose level in overall groups significantly increased from 108 (SD 21.3) mg/dl to 147 (SD 48.1) mg/dl, (mean difference was 38.67 mg/dl; 95% CI 18.08-59.26 mg/dl, *p*=0.008).

Table 2. Incidence of hyperglycemia in HR-ALL dan SR-ALL group

Diagnosis	Hyperglycemia		Total	<i>p</i> value
	Yes	No		
HR-ALL	5	13	18	
SR-ALL	1	14	15	
Total	6	27	33	0.117

In SR-ALL group, there was a significant increase of mean random blood glucose level from 102 (SD 13.5) mg/dl to 133 (SD 37.3) mg/dl, (mean difference 31.8 mg/dl; 95% CI 8.78-54.8 mg/dl; *p*=0.01). In HR-ALL group, the mean random blood glucose level was also increased from 113 (SD 51.9) mg/dl to 165 (SD 25.4) mg/dl, (mean difference 51.9 mg/dl; 95% CI 18.6-85.2 mg/dl, *p*=0.004). Blood glucose profile during induction chemotherapy was shown in table 3.

Table 3. Blood glucose during induction chemotherapy

Groups	Before chemotherapy	During chemotherapy	Mean (95% CI)	<i>p</i> value
HR-ALL	113 (SD 51.9)	165 (SD 25.4)	51.9 (18.6-85.2)	0.004
SR-ALL	102 (SD 13.5)	133 (SD 37.3)	31.8 (8.78-54.8)	0.01
Overall	108 (SD 21.3)	147 (SD 48.1)	38.67 (18.08-59.26)	0.008

Discussion

In this study, 33 children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia and were in induction chemotherapy of their treatment in Dr. Soetomo hospital, were evaluated for hyperglycemia. Patients were followed-up for six weeks and were assessed for growth parameters and blood sugar. Hyperglycemia is defined as at least two random glucose level >200 mg/dl. According to this criteria, there were six cases of hyperglycemia (18% of the subjects). In a study by Banihashem et al. (2014), from 32 patients with acute leukemia, 17.2% of patients had hyperglycemia.¹²

Our study found that there was no significant difference between incidence of hyperglycemia and type of treatment regimen according to Indonesia childhood ALL protocol 2013 (Chi-Square $p=0.117$). This result was similar with Banihashem study, which also found no significant difference between incidence of hyperglycemia and different protocol of chemotherapy that used for treatment of children with acute leukemia (Chi-Square $p=0.983$).¹² Similar result was found in a study by Baillargeon et al. (2005) that evaluated transient hyperglycemia incidence in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia, where 11% of the study cohort developed hyperglycemia during induction chemotherapy.⁴ The result of our study showed that blood glucose level significantly increased in all groups during induction chemotherapy, with p value 0.008 on overall groups, p value 0.004 and 0.01 in HR-ALL and SR-ALL group, respectively.

Lowas et al. (2009) had studied the prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Transient hyperglycemia (TH) is a well-known adverse effect of the corticosteroids and asparaginase given during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). This study found that overweight, age ≥ 10 years, and use of native L-asparaginase were significant predictors of TH.¹³

Table 4. Summary of previous studies

Authors (year)	Percentage of children that developed hyperglycemia or diabetes	Chemotherapeutic agents evaluated in the study	Year of publication
Banihashem, et al. (2014)	27.5%	L-asparaginase, glucocorticoids, vincristine, doxorubicin	2014
Baillargeon, et al. (2005)	11%	L-asparaginase, glucocorticoids, vincristine, doxorubicin	2005
Weiser, et al. (2004)	37%	Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate	2004
Pastore, et al. (1984)	50%	L-asparaginase	1984
Pui, et al. (1981)	9.7%	L-asparaginase, prednisone	1981

Hyperglycemia and diabetes induced by chemotherapy occur in the range of 10-30%. Pui, et al. (1981) reported 9,7% incidence of hyperglycemia in pediatric ALL patients in the induction chemotherapy after receiving prednisone and L-asparaginase.³ Weiser, et al. (2004) documented an incidence of hyperglycemia in 37% of patients during induction chemotherapy.¹⁴ According to Pastore, et al. (1984), 50% of children with ALL developed hyperglycemia, while Banihashem, et al. (2014) reported that 27,5% of the pediatric patients developed either diabetes mellitus or hyperglycemia.¹²

There is a complex pathophysiology that could explain the development of hyperglycemia in the pediatric population receiving induction chemotherapy for ALL. DeFronzo, et al. (1996) have described a series of events that may lead to pathogenesis of diabetes, as follow: 1) Some patients showed a predisposition to insulin resistance and propensity for β -cells failure; 2) Specific risk factors such as preexisting obesity reinforce these defects, 3) Diabetes mellitus comes up when concomitant insulin secretory defect is present, regardless of the etiology.¹⁵

During a standard treatment regimen of ALL, children will receive 3 drugs in the first month of the therapy, including L-asparaginase, vincristine and steroids such as prednisolone. Children in high risk group of ALL receive a fourth chemotherapeutic agents, mostly daunorubicin. Additionally, intrathecal chemotherapy, usually with methotrexate, is given. L-asparaginase inhibits insulin protein synthesis by directly reducing glucose-stimulated release of insulin from β - cells and indirectly reducing insulin production by inducing pancreatitis. Furthermore, it is known that corticosteroids may induce insulin resistance. These effects may lead to the development of diabetes mellitus in children receiving chemotherapy, and more often in those with additional risk factors.^{16,17}

Hyperglycemia occurs commonly in the pediatric population receiving induction chemotherapy, but a combination of glucocorticoids and L-asparaginase may cause diabetes mellitus. Physicians should be aware of each patient's risk factors and perform an early yet careful screening for hyperglycemia (fasting glucose levels) during the treatment course of the children with ALL.¹⁸

Furthermore, implementation of the right treatment approach for hyperglycemia, such as insulin, permits an early clinical and biochemical normalization and allows thereby the continuation of the chemotherapy. The use of insulin may reduce the period of hyperglycemia and therefore the possible future metabolic side effects.

Conclusion

The incidence of hyperglycemia between children receiving HR-ALL and SR-ALL treatment regimen was found not significant in this study, but mean blood glucose level in each group was significantly increased during induction chemotherapy in both groups. Therefore, we recommend clinicians to be aware of the risk of hyperglycemia in childhood ALL during the induction chemotherapy. Future investigations of pediatric cohorts are needed to evaluate the impact of transient hyperglycemia as well as diabetes mellitus at clinical outcome, long-term survival and metabolic syndrome of children with ALL.

Conflicts of interest: none declared.

Funding: none declared.

DAFTAR PUSTAKA

1. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002;16:225-43.
2. Cetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994;25:219-29.
3. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, et al. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
4. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-3.
5. Roberson JR, Raju S, Shelso J, Pui CH, Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-12.
6. Dundar B, Eren E, Oktem F, Dundar N, Tunc B, Canatan D. Hyperosmolar non-ketotic syndrome in a child associated with L-asparaginase and prednisolone. *Pediatr Int* 2007;49:256-7.
7. Venkatraman R, Jayashree M, Singhi S, Marwaha RK. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia undergoing induction chemotherapy: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:234-5.
8. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 2009;155:73-8.

DAFTAR PUSTAKA

9. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23:245-50.
10. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes* 2006;7:343-51.
11. Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. CDC 2000;11:13-4.
12. Banihashem A, Ghasemi A, Ghaemi N, Moazzen N, Amirabadi A. Prevalence of transient hyperglycemia and diabetes mellitus in pediatric patients with acute leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2014;4: 5-10.
13. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:814-18.
14. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004;100:1179-85.
15. DeFronzo RA, Del Prato S. Insulin resistance and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996;10:243-5.
16. Pastore G, Saracco P, Brach del Prever A, Iannacci L, Mini-ero R et al. Glucose metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to two different L- asparaginase schedules. *Acta Haematol* 1984;72:384-7.
17. Skomra S, Przybylska T (1992) Transient diabetes mellitus with ketoacidosis in a child during the treatment of acute lymphoblastic leukemia with L-asparaginase. *Pol Tyg Lek* 1992;47:31-2.
18. Maria Moschovi. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Hematol Diabetes* 2018;2:1-3.

FAKTOR RISIKO DISABILITAS BERAT PADA ANAK DENGAN GUILLAIN-BARRE SYNDROME DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Ratih Dwi Andini, Darto Saharso, Prastiya Indra Gunawan

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Departemen Neurologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: *Guillain-Barré Syndrome* (GBS) merupakan penyebab paralisis neuromuskular akut yang paling sering ditemukan. Prognosis anak-anak dengan GBS pada umumnya tergolong baik, namun terdapat kemungkinan prognosis buruk yang membutuhkan ventilasi mekanis dan mengakibatkan terjadinya defisit neurologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati faktor risiko disabilitas yang berpengaruh pada anak dengan GBS di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* yang dilakukan pada anak dengan GBS, menggunakan data yang diperoleh dari rekam medis. **Outcome** pasien selama perawatan pada penelitian ini adalah sembuh, disabilitas, dan meninggal. Analisis statistik menggunakan uji Chi-Square dengan nilai signifikansi $p < 0,05$. **Hasil:** Sebanyak 61 anak dengan GBS memenuhi kriteria inklusi selama masa studi penelitian. Anak laki-laki didapatkan sebanyak 54,1% dan infeksi saluran pernapasan atas merupakan penyebab paling sering (73,8% kasus). *Mean* usia pada penelitian ini adalah 8,4($\pm 3,79$) tahun. Sebagian besar jenis GBS adalah *acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* (AIDP) yakni sebanyak 89,1% kasus. Hasil analisis menunjukkan bahwa pasien GBS yang mengalami gagal napas dengan penggunaan ventilasi mekanis, menunjukkan *odds ratio* terjadinya disabilitas berat sebesar 8,9(1/0,112) kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak menggunakan ventilasi mekanis. **Kesimpulan:** Penggunaan ventilasi mekanis merupakan faktor risiko terjadinya disabilitas berat pada anak dengan GBS.

Kata kunci: anak, GBS, ventilasi mekanis, disabilitas berat

PENDAHULUAN

Guillain-Barré Syndrome (GBS) adalah suatu kondisi yang tergolong langka, di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sistem saraf perifer. Faktor pemicu GBS sebagian besar adalah infeksi saluran pernapasan atas atau infeksi saluran cerna. *Campylobacter jejuni* merupakan penyebab dari sepertiga infeksi. Kasus penyakit GBS memang tergolong jarang, namun dalam beberapa tahun terakhir jumlah kasusnya dilaporkan terus mengalami peningkatan. Di Eropa dan Amerika Utara kasus GBS diperkirakan berkisar antara 0,81-1,8 kasus per 100.000 penduduk setiap tahunnya, dengan rasio kejadian pada laki-laki dan wanita 3:2. Di Indonesia belum ditemukan data yang jelas tentang penyakit GBS, namun pada tahun 2018-2019 dilaporkan data pasien GBS di RS Dr. Soetomo Surabaya mengalami kenaikan sekitar 60%, yakni sebanyak 44 kasus. Diagnosis GBS pada anak-anak sering terlambat terutama pada anak berusia kurang dari 6 tahun karena memiliki gejala yang mirip dengan infeksi virus.^{1,2,3} Diperlukan penanganan yang tepat dan cepat untuk menghindari kegawatan (kegagalan otot pernapasan) dan kecacatan pascaserangan akut.^{2,4} Beberapa ahli menemukan bahwa faktor-faktor yang menjadi penyebab prognosis buruk pada anak dengan GBS meliputi usia yang lebih tua, riwayat infeksi saluran cerna sebelumnya, keparahan penyakit pada fase akut, cedera aksional pada CNS, serta kebutuhan ventilasi mekanis.⁵

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien GBS yang mendapatkan perawatan di instalasi rawat inap neurologi snak, PICU, dan ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode waktu 1 Januari 2016 hingga 31 Juli 2019. Kriteria inklusi adalah semua anak usia ≤ 18 tahun dan pasien yang baru didiagnosis dengan GBS yang ditegakkan oleh dokter spesialis anak konsultan neurologi. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat GBS sebelumnya atau memiliki data rekam medis yang tidak lengkap. Variabel tergantung yaitu disabilitas berat. Variabel bebas pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, gejala klinis, riwayat infeksi, pemeriksaan laboratorium, skala *Medical Research Council* (MRC), ventilasi mekanis, terapi GBS, dan jenis GBS. Analisis faktor risiko pada variabel bebas dilakukan dengan uji Chi-Square dengan signifikansi $p < 0,05$. Protokol penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo.

HASIL

Pada semua subjek penelitian dilakukan pencatatan demografi dan data klinis, serta dilakukan perhitungan skala disabilitas GBS dan skala MRC. Terdapat 61 pasien yang memenuhi kriteria dalam

penelitian ini, dengan kasus terbanyak yaitu pada tahun 2018. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat dalam tabel 1, yaitu didapatkan perbedaan antara jenis kelamin, di mana pasien lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dengan rerata usia 8,5 tahun.

Penyebab infeksi sebelum terjadinya kelemahan, didapatkan infeksi saluran pernapasan atas adalah yang paling sering sebanyak 45(73,8%) kasus, diikuti demam sebanyak 8(13,1%) kasus. Penyebab lainnya adalah gastroenteritis (3 kasus), trauma (3 kasus), imunisasi (1 kasus yang terjadi setelah menerima vaksin difteri/pertusis/tetanus) dan operasi (1 kasus). Rata-rata waktu sejak terjadinya penyakit hingga terjadi polineuropati adalah sekitar 6 hari.

Komplikasi yang memperberat penyakit GBS paling sering disebabkan oleh pneumonia dan atelektasis paru ditemukan sebanyak 35(57,4%) kasus serta adanya gangguan otonom ditemukan pada 11,5% kasus. Rata-rata lamanya sakit didapatkan yaitu sekitar 26 hari (3-4 minggu) sejak awal perawatan hingga pasien mengalami pemulihan. Gejala klinis paling sering diawali adanya kelemahan pada kedua tungkai bawah yaitu sebanyak 51(83,6%) pasien.

Tabel 1. Karakteristik anak dengan GBS

Karakteristik	
Usia (tahun), mean (\pmSD)	8,4 (\pm 3,79)
Usia (tahun), n (%)	
<5 tahun	7(11,5)
5-10 tahun	34(55,7)
>10 tahun	20(32,8)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	33(54,1)
Perempuan	28(45,9)
Onset penyakit, mean (\pmSD)	6,5(\pm 5,6)
Jenis kelemahan, n (%)	
Paraparese	10(16,4)
Tetraparese	51(83,6)
Gangguan otonom	
Ada	7(11,5)
Tidak ada	54(88,5)
Riwayat infeksi, n (%)	
ISPA	45(73,8)
Diare	3(4,9)
Trauma	3(4,9)
Vaksinasi	1(1,6)
Demam	8(13,1)
Post-op	1(1,6)
Komplikasi, n (%)	
Ada	26(42,6)
Tidak ada	35(57,4)
Lama sakit (hari), mean (\pmSD)	26,4(\pm 19,4)
Gejala klinis, n (%)	
Kelemahan	51(83,6)
Nyeri	2(3,3)
Parestesia	2(3,3)
<i>Ophthalmoplegia</i>	6(9,8)

Kelainan motorik dengan derajat bervariasi pada saat pasien masuk RS dijelaskan pada tabel 2. Klasifikasi berdasarkan skala disabilitas GBS saat masuk RS, terdapat 13,1% pasien dapat mempertahankan kemampuan berjalan (skala 1, 2, dan 3) dan sisanya terdapat 86,8% pasien menunjukkan derajat parah (skala 4, 5, dan 6), dengan komplikasi gagal napas memerlukan oksigen ventilator sebanyak 22(36%) pasien. Adapun penyebab sebagian besar pneumonia disebabkan oleh penggunaan ventilator pada perawatan pasien yang terlalu lama.

Setelah satu minggu perawatan, didapatkan peningkatan satu atau lebih nilai pada skala disabilitas GBS, yaitu terdapat 26 pasien yang mengalami *outcome* yang baik, terdiri dari 1(1,6%) pasien dengan defisit yang tidak ada atau minor, 6(9,8%) pasien dapat berjalan 10 meter tanpa bantuan, 19(31,1%) pasien memerlukan pendampingan untuk berjalan. Terdapat 2 pasien pulang setelah perawatan di RS selama 5 hari dengan kondisi pasien dapat berjalan 10 meter tanpa bantuan. Sedangkan *outcome* yang buruk terdapat sekitar 35 pasien dengan skala disabilitas GBS yang masih sama atau menurun, yaitu 15(24,6%) pasien dengan kondisi di atas tempat tidur, 19(31,1%) pasien memerlukan alat bantu napas ventilator dan 1(1,6%) pasien meninggal setelah perawatan 3 hari dengan komplikasi gagal napas.

Nilai skala disabilitas GBS saat pasien keluar RS dengan hasil *outcome* baik berupa peningkatan satu atau lebih didapatkan pada 38 pasien, yaitu meliputi gejala defisit tidak ada atau minor diobservasi pada 2(3,3%) pasien, 10(16,4%) dapat berjalan 10 meter tanpa bantuan, 26(42,6%) memerlukan pendampingan untuk berjalan. *Outcome* yang buruk ditemukan pada 23 pasien, dengan kondisi 12(19,6%) pasien harus di atas tempat tidur dan didapatkan sebanyak 8(13,1%) pasien pulang dengan kondisi harus masih menggunakan trakeostomi serta 3(4,9%) pasien meninggal karena penyakit ini.

Skala MRC digunakan untuk menilai kekuatan otot dari 0 sampai 5 pada 4 otot (proksimal dan distal) pada kedua anggota badan atas dan bawah, dengan skala berkisar dari 40 (normal) hingga 0 (kuadriplegik). Pada tabel 2 didapatkan tingkat keparahan kelainan motorik saat masuk RS yang dikelompokkan sebagai ringan (skala MRC >30) sebanyak 0 pasien, sedang (skala MRC 11-30) sebanyak 5(8,2%) pasien, dan berat atau parah (skala MRC 0-10) sebanyak 56 (91,8%). Setelah satu minggu perawatan, hanya sedikit yang mengalami perbaikan MRC, yaitu skala MRC sedang sebanyak 19(31,1%) pasien dan masih didapatkan kriteria berat sebanyak 42(68,9%) pasien.

Tabel 2. Tingkat keparahan penyakit GBS

Karakteristik	n (%)
Skala disabilitas GBS saat masuk RS	
5	20(32,8)
4	34(55,7)
3	5(8,2)
2	2(3,3)
Skala disabilitas GBS saat perawatan 1 minggu	
6	1(1,6)
5	19(31,1)
4	15(24,6)
3	19(31,1)
2	6(9,8)
1	1(1,6)
Skala disabilitas GBS saat keluar RS	
6	3(4,9)
5	8(13,1)
4	12(19,6)
3	26(42,6)
2	10(16,4)
1	2(3,3)
Skala MRC saat masuk RS	
Ringan (31-40)	0
Sedang (11-30)	5(8,2)
Berat (0-10)	56(91,8)
Skala MRC saat 1 minggu perawatan	
Ringan (31-40)	0
Sedang (11-30)	19(31,1)
Berat (0-10)	42(68,9)

Pada pemeriksaan *electromyography* (EMG) didapatkan sebanyak 9(19,6%) pasien memiliki pola demielinasi, 3(6,5%) pasien memiliki pola aksonal, dan 34(73,9%) pasien merupakan gabungan antara pola aksonal dan demielinasi (*mixed neuropathy*). Distribusi subtype GBS yang ditemukan antara lain meliputi: *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy* (AIDP) sebanyak 89,1%, *acute motor-sensory axonal neuropathy* (AMSAN) sebanyak 4,3%, *acute motor axonal neuropathy* (AMAN) sebanyak 2,2% dan *Miller-Fisher syndrome* (MFS) pada 4,3%. Lumbal pungsi hanya dilakukan pada 4 pasien, konsentrasi protein yang meningkat terdapat pada 3 pasien tanpa disertai peningkatan hitung sel (disosiasi albuminositologi).

Dari hasil laboratorium pasien GBS dijumpai adanya peningkatan dari leukosit yang menandai proses infeksi pada 40(65,6%) pasien, anemia 4(6,6%) pasien, *acute kidney injury* 3(4,9%) pasien, dan hipokalemia 3(4,9%) pasien. Sekitar 26(42,6%) pasien mengalami asidosis atau alkalosis respiratorik yang menunjukkan adanya gagal napas sehingga diperlukan ventilasi mekanis. Sisanya sekitar 15(24,6%) pasien dijumpai nilai laboratorium yang normal.

Tabel 3. Pemeriksaan Penunjang pasien GBS

Karakteristik	n (%)
Gambaran elektrodiagnostik	
Demielinasi	9(19,5)
Aksonal	3(6,5)
Mixed	34(73,9)
Jenis GBS	
AIDP	41(89,1)
AMSAN	2(4,3)
AMAN	1(2,2)
MFS	2(4,3)
Lumbal pungsi	
Disosiasi albuminositologi	3(7,5)
Normal	1(2,5)
Laboratorium	
Normal	15(24,6)
Anemia	4(6,6)
Leukositosis	40(65,6)
Acute Kidney Injury	3(4,9)
Hipokalemia	3(4,9)
Asidosis/alkalosis	26(42,6)

Tabel 4 menunjukkan terapi yang diberikan pada pasien GBS, meliputi 18(29,5%) pasien menerima IVIG, 2(3,3%) menerima plasmaferesis atau pertukaran plasma, 20(32,8%) hanya mendapat steroid, dan 21(34,4%) pasien mendapat kedua terapi IVIG dan steroid.

Tabel 4. Terapi GBS

Terapi	n
IVIG	18
Steroid	20
IVIG dan steroid	21
Plasmaferesis	2

Pada tabel 5 dijelaskan mengenai *outcome* yang didapatkan dari skala disabilitas GBS saat pasien keluar RS. *Outcome* yang baik didapatkan pada 12(19,7%) pasien di mana pasien mengalami gejala defisit neurologis ringan. Sedangkan *outcome* yang buruk ditemukan pada 46(75,4%) pasien, di mana 3(4,9%) pasien meninggal dengan penggunaan alat bantu napas ventilator disertai komplikasi pneumonia.

Tabel 5. Outcome klinis pasien GBS

Karakteristik	n	%
Sembuh atau gejala defisit ringan	12	19,7
Disabilitas berat	46	75,4
Meninggal	3	4,9
Total	61	100

Analisis hubungan faktor risiko disabilitas pada pasien anak dengan GBS, meliputi jenis kelamin, usia, riwayat infeksi, gejala klinis, pemeriksaan laboratorium, komplikasi, jenis GBS, skala MRC saat masuk RS, terapi dan penggunaan ventilasi mekanis dilakukan dengan uji Chi-Square (tabel 6). Didapatkan 56 pasien GBS yang memiliki skala MRC berat dan hanya 5 pasien dengan disabilitas sedang. Dari hasil analisis dengan uji Chi-Square skala MRC dan penggunaan ventilasi mekanis saat masuk RS memiliki hubungan yang signifikan dengan faktor risiko disabilitas pasien GBS dengan nilai $p=0,000$ dan $p=0,022$ ($<0,05$).

Tabel 6. Korelasi karakteristik pasien GBS dengan skala disabilitas GBS saat keluar RS

Karakteristik	Skala disabilitas GBS saat keluar RS			p
	Baik	Tidak baik	Total	
Jenis kelamin				
Laki-laki	9	24	33	0,194
Perempuan	3	25	28	
Usia				
<5 tahun	0	7	7	0,524
5-10 tahun	8	26	34	
10 tahun	4	16	20	
Jenis kelemahan				
Paraparese	4	6	10	0,096
Tetraparese	8	43	51	
Riwayat infeksi				
ISPA	10	35	45	0,962
Diare	1	2	3	
Trauma	0	3	3	
Vaksinasi	0	1	1	
Demam	1	7	8	
Post op	0	1	1	
Komplikasi				
Ya	2	24	26	0,499
Tidak	10	25	35	
Skala MRC saat masuk RS				
Sedang (11-30)	5	0	5	0,000*
Berat (0-10)	7	49	56	
Jenis GBS				
AIDP	2	39	41	0,488
AMSAN	0	2	2	
AMAN	0	1	1	
MFS	0	2	2	
Ventilasi Mekanis				
Ya	1	22	23	0,022*
Tidak	11	27	38	
Laboratorium				
Abnormal				
Anemia	0	4	4	1,000
Leukositosis	5	35	40	0,086
Acute Kidney Injury	0	3	3	1,000
Hipokalemia	1	2	3	0,374
Asidosis/Alkalosis	3	23	26	0,329
Gejala Klinis				
Kelemahan	8	43	51	0,235
Nyeri	1	1	2	
Parestesi	2	4	6	
Ophtalmoplegia	1	1	2	

Pada tabel 7 tampak bahwa sekitar 85,1% pasien GBS yang pulang dari RS setelah mendapatkan perawatan mengalami perbaikan pada skala disabilitas GBS. Untuk masing-masing terapi yang diberikan pada pasien menghasilkan perbaikan skala disabilitas GBS yang signifikan, yaitu sebanyak 80% pasien yang mendapatkan terapi steroid saja, 100% pada pasien yang menerima plasmaferesis, sebanyak 94,4% pasien yang diterapi dengan IVIG serta 80,9% pasien yang diberikan terapi kombinasi IVIG dan steroid. Data skala disabilitas GBS tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji Kruskal-Wallis test dengan nilai signifikansi sebesar 0,258, artinya terapi tidak bermakna dengan disabilitas berat.

Tabel 7. Hubungan hasil terapi terhadap outcome pasien GBS

Karakteristik, n (%)	IVIG	Steroid	IVIG & Steroid	PE	p
Skala disabilitas GBS saat keluar					0,258
RS					
6	1(1,6)	1(1,6)	1(1,6)	0	
5	0	0	0	0	
4	7(11,5)	2(3,3)	10(16,4)	1(1,6)	
3	8(13,1)	12(19,7)	5(8,2)	1(1,6)	
2	2(3,3)	4(6,5)	4(6,5)	0	
1	0	1(1,6)	1(1,6)	0	
Meninggal	1(1,6)	1(1,6)	1(1,6)	0	0,054

p signifikan: $p < 0,05$

Proporsi pasien yang meninggal didapatkan pada mereka yang membutuhkan ventilasi (keseluruhan 4,9%; 1/20 pasien menggunakan terapi steroid saja, 1/18 diterapi IVIG serta 1/21 diterapi dengan kombinasi IVIG dan steroid). Hasil analisis diperoleh $p = 0,054$, artinya terapi yang diberikan tidak memiliki hubungan dengan jumlah kematian.

Dari hasil analisis pada tabel 8, tampak bahwa penggunaan ventilasi mekanis memiliki nilai $p < 0,05$ dengan nilai konstanta 0,112. Hal ini menjelaskan bahwa pasien GBS yang mengalami gagal napas dengan penggunaan ventilasi mekanis, menunjukkan *odds ratio* terjadinya disabilitas berat sebesar 8,9 (1/0,112) kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak menggunakan ventilasi mekanis.

Tabel 8. Model analisis multivariat faktor risiko disabilitas pada pasien GBS

Variabel	Exp (B)	CI 95%	Nilai p
Jenis Kelamin	0,320	0,077 – 1,326	0,116
Usia	0,813	0,210 – 3,141	0,956
Jenis kelemahan	0,279	0,064 – 1,218	0,089
Penggunaan ventilasi mekanis	0,112	0,013 – 0,932	0,043*
Skala MRC	0,000	0,000	0,999
Tipe GBS	2,136	0,177 – 25,731	0,550
Terapi	0,938	0,225 – 3,901	0,729
Gejala Klinis	5,125	0,290 – 90,703	0,570
Anemia	0,000	0,000	0,999
Leukositosis	0,286	0,078 – 1,053	0,060
Acute kidney injury	0,000	0,000	0,999
Hipokalemia	0,468	0,039 – 5,638	0,550
Asidosis/alkalosis	0,377	0,091 – 1,562	0,179
Constant	0,112		

*p signifikan: $p < 0,05$

DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan rerata usia subjek penelitian adalah 8,5 (SD 3,79) tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Kalita (2018), yang menyatakan bahwa sebagian besar kejadian GBS terjadi pada kelompok usia 3-9 tahun dan disebabkan karena adanya

paparan beberapa infeksi, toksin dan peningkatan kerentanan mielin muda terhadap demielinasi.⁶ Di Harbin, Tiongkok, angka kejadian GBS tertinggi dijumpai pada kelompok usia di bawah 10 tahun dibandingkan 10 tahun ke atas, yaitu dengan *odds ratio* (OR) 1,98.⁷ Pada penelitian ini tidak ada hubungan signifikan antara usia dengan risiko kejadian disabilitas pada anak dengan GBS di RSUD Dr. Soetomo. Hal ini bertentangan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa usia merupakan faktor yang menjadi penyebab hasil luaran yang buruk pada pasien GBS.^{5,8} Pemulihan fungsi jangka panjang pada anak-anak relatif lebih baik daripada orang dewasa, dikarenakan regenerasi saraf pada populasi anak lebih baik. Dalam studi ini, pasien dengan usia yang lebih muda memiliki hasil yang buruk untuk bisa berjalan di 2 bulan, hal ini dikarenakan serabut saraf yang belum matang pada anak-anak. Serat mielin yang lebih sedikit lebih rentan terhadap saraf yang cedera pada GBS.⁹

Sebagian besar subyek penelitian adalah laki-laki sebanyak 33 pasien. Penelitian oleh Cheng (2002), insiden kasus GBS 0,67 per 100.000 orang per tahun, dengan rasio dominan adalah laki-laki 0,77 dibandingkan wanita 0,57.⁷ Berbeda menurut Suarez (2013) yang menjelaskan bahwa tidak terdapat perbedaan antara jenis kelamin antara laki-laki maupun perempuan.⁵ Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa laki-laki lebih sering menderita GBS dibandingkan perempuan.

Penelitian ini menunjukkan jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko disabilitas berat pada anak dengan GBS. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu (2012) menjelaskan bahwa jenis kelamin tidak memengaruhi hasil luaran jangka pendek pasien GBS.¹⁰

Pada penelitian ini penyebab infeksi sebelum terjadinya kelemahan, paling sering disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan atas sebanyak 45(73,8%) kasus. Penelitian oleh Suarez (2013) menjelaskan bahwa kejadian penyakit menular terjadi pada 40-70% pasien, dengan mayoritas 38% kasus adalah akibat infeksi saluran pernapasan.⁵ Didapatkan sekitar 70% pasien GBS didahului oleh infeksi saluran napas bagian atas oleh *Campylobacter jejuni* yang merupakan penyebab paling sering dari infeksi yang diidentifikasi, terutama pada tipe aksonal. Hasil dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara riwayat infeksi sebelum terjadinya gejala neurologis dengan disabilitas berat pasien GBS. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Chio (2003), bahwa tidak terdapat hubungan antara infeksi saluran pernapasan maupun infeksi saluran cerna dengan luaran pasien GBS.¹¹

Pada penelitian ini gejala klinis paling sering adalah diawali adanya kelemahan pada kedua tungkai bawah yaitu sebanyak 51(83,6%) pasien. Penelitian yang sama dilakukan oleh Suarez (2013) menunjukkan bahwa kelemahan dan hipo/arefleksia adalah gejala yang paling sering.⁵ Berbeda menurut Wu (2016), manifestasi klinis GBS pada anak lebih sering mengalami nyeri dan disfungsi bulbar.¹² Hasil dari penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara gejala klinis dengan faktor risiko disabilitas pada GBS.

Pada penelitian ini, komplikasi yang memperberat penyakit GBS disebabkan oleh pneumonia dan atelektasis paru yang dijumpai sebanyak 35(57,4%) kasus. Hal ini akibat kelemahan pada otot pernapasan yang menyebabkan hipoventilasi, gangguan batuk, retensi sekresi, dan atelektasis. Risiko pneumonia meningkat paling sering pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis. Penelitian oleh Orlikowski (2006), perawatan yang lama di ICU sejak awal masuk RS dan menggunakan intubasi merupakan faktor yang berkaitan dengan terjadinya onset dini pneumonia.¹³ Studi oleh Henderson (2003) melaporkan bahwa pasien GBS dengan ventilasi mekanis merupakan risiko tinggi terjadinya pneumonia nosokomial, yang adalah penyebab utama kematian.¹⁴

Berdasarkan hasil penelitian ini, penyebab pasien meninggal sebagian besar adalah pneumonia yang disebabkan oleh penggunaan ventilator pada perawatan pasien yang terlalu lama. Namun dari analisis statistik, komplikasi ini tidak memiliki hubungan dengan faktor risiko disabilitas pasien GBS. Penelitian berbeda oleh Kalita (2016) menjelaskan bahwa risiko kematian meningkat 6,9 kali pada pasien GBS dengan pneumonia.¹⁵

Pada penelitian ini tampak tidak adanya hubungan yang signifikan antara hasil pemeriksaan laboratorium dengan risiko kejadian disabilitas pada anak dengan GBS. Penelitian mendapati adanya peningkatan jumlah leukosit pada 40(65,6%) pasien, menunjukkan proses infeksi yang terjadi sebelum terjadinya gejala polineuropati. Sebanyak 26(42,6%) pasien mengalami asidosis atau alkalosis respiratorik yang menunjukkan adanya gagal napas sehingga diperlukan ventilasi mekanis. Penelitian ini menjumpai adanya gangguan elektrolit berupa hipokalemia yang ditemukan pada 3(4,9%) pasien. Penelitian oleh Kalita (2016) menemukan bahwa risiko kematian meningkat 2,55 kali lipat pada pasien dengan hipokalemia, yang berhubungan dengan adanya gangguan otonom. Selain itu dijelaskan juga bahwa hipokalemia bukan merupakan faktor risiko yang berkaitan dengan ventilasi mekanis atau *outcome* yang buruk pasien GBS.¹⁵

Pada penelitian ini, tingkat keparahan kelainan motorik yang dinilai dengan skala MRC saat masuk RS menjumpai derajat sedang (skala MRC 11-30) pada 5(8,2%) pasien dan berat atau parah (skala MRC 0-10) pada 56 (91,8%) pasien. Setelah perawatan 1 minggu hanya sedikit yang mengalami perbaikan menjadi skala MRC sedang sekitar 19(31,1%) pasien dan masih didapatkan kriteria berat sebanyak 42(68,9%)

pasien. Pada skala MRC saat masuk RS didapatkan sebanyak 56 pasien dengan disabilitas berat dan hanya 5 pasien yang mengalami disabilitas sedang, sehingga dari hasil analisis multivariat didapatkan $\exp(B)$ 0,000 disebabkan oleh data yang tidak heterogen. Namun, dari hasil uji Chi-Square skala MRC memiliki hubungan yang signifikan dengan faktor risiko disabilitas pasien anak GBS dengan nilai $p=0,000$. Hal ini sesuai dengan penelitian menurut Park (2016), di mana prediktor utama pasien GBS tidak dapat berjalan secara mandiri setelah 6 bulan atau 1 tahun adalah skala MRC yang rendah.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan ventilasi mekanis merupakan salah satu faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya disabilitas pasien anak dengan GBS. Hal ini sesuai dengan penelitian Kalita (2016), yang menjelaskan bahwa tingkat keparahan kelemahan motorik (skala MRC <2) merupakan faktor risiko yang berkaitan dengan ventilasi mekanis. Pasien yang mengalami gangguan napas dengan menggunakan ventilasi mekanis memiliki komplikasi serta angka mortalitas atau morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan ventilasi mekanis.¹⁵

Pada penelitian ini dari pemeriksaan *nerve conduction studies* dan *electromyogram* (NCS-EMG) ditemukan sub tipe GBS yang paling sering pada subjek penelitian adalah AIDP sebanyak 41(89,1%) pasien, AMSAN pada 2(4,3%) pasien, AMAN pada 1(2,2%) pasien dan MFS pada 2(4,3%) pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Kalita (2018), dalam studi yang melibatkan 140 anak-anak dengan GBS, dilaporkan bahwa 95 pasien anak memiliki sub tipe AIDP 68% dan 33 pasien memiliki GBS sub tipe AMAN.⁶ Hasil penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara jenis GBS dengan faktor risiko disabilitas pasien GBS. Pasien anak dengan GBS sub tipe AMAN cenderung mengalami penyembuhan yang lebih lambat daripada AIDP. Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dalam skala disabilitas pada kelompok AMAN dibandingkan dengan AIDP ($p=0,025$). Pada studi Kalita (2018), proporsi anak pada saat keluar RS dapat berjalan dan normal secara signifikan lebih tinggi pada kelompok AIDP dibandingkan AMAN.⁶ Hasil yang serupa juga dijumpai pada penelitian Nagasawa di Jepang, yang menjelaskan bahwa penyembuhan total didapatkan 100% pada kelompok AIDP dan 86% pada kelompok AMAN.¹⁷

Pada penelitian ini semua pasien mendapatkan terapi, yaitu 18(29,5%) pasien menerima IVIG, 2(3,3%) menerima plasmaferesis atau pertukaran plasma, 20(32,8%) hanya mendapat steroid dan 21(34,4%) pasien mendapat kombinasi terapi IVIG dan steroid. Dari hasil penelitian didapatkan sekitar 85,1% pasien GBS yang pulang dari RS setelah mendapatkan perawatan mengalami perbaikan pada skala disabilitas GBS. Penggunaan ventilasi mekanis berkorelasi dengan hasil yang lebih buruk ($p=0,019$) dibandingkan dengan pasien tanpa gagal napas selama tahap akut GBS. Sebanyak 80,3% pasien dalam penelitian ini mengalami peningkatan skala MRC setelah perawatan 1 minggu. Tidak terdapat perbedaan selisih rata-rata nilai skala MRC antara keempat jenis terapi yang diberikan yaitu dengan nilai $p=0,404$. Pemberian IVIG saja, kombinasi IVIG dan steroid atau plasmaferesis saja telah terbukti sama-sama memberikan hasil yang baik. Efek tampak lebih baik jika pengobatan diberikan dalam 2 minggu setelah onset kelemahan. Secara keseluruhan pengobatan tidak signifikan memengaruhi perbaikan skala disabilitas GBS dan skala MRC. Hal ini dapat disebabkan karena data populasi pasien GBS yang heterogen, sehingga menghasilkan uji terapi statistik yang tidak signifikan untuk menentukan efek terapi pada individu.

KESIMPULAN

Didapatkan 61 kejadian GBS selama periode Januari 2016 hingga Juli 2019 di RSUD Dr. Soetomo. Kasus GBS lebih banyak terjadi pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Hasil *outcome* pasien anak dengan GBS mengalami defisit neurologis ringan atau sembuh, disabilitas berat dan meninggal. Pada penelitian ini penggunaan ventilasi mekanis merupakan faktor risiko terjadinya disabilitas berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10(8):469-82.
2. Torricelli RE. Guillain-Barre' syndrome in pediatrics. *J Autoimmun Res*. 2016;3(2):1012-9.
3. Divisi Neurologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Data Rekam Medik Divisi Neurologi Anak 2019.
4. Willison HJ, Jacobs BC dan van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388(10045):717-27.
5. González-Suárez I, Sanz-Gallego I, de Rivera FJR, Arpa J.. Guillain-Barré syndrome: natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurology* 2013;13:95.
6. Kalita J, Kumar M, Misra UK. Prospective comparison of acute motor axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating

- polyradiculoneuropathy in 140 children with Guillain-Barré syndrome in India. *Muscle Nerve* 2018;57(5):761-5.
7. Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, Han H, Zhang Y, Wang WZ dan Fredrikson S. Distinct pattern of age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China. *J Neurol.* 2002;249(1):25-32.
 8. Vajsar J, Fehlings D, Stephens D. Long-term outcome in children with Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr.* 2003;142(3):305-9.
 9. Barzegar M, Toopchizadeh V, Maher MHK, et al. Predictive factors for achieving independent walking in children with Guillain-Barré syndrome. *Pediatric Research* 2017;82(2):333-9.
 10. Hu MH, Chen CM, Lin K, et al. Risk factors of respiratory failure in children with Guillain-Barré syndrome. *Pediatrics and Neonatology* 2012;53(5):295-9.
 11. Chio A, Cocito D, Leone M, et al. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003;60(7):1146-50.
 12. Wu X, Shen D, Li T, et al. Distinct clinical characteristics of pediatric Guillain-Barré syndrome: a comparative study between children and adults in Northeast China. *PLoS One* 2016;11(3):e0151611.
 13. Orlikowski D, Sharshar T, Porcher R, et al. Prognosis and risk factors of early onset pneumonia in ventilated patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1962-9.
 14. Henderson RD, Lawn ND, Fletcher DD, McClelland RL, Wijdicks EF. The morbidity of Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *Neurology* 2003;60(1):17-21.
 15. Kalita J, Ranjan A, Misra UK. Outcome of Guillain-Barré syndrome patients with respiratory paralysis. *QJM* 2016;109(5):319-23.
 16. Park S and Kim N. Early prediction factors of poor outcome in Guillain-Barré syndrome. *Soonchunhyang Medical Science* 2016;22(2):79-82.
 17. Nagasawa K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Electrophysiological subtypes and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome in Japan. *Muscle Nerve* 2006;33(6):766-70.

Breast Lumpectomy Surgery by Pectoral Nerve Block (Pecs Block) Without General Anesthesia – A Case Report

Ida Bagus Reza Nanda Iswara, Wayan Widana

Department of Anesthesiology & Pain Medicine Wangaya Hospital Denpasar

Abstract

Breast conserving surgery is usually performed under general anesthesia, or more recently combined with regional anesthesia techniques. Thoracic spinal block, thoracic epidural block, and thoracic paravertebral block are options of regional anesthesia that have been used in breast surgery, but anesthesiologists avoid them due to concern in potency of complications and side effects. After introduced by Blanco in 2011, pectoral nerves (Pecs) block appears as alternative procedure with fewer complications and lower incidence of postoperative pain. In this case report we describe a 32-year-old female patient admitted for elective lumpectomy of the left upper quadrant of the breast. Ultrasound guided Pecs II block was chosen as the anesthetic technique for this patient.

The authors reported successful management of anesthesia and pain without complications in breast surgery. Pecs II block as single anesthetic technique can be considered safe, advantageous, and effective in breast surgery with good hemodynamic stability and low incidence of side effects.

Introduction

Breast cancer is the most common cause of malignant neoplasm in women. In Indonesia, breast cancer contributes for more than 30% of all malignancies, and its incidence has increased significantly in the last decades. Surgery is the treatment of choice for this kind of cancer, and it is usually performed under general anesthesia. Recently, combined regional and general anesthesia technique becomes common in the management for breast cancer surgery. Thoracic paravertebral block (TPVB), thoracic epidural, and thoracic spinal block were initially the standard of choices, despite the complications and technical difficulties.¹

In 2012, Blanco introduced pectoral nerve (Pecs) II block or modified Pecs block as a novel approach to breast surgery. This new approach aims to provide effective anesthesia and multimodal postoperative analgesia in breast surgery. Several studies reported its advantages as combined anesthetic technique with general anesthesia, but only a few use it as single anesthetic technique. Pecs II block is technically simple, easy to perform, with lower risk of complications. Regional anesthesia technique also offers reduction in postoperative pain and postoperative nausea and vomiting (PONV).^{2,3}

Case Report

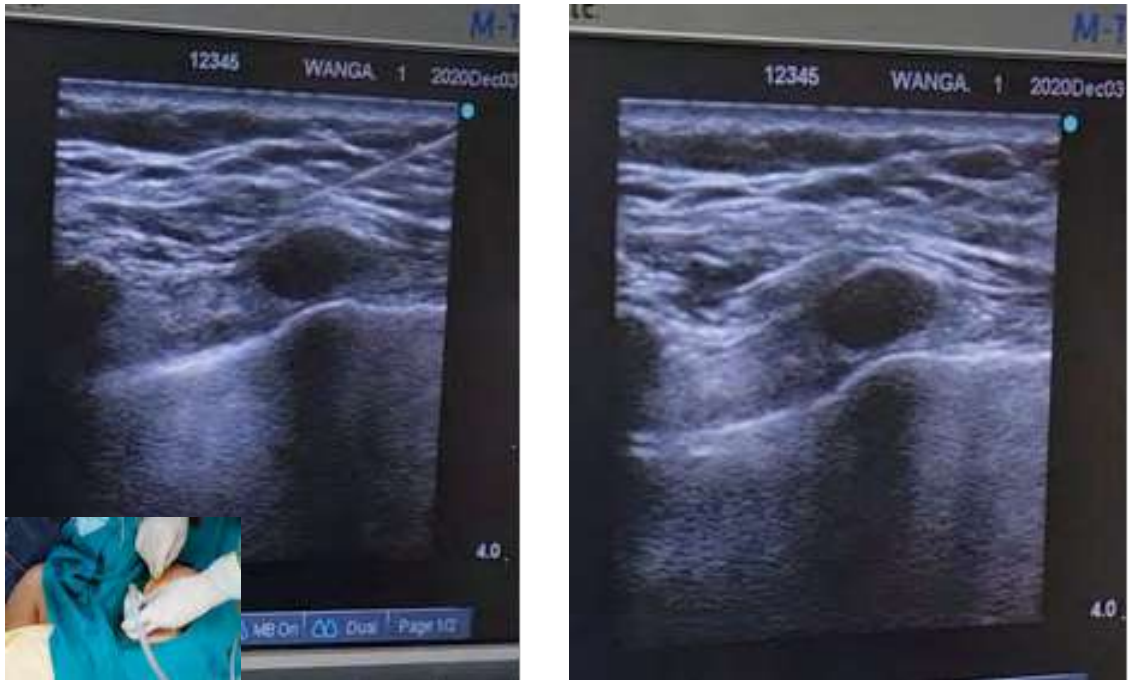
A 32-year-old woman (163 cm, 60 kg) came to Wangaya Hospital with abscess and mass in her left breast that was identified by the ultrasound imaging (Fig. 1). Patient was diagnosed with left breast tumor suspect invasive ductal carcinoma. She had no medical history and scheduled for lumpectomy and biopsy. Ultrasound guided Pecs II block was considered as the anesthesia technique for this surgery. ASA standard monitoring was placed (blood pressure monitor, pulse oxymetri, electrocardiogram), and patient was given premedication with 2 mg of intravenous midazolam. Patient positioned in a supine position with abduction 90° of left arm. Supplemental oxygen was provided by nasal cannule (4 L/min). The left breast and axillary regions were cleaned using iodine. Under aseptic condition, ultrasound probe was placed under the lateral third of the left clavicula, identifying the third and fourth ribs. Local anesthetic with 2% lidocaine was infiltrated at the puncture site.

For the first injection, a 22-gauge needle was inserted, placed between the pectoralis minor and major muscle, injecting 10 ml of 0.25% bupivacaine (Fig. 2A). Hydrosection was observed between both muscle, blocking the medial and lateral pectoral nerves. The second injection was made between the pectoralis minor and serratus anterior muscle, injecting 20 ml of 0.25% bupivacaine with intention of blocking long thoracic, thoracic intercostal T2-T6 and thoracodorsal nerves (Fig. 2B). This Pecs II block procedure took about 15 minutes and onset time of analgesia was 15 minutes after completion, confirmed by pinprick test.

Hemodynamic stability was maintained during the entire procedure (50 minutes), referring the patient to the postanesthesia care unit without additional analgesic or antiemetic drugs. Patient did not complain about postoperative pain of the surgical site 8 hours after surgery. VAS score 8 hours after surgery was 0/10.



Figure 1. Ultrasound imaging 1.07 x 1.08 cm and 0.5 x 0.7 cm multiple hypoechoic mass on left breast



A

B

Figure 2. The 22-gauge needle was placed between pectoralis major and minor muscle for the first injection with 10 ml of 0.25% bupivacaine (A), then advanced to fascia between pectoralis minor and serratus anterior muscle, injecting 20 ml of 0.25% bupivacaine (B)

Discussion

Breast surgery is associated with acute and severe postoperative pain, as well as restriction of arm mobility. In this case report, Pecs block is described as a simple and effective technique in perioperative analgesia for breast cancer surgery, as an alternative to conventional regional anesthesia such as thoracic spinal block, thoracic epidural, and thoracic paravertebral block (TPVB). Regional anesthesia has some benefits in reducing postoperative pain and postoperative nausea & vomiting (PONV) by decreasing the opiate use, thus lowering side effect for breast surgery patient compared to general anesthesia. TPVB is currently the gold standard for the regional anesthesia in breast surgery. Kulhari and Bharti found that patients that undergo Pecs block have longer duration of analgesia compared to thoracic paravertebral block, lowering opioid consumption during first 24 hour. This ultrasound guided Pecs block is technically simpler, faster, high success rate, with lower risk of complications, which make it as an excellent alternative to conventional regional techniques or general anesthesia for breast surgery.⁴

Pecs I block was introduced in 2011 by Blanco as interfascial block of the lateral and medial pectoral nerve, performed by hydrodissection of the plane between pectoralis minor and major muscle with local anesthetic. The main landmarks to identify the point of injection are the pectoralis major and minor muscle and the pectoral branch of the thoracoabdominal artery. Patient is positioned in supine position with arm next to chest or abducted 90 degrees. The suggested volume is 0.2 ml/kg of long-acting local anesthetic, and proper fascial plane is confirmed by hydrodissection of this local anesthetic to open the space between the pectoralis muscle.²

Later in 2012, Blanco introduced the Pecs II block or modified Pecs block. Pecs II added the long thoracic nerve, thoracic intercostal nerve from T2-T6, and thoracodorsal nerve, hence providing analgesia in more extensive surgeries such as tumor resection, sentinel node biopsy, and mastectomies. This block consist of two injections. The first injection is the same as Pecs I block, while the second injection is made at the anterior axillary line at the level of the fourth ribs. Here is where the 0.2 ml/kg of long-acting local anesthetic injected to hydrodissected space between the pectoralis minor and serratus anterior muscle.³

Most cases of Pecs block are performed under general anesthesia (GA) for postoperative pain management. Senapathi, et al. (2019) and Bashandy, et al. (2015) conducted randomized clinical trial with 2 groups that consist of GA alone group and combined GA with Pecs block group. Pecs group showed significantly lower intraoperative opioid consumption, lower VAS score, and lower 24-hours postoperative opioid consumption without any complications.^{5,6}

A single regional anesthetic technique also can be used in breast surgery. Hakim and Wahba (2019) conducted a randomized clinical trial using Pecs block versus local anesthetic infiltration, with Pecs group showed lower VAS and total morphine consumption after surgery. Study comparing Pecs II to TPVB by Wahba and Kamal (2014) concluded that Pecs II reduces postoperative opioid consumption and better pain relief compared to TPVB. Eldeen (2016) found that Pecs II block and thoracic spinal block (TSB) provide effective intraoperative anesthesia and postoperative pain relief, but Pecs II is relatively simpler and safer.^{7,8,9}

Although the Pecs block is considered safe, there is still possibility to puncture the artery between the pectoralis major, minor, and serratus anterior muscle. Artery puncture and hematoma maybe one of the risk of this procedure.^{1,4}

In conclusion, the Pecs block can be helpful in patient undergoing simple breast surgery or in high-risk patient for general anesthesia. Pecs II block as single anesthetic technique may be safe and advantageous alternative which provide sensory block with good hemodynamic stability and low incidence of side effects. Pecs II block also reduces the postoperative pain, postoperative opioid consumption, and PONV incident.

Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gonzales J. PECS versus PVBS for Perioperative Analgesic Management in Breast Surgery. *American Society of Regional and Pain Medicine* 2016;16(3):41-4.
2. Blanco R. The "Pecs Block" : A Novel Technique For Providing Analgesia After Breast Surgery. *Anaesthesia* 2011;66(9):847-8.
3. Blanco R, Fajardo M, Maldonado TP. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012;59(9):470-5.
4. Blanco R, Barrington J. Pectoral and Serratus Plane Blocks. Hadzic's textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. The New York of Regional Anaesthesia 2017;35:650-60.
5. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral Nerves I and II Blocks in Multimodal Analgesia for Breast Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2015; 40(1):68-74
6. Senapathi TGA, Widnyana IMG, Aribawa IGNM, Jaya AAGPS, Junaedi IMD. Combined ultrasound-guided Pecs block and general anesthesia are effective for reducing pain from modified radical mastectomy. *Journal of Pain Research* 2019;12:1353-8.
7. Hakim KYK, Wahba Z. Single injection pectoral nerve block (Pecs I and Pecs II) versus local anesthetic infiltration for ambulatory breast augmentation combined with monitored anesthesia care. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 2019;11(18):1-7.
8. Eldeen HMS. Ultrasound guided pectoral nerve blockade versus thoracic spinal blockade for conservative breast surgery in cancer breast: A randomized control trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2016;32(1):29-35.
9. Wahba SS, Kamal SM. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2014;30:129-35.

Terapi *Doxycycline* Pada Laki-laki Homoseksual dengan Sifilis Sekunder dan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Anggana Rafika Paramitasari, Imroatul Ulya, Agung Triana Hartati, Susanti Rosmala Dewi, Prasetyadi Mawardi

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: *Reemergence* sifilis banyak ditemukan pada laki-laki homoseksual dengan infeksi HIV positif. Perjalanan penyakit sifilis pada pasien dengan HIV berjalan lebih cepat dan berisiko tinggi menjadi neurosifilis. Koinfeksi sifilis dan *human immunodeficiency virus* (HIV) dikaitkan dengan penurunan CD4 dan peningkatan HIV-RNA. Perbaikan keduanya dikaitkan dengan terapi sifilis yang efektif, salah satunya dengan terapi *doxycycline*. *Doxycycline* memiliki efek antiinflamasi yang berhubungan dengan penurunan *viral load* serta peningkatan CD4 pada pasien positif HIV. **Kasus:** Laki-laki warga negara asing berusia 20 tahun dengan keluhan utama bintik merah tidak gatal pada sekujur tubuh yang muncul selama 2 hari disertai demam. Pasien sudah berobat namun belum tampak perbaikan. Riwayat berhubungan seksual sesama jenis dan bergonta-ganti pasangan lebih dari 10 kali dalam 10 tahun terakhir serta jarang menggunakan kondom. Regio generalisata tampak papul eritem multipel diskret berukuran miliar hingga lentikular. Regio skrotum dan penis pasien terdapat lesi makula eritema, plak indurasi sewarna kulit multipel berbatas tegas. Teraba pembesaran kelenjar getah bening regio inguinalis. Pemeriksaan VDRL 1:32 dan TPHA 1:640. Hasil pemeriksaan HIV reaktif 241,50 dengan nilai CD4 558 sel/ml. Pasien diedukasi untuk menjalani abstinensi hubungan seksual. Terapi yang diberikan adalah *doxycycline* 2x100 mg selama 14 hari, serta ARV *nevirapine*, *lamivudine* dan *zidovudine*. Pasien mengalami perbaikan manifestasi klinis dalam sebulan pengobatan. Pemeriksaan VDRL saat kontrol bulan ketiga adalah 1:2 dengan CD4 570 sel/ml. **Pembahasan:** *Doxycycline* merupakan lini kedua untuk tata laksana penyakit sifilis yang berdasarkan studi mampu membantu menurunkan *viral load* dan meningkatkan jumlah CD4 pada penderita sifilis dengan HIV. Pada kasus ini, penurunan titer VDRL pasien secara signifikan dibanding titer awal mengindikasikan keberhasilan terapi. Hasil pemeriksaan CD4 pasien juga mengalami kenaikan pada bulan ketiga.

Kata kunci : *doxycycline*, HIV, homoseksual, sifilis sekunder

ABSTRACT

Background: *Reemergence* of syphilis is increasing especially among MSM (men who have sex with men) patients. Syphilis in HIV-infected patients is reported to show faster and higher risk for progression to neurosyphilis. Coinfection of syphilis and human immunodeficiency virus (HIV) is correlated with decrease in CD4 and increase in HIV-RNA. *Doxycycline* has an anti-inflammatory effect associated with decrease of HIV-RNA and increase of CD4 in HIV patients. **Case:** A 20-year-old foreigner MSM man complained about non-itchy red spots

throughout his body for 2 days with slight fever. He has a history of more than 10 sexual partners and rarely use condom. Physical examination revealed various sizes of erythematous macules and papules on his trunk and extremities. We found erythematous plaques with regular border but no ulcer on his scrotum and no secrete from his urethra. There was enlargement in the inguinal lymph node. VDRL and TPHA examination result were 1:32 and 1:640, respectively. HIV test was reactive with CD4 value 558 cells/ml. Treatment consists of doxycycline 2 x 100 mg for 14 days and ARV (nevirapine, lamivudine and zidovudine). His symptoms were improved after a month accompanied with decreased VDRL to 1:2 and slightly increased CD4 to 570 cells/ml. **Discussion:** Doxycycline is a second line treatment for syphilis that is known to help decreasing the viral load and increasing CD4 level in syphilis with HIV. A significant decrease in VDRL titer in this patient indicates a successful therapy.

Keywords : doxycycline, HIV, secondary syphilis, homosexual

PENDAHULUAN

Sifilis adalah suatu penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *spirochaeta Treponema pallidum* subspesies *pallidum*.¹ Sifilis sekunder merupakan stadium sifilis yang ditandai adanya lesi mukokutan lokalisata atau difus, kadang ditemukan limfadenopati dengan pemeriksaan laboratorium yang mendukung ke arah infeksi sifilis.¹ *Human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan retrovirus limfotropik yang penularannya pada manusia didapatkan melalui kontak dengan cairan tubuh, terutama melalui hubungan seksual.²

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pada tahun 2015 melaporkan bahwa dua pertiga kasus sifilis primer dan sekunder di Amerika Serikat dialami oleh kelompok homoseksual, dan sebanyak 30-74% di antaranya menderita koinfeksi dengan HIV.^{1,3} Secara global, prevalensi infeksi HIV tertinggi dijumpai pada kalangan pria homoseksual di lokasi Afrika Sub Sahara dan Amerika bagian utara.^{4,5} Data penelitian di Denmark menyebutkan bahwa pada tahun 2008 terdapat 58% pasien homoseksual dengan sifilis yang juga memiliki hasil pemeriksaan HIV positif, sementara di Tiongkok ditemukan kenaikan prevalensi koinfeksi sifilis dan HIV pada *men who have sex with men* (MSM) pada tahun 2005-2006 sebanyak 1,4% menjadi 2,7% di tahun 2007-2008.^{6,7} Di Indonesia, prevalensi sifilis pada tahun 2013 adalah sebesar 23,8% pada populasi pria homoseksual dengan HIV positif dan 16,67% pada mereka yang berstatus HIV negatif.⁸ Penelitian *cross-sectional* di Jakarta menunjukkan bahwa responden dengan diagnosis sifilis memiliki kemungkinan 4,7 kali lebih besar untuk juga terinfeksi HIV dibandingkan dengan responden yang tidak menderita sifilis pada saat survei dilakukan.⁹

Terapi penyakit sifilis meliputi pemberian *benzathine penicillin G*. Apabila obat tersebut tidak tersedia atau pasien memiliki alergi terhadap *penicillin*, maka dapat diberikan *doxycycline*, *azithromycin* dan *ceftriaxone* sebagai lini kedua.¹⁰ Sebuah penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Bolan dkk. (2015) menyatakan bahwa *doxycycline* yang digunakan sebagai profilaksis berhubungan dengan penurunan insiden sifilis dan gonore pada populasi lelaki homoseksual dengan infeksi HIV.¹¹ Salado-Rasmussen, dkk. (2016) melakukan evaluasi klinis dan serologis pasien sifilis pada berbagai stadium dan menyimpulkan bahwa *doxycycline* dapat digunakan sebagai alternatif terapi yang efisien pada populasi dengan infeksi HIV.¹²

Pada laporan kasus ini akan dibahas suatu kasus koinfeksi sifilis dan HIV pada seorang laki-laki homoseksual, dengan tujuan untuk memperdalam wawasan tentang penegakkan diagnosis dan manajemen terapi yang dapat diaplikasikan pada kasus serupa di poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

KASUS

Seorang laki-laki warga negara asing usia 20 tahun datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi dengan keluhan timbulnya bintik merah yang tidak gatal disertai demam di seluruh tubuhnya sejak 2 hari yang lalu. Pasien sudah berobat ke poliklinik di kampusnya dan mendapatkan obat *ciprofloxacin*, *acetaminophen*, dan *dexamethasone*, namun setelah diminum dua kali belum tampak adanya perbaikan. Dari anamnesis lebih lanjut diketahui pasien adalah seorang mahasiswa asing yang sedang menjalani kuliah di Solo selama kurang lebih 2 tahun. Pasien baru pertama kali merasakan gejala seperti ini. Didapatkan riwayat berhubungan seksual sesama jenis dan berganti-ganti pasangan sebanyak lebih dari 10 kali sejak 10 tahun yang lalu di negaranya maupun saat berada di Indonesia, serta hanya sesekali menggunakan kondom. Pasien tidak memiliki riwayat alergi terhadap makanan atau obat-obatan tertentu. Riwayat penyakit sistemik lain, transfusi darah, keluhan nyeri saat buang air kecil maupun sekret genital juga disangkal.

Pemeriksaan fisik menunjukkan regio generalisata tampak papul eritem multipel diskret ukuran miliar hingga lentikular. Pada regio manus tampak makula eritema multipel. Pada regio skrotum dan penis pasien terdapat lesi makula eritema, tampak plak indurasi sewarna kulit multipel berbatas tegas dengan ukuran bervariasi (gambar 1). Limfonodi regio inguinalis dekstra dan sinistra teraba membesar, namun tidak didapatkan ulkus maupun sekret genital dari orifisium uretra. Pasien didiagnosis banding dengan sifilis sekunder dan *viral exanthem*. Pemeriksaan serologis sifilis menunjukkan hasil *venereal disease research laboratory* (VDRL) 1:32 dan *Treponema pallidum haemagglutination* (TPHA) 1:640. Pasien kami rujuk ke *voluntary counseling testing* (VCT) dan hasil pemeriksaan HIV pada pasien ini reaktif

dengan nilai 241,50 dan kadar CD4 absolut 558 sel/ml (normal: 500-1.600). Pasien mendapatkan obat *nevirapine* 1 x 200 mg, *lamivudine* 1 x 150 mg dan *zidovudine* 1 x 300 mg dari bagian VCT. Dari poliklinik kulit dan kelamin kami memberikan pasien terapi *doxycycline* 2 x 100 mg selama 14 hari. Pasien diberikan edukasi untuk tidak melakukan hubungan seksual berisiko tinggi dan melakukan praktik seksual yang aman dengan menggunakan kondom serta tidak berganti-ganti pasangan.



Gambar 1. Foto pasien saat awal datang ke poliklinik. Regio trunkus anterior tampak papula makula eritema multipel diskret. Tampak makula eritema pada palmar dekstra. Tampak plak indurasi sewarna kulit batas tegas.

Pasien kontrol kembali ke poliklinik kulit dan kelamin dalam waktu 2 minggu, 1 bulan dan 3 bulan setelah terapi. Pemeriksaan fisik menunjukkan perbaikan pada lesi di kulit (gambar 2). Tidak tampak makula papula eritema pada tubuh pasien, dan tampak adanya perbaikan lesi pada area genitalia. Pemeriksaan VDRL bulan ketiga menunjukkan hasil 1:2, jumlah sel CD4 absolut pasien adalah 570 sel/ml.



Gambar 2. Foto pasien saat kontrol. Tampak adanya perbaikan lesi. Regio generalisata tidak tampak makula papula eritema multipel. Regio genitalia tidak tampak lesi.

PEMBAHASAN

Sifilis disebabkan oleh *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, suatu bakteri *spirochaeta* yang bersifat sangat motil, dengan panjang 6-15 μm dan lebar 0,25 μm , yang memiliki waktu multiplikasi kurang lebih 30 jam. Manusia adalah inang satu-satunya dari bakteri ini. Transmisi sifilis terutama didapatkan dari kontak seksual, namun dapat pula menyebar secara kongenital *in utero*, dan pada beberapa kasus dilaporkan ditransmisikan melalui transfusi darah. Pada kontak seksual, bakteri masuk melalui area mikrotrauma pada kulit dan mukosa serta bermultiplikasi secara lokal kemudian menimbulkan lesi diseminata. Membran luar bakteri *Treponema pallidum* kaya akan fosfolipid dan memiliki protein permukaan yang membantu bakteri menginvasi sistem pertahanan tubuh.¹³ Antigen lipid ini merupakan dasar pemeriksaan tes *nontreponemal* seperti *venereal disease research laboratory* (VDRL) dan *rapid plasma reagin* (RPR).¹⁴

Sifilis merupakan infeksi menular seksual yang berkembang menjadi beberapa stadium, terdiri dari stadium awal yang bersifat infeksius dan stadium lanjut yang bersifat non-infeksius.^{15,16} Pembagian secara klinis dijabarkan menjadi sifilis primer (SI), sifilis sekunder, laten dini

(<1 tahun), laten lanjut (>1 tahun) dan sifilis tersier (SIII).¹⁷

Setelah kontak seksual dengan seseorang yang memiliki sifilis stadium awal, sepertiga individu akan mengalami sifilis primer berupa *chancre*. Masa inkubasi sejak awal infeksi hingga muncul *chancre* ini adalah 10-90 hari dengan rata-rata 3-4 minggu. Sebagian besar pasien tidak menyadari gejala sifilis primer ini karena dapat menghilang dengan sendirinya selama kurang lebih 1-3 minggu, walaupun pada 12–34% wanita dan 56–63% laki-laki *chancre* ini dapat menetap hingga stadium lebih lanjut. Secara histopatologi ditemukan endarteritis obliteratif yang merupakan dasar dari banyak manifestasi klinis sifilis.^{13,16}

Tanpa pengobatan yang adekuat sifilis primer akan berlanjut menjadi sifilis sekunder dengan munculnya gejala sistemik seperti demam subfebris, malaise, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, adenopati dan ruam pada kulit atau mukosa.^{15,18} Munculnya ruam terutama jika tersebar secara simetris bilateral pada pasien yang aktif secara seksual harus dipertimbangkan ke arah sifilis hingga terbukti sebaliknya.¹³ Ruam sekunder muncul dalam rentang waktu 1-12 bulan (rata-rata 4-8 minggu) setelah sifilis primer.¹⁶ Makula yang timbul dapat semakin besar, menjadi anular atau berskuama. Dapat terjadi perubahan warna dari merah menjadi coklat dan menebal serta muncul dengan lesi papul seiring perkembangan penyakit.¹⁹ Lesi lain yang dapat muncul pada sifilis sekunder bervariasi antara lain kondiloma lata, *patch* pada mukosa, *split papules* dan *patch alopecia*.¹³ Polimorfisme yang terjadi pada sifilis sekunder ini mungkin disebabkan perbedaan intensitas infiltrat sel-sel inflamasi dan keterlibatan pembuluh darah yang mengakibatkan iskemia pada lesi kulit penderita sifilis.^{19,20} Pasien dengan infeksi HIV positif cenderung memiliki *chancre* yang multipel jika mengalami sifilis primer namun sebagian besar datang dengan manifestasi sifilis sekunder.

Berdasarkan anamnesis, pasien mengakui adanya kontak seksual dengan lelaki yang baru dikenalnya dari internet sekitar 4-6 minggu yang lalu. Pasien ini tidak menyadari adanya lesi pada kemaluannya dan lebih mengeluhkan munculnya bintik merah yang merata di seluruh tubuh. Pemeriksaan fisik menunjukkan adanya papul dan makula eritem ukuran milia hingga lentikular generalisata. Pada regio skrotum dan penis pasien terdapat lesi makula eritem, tampak plak indurasi sewarna kulit multipel terbatas tegas dengan ukuran bervariasi. Limfonodi regio inguinalis dekstra dan sinistra teraba membesar.

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, diagnosis banding dari kasus ini adalah eksantema virus. Eksantema virus merupakan infeksi virus nonspesifik yang biasanya muncul pada anak-anak, namun juga dapat diderita oleh orang dewasa. Ketika dicurigai adanya infeksi virus, penegakkan diagnosis didapatkan dari pemeriksaan tanda dan gejala pasien serta hasil pemeriksaan laboratorium untuk mengonfirmasi diagnosis. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan serologis dengan mengukur antibodi IgG dan IgM maupun antigen virus tertentu, serta melakukan pemeriksaan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR).²¹

Penegakkan diagnosis sifilis selain dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, juga melalui pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan mencakup tes laboratorium dengan metode deteksi langsung seperti pemeriksaan mikroskopik lapang pandang gelap, *direct fluorescent antibody test*, *nucleic acid amplification test* (NAAT), serologis (tes *treponemal* dan *non-treponemal*), serta pemeriksaan cairan serebrospinal.¹⁰

Pemeriksaan serologi dengan tes antibodi *non-treponemal* seperti VDRL dan RPR digunakan untuk *screening* sifilis masal, berhubungan dengan aktivitas penyakit dan digunakan pula untuk mengevaluasi respons terapi.^{10,22} Tes *non-treponemal* mengukur kadar antibodi IgG dan IgM terhadap antigen lipoidal, khususnya *cardiolipin*, yang dilepaskan dari sel inang yang terinfeksi bakteri *T. pallidum*. Tes *non-treponemal* masih menjadi pilihan awal pada *screening* sifilis di Amerika Serikat (AS) serta di negara-negara berkembang, dan berguna juga untuk memonitor respons terapi secara serologis. Penurunan titer antibodi *non-treponemal* setidaknya empat kali lipat dari titer awal mengindikasikan respons serologis yang baik setelah terapi.^{23,24} Keberhasilan terapi pada pasien HIV positif didefinisikan sebagai penurunan titer antibodi *non-treponemal* sebesar empat kali lipat dalam 6-12 bulan setelah terapi.²⁵ Pemeriksaan yang lebih spesifik seperti *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-ABS), *Treponemal pallidum haemagglutination assay* (TPHA), atau *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) digunakan untuk menghindari hasil positif palsu.^{13,22} Tes *treponemal* dapat tetap reaktif selama bertahun-tahun dengan atau tanpa terapi, dan pengukuran titernya tidak dapat digunakan untuk mengevaluasi respons terhadap terapi, kekambuhan, atau reinfeksi pada pasien yang telah mendapatkan pengobatan sifilis.²⁶ Pemeriksaan cairan serebrospinal pada pasien dengan infeksi HIV hanya dilakukan pada pasien dengan diagnosis sifilis laten lanjut, sifilis dengan durasi tidak diketahui, memiliki gejala neurologis, atau terdapat kegagalan terapi.²⁷ Pada kasus ini tidak didapatkan gejala yang mengarah ke neurosifilis sehingga tidak dilakukan pemeriksaan cairan serebrospinal pada pasien.

Setiap pasien sifilis primer maupun sekunder harus diperiksa untuk infeksi HIV, dan di daerah yang memiliki prevalensi infeksi HIV tinggi, pemeriksaan ini harus diulang setiap 3 bulan jika hasil pemeriksaan sebelumnya negatif, begitu juga sebaliknya.^{3,22} Sifilis dihubungkan

dengan penurunan jumlah sel CD4 dan peningkatan kadar *ribonucleic acid* (RNA) HIV pada pasien HIV positif, dan dengan terapi sifilis yang efektif dijumpai perbaikan pada kedua parameter tersebut.^{27,28} Peningkatan transmisi infeksi HIV juga ditemukan meningkat selama infeksi sifilis terjadi, dan pada pasien dengan koinfeksi HIV dan sifilis dapat dilakukan evaluasi secara klinis dalam waktu 1-2 minggu setelah terapi, dilanjutkan evaluasi secara klinis maupun serologis pada bulan ke 3, 6, 9, 12, dan 24 pada infeksi dini.²⁵

Pada pasien ini kami menyingkirkan diagnosis eksantema virus setelah mengetahui hasil pemeriksaan penunjang, di mana didapatkan hasil pemeriksaan VDRL positif dengan titer 1:32 dan TPHA 1:640, sehingga pasien dinyatakan positif menderita sifilis.

Terapi untuk sifilis yang direkomendasikan adalah *benzathine penicillin* G 2,4 juta unit dosis tunggal yang diberikan secara intramuskular. Kekurangan dari pemberian terapi ini meliputi nyeri pascainjeksi dan kejadian alergi terhadap *penicillin* pada sebagian pasien.²⁹ Apabila *benzathine penicillin* G tidak tersedia atau jika pasien memiliki alergi terhadap *penicillin* dapat diberikan *doxycycline* 100 mg dua kali sehari per oral selama 14 hari, atau *ceftriaxone* 1 gram per hari secara intramuskular selama 10-14 hari, atau *azithromycin* 2 gram dosis tunggal. *Doxycycline* lebih direkomendasikan daripada *ceftriaxone* karena pemberiannya dapat melalui rute per oral dengan biaya yang relatif lebih rendah. *Doxycycline* tidak dapat diberikan pada wanita hamil, dan *azithromycin* hanya diberikan pada kondisi khusus di daerah tertentu, di mana pola sensitivitas terhadap *azithromycin* telah diketahui.¹⁰ Beberapa penelitian yang membandingkan terapi *penicillin* dan *doxycycline* pada sifilis menyimpulkan bahwa *doxycycline* atau *tetracycline* memiliki angka kesuksesan yang sama dalam terapi sifilis yang dinilai melalui respons serologis pasien.²⁹⁻³¹

Penelitian kohort yang dilakukan oleh Kofoed, dkk. (2006) menemukan bahwa terdapat penurunan *viral load* dan peningkatan jumlah sel CD4 pada grup penderita sifilis dengan HIV yang diterapi menggunakan *doxycycline*, dan hal ini tidak ditemukan pada grup yang diterapi dengan *penicillin*. Hal itu mungkin disebabkan karena aktivitas antiinflamasi yang dimiliki oleh *doxycycline*, sehingga menghasilkan penurunan aktivasi RNA HIV-1 yang menstimulasi aktivasi sistem imun pasien secara lebih cepat. Zink, dkk. (2005) menemukan pada infeksi *simian immunodeficiency virus* (SIV), penggunaan *minocycline* dapat menekan *viral load* pada otak dan menurunkan ekspresi penanda inflamasi pada sistem saraf pusat. Studi yang sama juga menunjukkan bahwa secara *in vitro*, *minocycline* menghambat replikasi SIV dan HIV.^{28,32} Nilai CD4 pasien sebelum terapi adalah 558 sel/ml. Pada bulan ketiga terapi, nilai CD4 pasien meningkat menjadi 570 sel/ml.

Terapi antiretroviral (*antiretroviral therapy*/ART) merupakan komponen farmakologi utama dari manajemen infeksi HIV. Tidak didapatkan perbedaan rekomendasi terapi ART ini pada kelompok populasi homoseksual maupun transgender, dengan populasi pada umumnya³³ (kecuali pada ibu hamil dan bayi). Terapi ART dapat mulai diberikan pada pasien dengan jumlah CD4 ≤ 350 sel/mm³.³⁴ Terapi lini pertama pada pasien dengan HIV harus terdiri dari *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI) ditambah dua jenis *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), salah satunya mencakup *zidovudine* (AZT) atau *tenofovir* (TDF).³⁴

Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi sifilis dengan *doxycycline* 2 x 100 mg selama 14 hari. Dari bagian VCT pasien mendapatkan *nevirapine* 1 x 200 mg, *lamivudine* 1 x 150 mg dan *zidovudine* 1 x 300 mg. Pasien menunjukkan respons yang baik terhadap terapi yang diberikan karena tiga bulan setelah mendapatkan pengobatan hasil VDRL pasien turun lebih dari 4 kali menjadi 1:2. Pasien juga diberikan edukasi untuk menjalani puasa berhubungan seksual (*abstinence*) dan praktik hubungan seksual yang aman, misalnya dengan tidak berganti-ganti pasangan seksual, tidak melakukan *serosorting* dengan penderita HIV lainnya, serta menggunakan kondom dengan benar. Penggunaan kondom secara konsisten dapat mengurangi risiko transmisi HIV sebesar 64% dan infeksi menular seksual lainnya sebanyak 42%.³⁴

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus sifilis sekunder pada seorang laki-laki homoseksual dengan infeksi HIV positif. Diagnosis sifilis sekunder didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan serologis berupa VDRL dengan titer 1:32 dan TPHA 1:640. Hasil pemeriksaan HIV dinyatakan positif dengan nilai sel CD4 adalah 558 sel/ml. Pasien mendapatkan terapi dari poliklinik kulit dan kelamin berupa *doxycycline* 2 x 100 mg selama 14 hari. Dari bagian VCT pasien mendapatkan terapi *nevirapine* 1 x 200 mg, *lamivudine* 1 x 150 mg dan *zidovudine* 1 x 300 mg. Tiga bulan setelah terapi didapatkan penurunan titer VDRL menjadi 1:2 dan peningkatan kadar sel CD4 menjadi 570 sel/ml.

1. Katz KA. Syphilis. In: Lowell A. Goldsmith SIK, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, editor. *Fitzpatrick's*

DAFTAR PUSTAKA

- dermatology in general medicine*. 2. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2012. pp.2471-92.
2. Uihlein LCSAP, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus disease. In: Lowell A. Goldsmith SIK BAG, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 2. New York: Mc Graw Hill; 2012. pp.2439-55.
 3. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03):1-137.
 4. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet* 2012;380(9839):367-77.
 5. Tang W, Mahapatra T, Liu F, et al. Burden of HIV and syphilis: A comparative evaluation between male sex workers and non-sex-worker men who have sex with men in urban china. *PLoS One* 2015;10(5):e0126604.
 6. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection. Epidemiology, treatment and molecular typing of treponema pallidum. *Dan Med J*. 2015;62(12):B5176.
 7. Chow EP, Wilson DP, Zhang L. HIV and syphilis co-infection increasing among men who have sex with men in china: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(8):e22768.
 8. Daili SF, Wiweko SN, Indriati W, Dewi P, Tanudjaya F, Wignall S, et al. Pedoman tata laksana sifilis untuk pengendalian sifilis di layanan kesehatan dasar. In: Indonesia KKR, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2013.
 9. Pisani E, Girault P, Gultom M, et al. HIV, syphilis infection, and sexual practices among transgenders, male sex workers, and other men who have sex with men in jakarta, indonesia. *Sex Transm Infect*. 2004;80(6):536-40.
 10. WHO. WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis) Switzerland: WHO Document Production Services; 2016 Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf>.
 11. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, et al. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among hiv-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: A randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis*. 2015;42(2):98-103.
 12. Salado-Rasmussen K, Hoffmann S, Cowan S, et al. Serological response to treatment of syphilis with doxycycline compared with penicillin in HIV-infected individuals. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):807-11.
 13. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(4):705-22.
 14. Lukehart SA. Biology of Treponemes. In: King K. Holmes PFS, Walter E. Stamm, Peter Piot, Judith N. Wasserheit, Lawrence Corey, Myron S. Cohen, D. Heather Watts, editor. Sexually transmitted diseases. New York: Mc Graw Hill; 2012. pp.647-59.
 15. Tsachouridou O, Skoura L, Christaki E, et al. Syphilis on the rise: A prolonged syphilis outbreak among hiv-infected patients in Northern Greece. *Germes* 2016;6(3):83-90.
 16. Patrick French SG, Kumar B. Infectious syphilis. In: Somesh Gupta BK, editor. Sexually transmitted infections. India: Elsevier; 2012. pp.429-57.
 17. Shkurba AV, Pashkovs'ka KH, Anastasii IA, Holubovs'ka OA, Poliakova OO. A case of chronic active viral hepatitis b combined with hiv carriage, malaria and syphilis. *Lik Sprava*. 1996;10-12:158-9.
 18. P. Frederick Sparling MNS, Daniel M. Musher, Bernadine P. Healy. Clinical manifestations of syphilis. In: King K. Holmes PFS, Walter E. Stamm, Peter Piot, Judith N. Wasserheit, Lawrence Corey, Myron S. Cohen, D. Heather Watts, editor. Sexually transmitted disease. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2. pp.661-84.
 19. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Syphilis: Uncommon presentations in adults. *Clin Dermatol*. 2005;23(6):555-64.

20. da Silva Carneiro SC, Pirmez R, de Hollanda TR, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Syphilis mimicking other dermatological diseases: Reactive arthritis and mucha-habermann disease. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(1):15-20.
21. Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH. Viral exanthems: An update on laboratory testing of the adult patient. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):538-50.
22. Chopdekar Kavita A, Patil Shilpa S, Ameeta J , Abhay C. Serodiagnosis of syphilis in hiv sero-reactive patients. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* 2014;3(3):108-10.
23. Sena AC, Zhang X, Li T, et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: Rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. *BMC Infect Dis*. 2015;15:479.
24. Roper W, Boulton M, Caine V, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. MMWR Recommendations and Reports, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015;64:34-51.
25. Hall CS, Klausner JD, Bolan GA. Managing syphilis in the hiv-infected patient. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6(1):72-81.
26. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(1):45-51.
27. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An update. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1222-8.
28. Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: Influence on CD4 t-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*. 2006;33(3):143-8.
29. Li J, Zheng H. Early syphilis: Serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(2):228-32.
30. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: Serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med*. 2008;121(10):903-8.
31. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, Rompalo AM. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):e45-9.
32. Zink MC, Uhrlaub J, DeWitt J, et al. Neuroprotective and anti-human immunodeficiency virus activity of minocycline. *JAMA*. 2005;293(16):2003-11.
33. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: A systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
34. WHO. WHO Guidelines: Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: Recommendations for a public health approach 2011. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.

Laporan Kasus *Acrodermatitis Enteropathica* pada Anak 5 Tahun dengan Level Zink Serum Normal

Adniana Nareswari, Moerbono Mochtar, Suci Widhiati, Arie Kusumawardani, Endra

Yustin Ellistasari, Indah Julianto

Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Acrodermatitis enteropathica (AE) merupakan gangguan penyerapan zink yang dapat diturunkan ataupun diperoleh (*acquired*). Secara klinis, AE ditandai dengan munculnya dermatitis periorifisial dan akral, diare, serta alopecia. Kadar zink serum umumnya menurun pada pasien AE. Kasus: pasien anak laki-laki berusia 5 tahun dengan keluhan luka keropeng pada wajah, badan, dan ekstremitas yang dirasakan sejak 1 tahun dan memberat selama 1 bulan terakhir. Keluhan disertai adanya kerontokan rambut dan alis, diare serta sulit makan. Tampak status gizi kurang. Pada pemeriksaan dermatovenereologi didapatkan regio perioral, periorbital, trunkus posterior, inguinal, perianal, cubiti, poplitea dan dorsum pedis tampak papul, *patch*, plak eritem multipel disertai dengan skuama, erosi dan sebagian area disertai krusta kuning kecoklatan di atasnya. Regio oral tampak stomatitis dan *cheilitis*. Regio orbita tampak injeksi konjungtiva dan sekret. Regio kulit kepala, alis dan bulu mata tampak alopecia total. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar zink serum normal dan penurunan kadar *alkaline phosphatase* (ALP). Pasien didiagnosis dengan *acquired* AE. Ditemukan perbaikan klinis pada pasien setelah pemberian suplementasi zink. Diagnosis AE tidak dapat hanya didasarkan pada kadar zink serum yang rendah. Apabila ditemukan pasien dengan gejala klinis mengarah ke AE berupa dijumpainya *triad* klasik AE, maka diharapkan penyakit dapat segera dikenali sehingga terapi yang tepat dapat diberikan dengan cepat.

Kata kunci : akrodermatitis enteropatika, zink

ABSTRACT

Acrodermatitis enteropathica (AE) is an inherited or acquired condition associated with zinc malabsorption. Clinical symptoms of AE are periorifisial and acral dermatitis, alopecia, and diarrhea. Serum zinc levels usually decrease in AE patients. A 5-year-old boy presented with crusted erosion on the face, trunks and extremities that have been appeared for one year and worsened last month. It also

accompanied by hair and eyebrow loss, diarrhea, and eating disorder. Patient was also malnourished. Dermatovenereology examination showed papules, patches, multiple erythematous plaques with squama, erosions with brownish yellow crust above located on perioral, periorbital, posterior trunk, inguinal, perianal, cubital, popliteal and dorsum pedis region. The oral region showed stomatitis and cheilitis. The orbital region showed conjunctival injection and eye discharge. The scalp, eyebrows and lashes showed total alopecia. Laboratory test showed normal serum zinc levels and decreased levels of alkaline phosphatase. The patient was diagnosed with acquired form of AE. Clinical improvement was seen after zinc supplementation. The diagnosis of AE cannot be made only by low serum zinc levels. If a classical triad of AE was found, we must be able to recognize it immediately, thus prompt and appropriate therapy could be given.

Keywords : *acrodermatitis enteropathica, zinc*

PENDAHULUAN

Acrodermatitis enteropathica (AE) adalah suatu penyakit yang disebabkan gangguan penyerapan zink yang dapat dibedakan menjadi dua, yaitu AE yang diturunkan (*inherited*) dan AE yang didapat (*acquired*).¹ Pada AE tipe diturunkan (*inherited*), terjadi mutasi pada gen pembawa zink yaitu *solute-linked carrier family 39 member A4* (SLC39A4) yang terletak pada pita kromosom 8q24.3, sedangkan AE tipe didapat (*acquired*) disebabkan oleh asupan komponen nutrisi zink yang rendah atau penurunan pelepasan zink perifer dari darah akibat gastrektomi, nutrisi parenteral, *celiac disease* atau *inflammatory bowel disease* (IBD).^{2,3,4} Prevalensi AE diperkirakan terjadi pada 1-9 per satu juta populasi, dengan tingkat kejadian global 1:500.000 dari jumlah bayi baru lahir di seluruh dunia tanpa kecenderungan jenis kelamin dan ras.⁵ Di Indonesia, ditemukan satu kasus AE pada seorang anak berusia 11 tahun yang terjadi bersamaan dengan dermatitis atopik dan eksema herpetikum.⁶

Diagnosis AE ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinis, pemeriksaan laboratorium, dan temuan histopatologis.⁷ *Triad* klasik AE secara klinis ditandai dengan munculnya dermatitis periorifisial dan akral, diare, dan alopecia.¹ Seluruh gambaran klinis AE di atas disebabkan oleh defisiensi zink. Baku standar pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis AE adalah kadar zink serum dan fosfatase alkali. Sebagian besar pasien AE umumnya menunjukkan kadar zink serum yang lebih rendah dari nilai normal meskipun kasus AE dengan kadar zink serum normal juga pernah dilaporkan sebelumnya.^{2,8,9}

Tata laksana AE yang utama berupa pemberian suplemen zink, baik secara oral maupun parenteral. Terapi penggantian zink oral sering menyebabkan perbaikan klinis yang bermakna hanya dalam waktu beberapa hari.¹⁰ *Acrodermatitis enteropathica* dapat dikenali serta didiagnosis segera oleh dokter untuk mendapatkan penanganan yang tepat dan cepat, mencegah terjadinya perkembangan lesi serta komplikasi yang lebih berat walaupun jarang terjadi.¹¹

Pada makalah ini dibahas satu laporan kasus mengenai varian *acrodermatitis enteropathica* jenis *acquired* pada anak usia 5 tahun dengan kadar zink serum normal. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk lebih meningkatkan pengetahuan mengenai AE sehingga dokter spesialis kulit dan kelamin dapat menegakkan diagnosis AE secara dini dan dapat memberikan terapi yang cepat dan tepat.

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 5 tahun dirujuk ke bagian Poli Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi dengan keluhan berupa adanya luka keropeng pada wajah, badan, tangan, pantat, selangkangan, dan kaki yang dirasakan sejak satu tahun yang lalu. Enam bulan yang lalu, bercak merah semakin banyak dan menyebar ke daerah wajah, tangan dan kaki. Bercak merah diikuti munculnya lepuh yang kemudian pecah dan menimbulkan keropeng. Keluhan tersebut juga disertai dengan kerontokan rambut kepala dan alis serta diare yang hilang timbul, semakin rewel, mudah marah serta sulit untuk makan. Sekitar satu bulan sebelum memeriksakan diri, luka dan keropeng semakin bertambah banyak, terutama di sekitar mulut, hidung dan mata. Pasien pernah dibawa berobat ke dokter umum namun keluhan tidak membaik. Riwayat sulit makan sejak usia 1 tahun dan jarang mengonsumsi daging sehingga berat badan sulit naik.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis*. Pasien tampak kurus dengan status gizi kurang. Pemeriksaan dermatovenereologi regio perioral, periorbital, cubiti, trunkus posterior, inguinal, perianal, popliteal, dan dorsum pedis tampak *patch*, papul, dan plak eritem disertai dengan skuama, erosi, dan sebagian area disertai krusta kuning kecoklatan di atasnya. Regio oral tampak stomatitis dan *cheilitis*. Regio orbita tampak injeksi konjungtiva dan sekret. Regio kulit kepala, alis dan bulu mata tampak alopesia total (Gambar 1).



Gambar 1. (A) Regio periorifisial tampak *patch* dan plak eritema dengan krusta dan erosi yang membentuk gambaran seperti huruf "U" atau tapal kuda (panah kuning). Regio periorbita tampak *patch* eritema, erosi serta injeksi konjungtiva dan sekret. Regio kulit kepala, alis dan bulu mata tampak alopesia total (panah merah). (B-F) Regio trunkus posterior, cubiti, pergelangan tangan, gluteal, perianal, inguinal dan poplitea, tampak *patch*, papul, dan plak eritematosa yang tertutup krusta pada bagian tepi disertai dengan erosi (panah hitam).

Pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan hasil zink serum normal 59 µg/dl (nilai rujukan 35-103 µg/dl) dan *alkaline phosphatase* (ALP) menurun 30 U/l (nilai rujukan 53-128 U/l). Pemeriksaan darah lainnya dalam batas normal. Hasil pemeriksaan dengan pengecatan Gram dari lesi perioral menunjukkan hasil PMN 3-5/LPB, kokus Gram positif >100/LPB dan batang Gram negatif >100/LPB. Hasil kultur bakteri pada lesi perioral menunjukkan hasil positif untuk *Staphylococcus aureus*. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang, pasien ini kami diagnosis dengan *acquired acrodermatitis enteropathica*. Pasien selanjutnya mendapatkan terapi suplementasi sirup *zinc sulfate* 20 mg/hari (5 ml) dan perawatan kulit dengan cara kompres luka menggunakan NaCl 0,9% selama 10-15 menit dilanjutkan dengan pengaplikasian salep *gentamicin* dua kali sehari.

Satu minggu pertama setelah dimulainya terapi pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa dan krusta terutama di daerah periorbital dan perioral. Pasien juga dilaporkan tidak lagi mengalami diare. Enam minggu kemudian pasien kembali kontrol ke poli. Dijumpai lesi kulit yang semakin berkurang, kemerahan menghilang, rambut kepala, alis dan bulu mata mulai tumbuh (Gambar 2). Pasien direncanakan untuk menjalani pemeriksaan laboratorium kadar zink, ALP, dan zat besi setiap 3 bulan.



Gambar 2. (A-B) Regio periorifisial tampak *patch* dan plak eritematosa dengan krusta dan erosi yang membentuk gambaran seperti huruf "U" atau tapal kuda. Regio periorbita tampak *patch* eritematosa, erosi serta injeksi konjungtiva disertai sekret. Regio kulit kepala, alis dan bulu mata tampak alopesia total. **(B-E)** Regio cubiti, pergelangan tangan, inguinal, gluteal dan poplitea tampak papul, *patch* dan plak eritematosa yang tertutup krusta pada bagian tepi disertai dengan erosi. **(F-J)** Satu minggu pertama setelah terapi menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa dan krusta terutama di daerah periorbital dan perioral serta pasien tidak lagi mengalami diare. **(K-O)** Enam minggu setelah terapi lesi kulit menghilang, meninggalkan hiperpigmentasi pascainflamasi, rambut kepala, alis dan bulu mata mulai tumbuh.

DISKUSI

Acrodermatitis enteropathica (AE) didefinisikan sebagai bentuk penyakit defisiensi zink bersifat herediter yang dapat diturunkan (*inherited*) maupun didapat (*acquired*).^{1,12,13} Defisiensi zink didapat umumnya terjadi secara sekunder karena berbagai penyebab lain.¹⁴ *Acrodermatitis enteropathica* tipe didapat (*acquired* AE) selanjutnya dapat diklasifikasikan kembali berdasarkan kadar zink serum menjadi dua jenis yaitu AE dengan kadar zink serum rendah dan AE dengan gambaran klinis yang khas namun dengan kadar zink serum normal.¹⁵ Pasien pada kasus ini tetap didiagnosis dengan *acquired* AE walaupun didapatkan hasil laboratorium kadar zink serum dalam batas normal. Temuan ini mengindikasikan bahwa zink serum bukan merupakan indikator pasti untuk penegakkan diagnosis AE. Hal ini juga menunjukkan bahwa suplementasi zink harus segera diberikan dan tidak boleh ditunda pada pasien dengan kekurangan AE walaupun kadar zink dalam serum normal.

Manifestasi klinis dari *acquired* dan *inherited* AE relatif sama, yakni terdiri dari tiga gejala klasik yaitu dermatitis periorifisial, alopesia, dan diare.¹⁶ Penyakit ini diawali dengan munculnya lesi kulit eritematosa yang simetris, terkadang berupa lesi vesikobulosa atau pustuler, mengenai daerah sekitar perioral, anogenital dan akral kemudian meluas ke area tubuh lainnya. Tanda lain yang muncul pada mukosa dan kulit yaitu rontoknya rambut kepala, alis dan bulu mata (alopesia), glositis, gingivitis, stomatitis, onikodistrofi, onikolisis, dan paronikia.¹⁷ Gejala lain yang paling menonjol adalah diare yang dapat menyebabkan komplikasi neuropsikologis (iritabilita, letargi, depresi, dan anoreksia), gangguan pertumbuhan, penurunan berat badan, anemia, dan adanya keterlibatan organ mata (fotofobia, blefaritis dan konjungtivitis). Infeksi bakteri sekunder atau kandidiasis cukup sering terjadi dan dapat mengaburkan gambaran klinis yang terjadi.¹⁸ Pasien pada kasus ini menunjukkan *triad* klasik secara lengkap yaitu keterlibatan kulit berupa lesi eksematosa eritem dengan skuama dan krusta pada area periorifisial (periorbital, perioral, nasal, perianal) dan akral, adanya keterlibatan mukosa berupa konjungtivitis, blefaritis, stomatitis dan *cheilitis*, serta alopesia total pada rambut kepala, alis dan bulu mata. Gejala lain yang muncul pada pasien ini adalah diare, gangguan psikologis, ketidakstabilan emosi, serta gangguan pertumbuhan. Alopesia dan diare muncul hampir bersamaan dengan munculnya lesi kulit pada saat pasien berusia 4 tahun, yang mengindikasikan adanya kondisi defisiensi zink pada saat itu. Onset munculnya lesi kulit saat usia balita menunjukkan bahwa defisiensi zink pada pasien ini bukan merupakan suatu kelainan yang diturunkan melainkan defisiensi zink yang didapat, diduga akibat asupan zink yang kurang dari makanan. Alopesia dan lesi plak kulit yang menyerupai psoriasis pada pasien ini mengindikasikan bahwa defisiensi zink telah berlangsung lama atau kronis.

Diagnosis banding dari AE antara lain psoriasis, dermatitis atopik (DA), dan dermatitis seboroik (DS).¹⁴ Pada pasien didapatkan pemeriksaan tanda Auspitz negatif dengan tidak ditemukannya bintik perdarahan setelah dilakukan goresan pada lesi kulit, sehingga diagnosis psoriasis dapat disingkirkan. Diagnosis DA pada pasien ini disingkirkan dengan tidak ditemukannya atopi diatesis yaitu riwayat keluarga dengan atopi, riwayat bersin di pagi hari, riwayat eksim berulang, dan asma. Gambaran klinis pada pasien ini menyerupai DS, namun predileksi lesi di daerah wajah lebih mengarah ke diagnosis AE karena lesi ditemukan di area periorifisial (periorbita, perinasal dan perioral), sedangkan pada DS lesi di wajah lebih sering ditemukan di area seboroik yaitu seperti wajah, lipatan retroaurikular, leher, dan tubuh bagian atas.¹⁹ Ketiga diagnosis banding di atas juga disingkirkan dengan adanya respons yang baik dan cepat terhadap pemberian suplementasi zink.

Diagnosis *Acrodermatitis enteropathica* ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan kadar zink serum yang rendah. Apabila ditemukan kadar zink serum yang normal namun dengan gambaran klinis yang khas serta memberikan respons yang cepat terhadap suplementasi zink yang adekuat maka diagnosis AE tetap dapat ditegakkan.² Hal ini disebabkan oleh karena kadar zink plasma hanya merupakan 0,1% dari jumlah total zink di dalam tubuh.²⁰ Selain itu, enzim yang bergantung pada zink seperti ALP dapat diukur sebagai penanda pengganti. *Alkaline phosphatase* sering menurun pada pasien dengan defisiensi zink. Hipoalbuminemia juga dapat menyerupai defisiensi zink.^{21,22,23} Pada pasien ini ditemukan bahwa kadar ALP menurun sehingga dapat menjadi suatu penanda adanya defisiensi zink.

Pada pasien dengan defisiensi zink tipe didapat (*acquired*), zink elemental (Zn) dengan dosis 0,5-1 mg/kg per hari cukup untuk mengatasi defisiensi yang terjadi.²⁰ Gejala seperti diare, lesi kulit, infeksi kulit akan membaik bahkan sebelum kadar zink serum kembali normal.²⁴ Lamanya waktu pengobatan juga tergantung pada etiologi defisiensi zink. Pasien AE dengan defisiensi zink reversibel tidak membutuhkan terapi zink seumur hidup seperti AE tipe diturunkan (*inherited*).²⁵ Efek samping dari terapi zink adalah diare, mual, muntah, sakit kepala

ringan, dan kelelahan.²⁰

Terapi suplementasi zink pada pasien ini harus segera diberikan karena adanya kecurigaan yang kuat ke arah diagnosis AE. Terapi yang diberikan adalah suplementasi sirup *zinc sulfate* 20 mg/hari. Pasien mengalami perbaikan klinis pada kulit dan diare dilaporkan berhenti setelah 1 minggu terapi. Rambut kepala, alis, dan bulu mata kembali tumbuh setelah enam minggu terapi. Selain itu, keadaan emosi pasien menjadi lebih stabil dan pasien mulai tidak sulit untuk makan. Selanjutnya kadar zink diukur setiap 3-6 bulan, dosis disesuaikan dengan perbaikan klinis yang terjadi. Pasien pada kasus ini belum mengalami efek samping suplementasi zink seperti mual, muntah diare atau sakit kepala. Pada pasien ini, terjadi infeksi sekunder karena dari hasil pemeriksaan kultur lesi didapatkan pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, namun segera dapat teratasi dengan pemberian terapi antibiotik topikal serta suplementasi zink.

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus *acrodermatitis enteropathica* (AE) tipe didapat (*acquired*) pada anak berusia 5 tahun dengan kadar serum zink yang normal. Pasien mendapatkan terapi suplementasi zink 20 mg/hari. Satu minggu pertama setelah terapi, terdapat perbaikan klinis berupa berkurangnya lesi eritematososa pada kulit terutama pada regio fasial dan diare mulai menghilang. Enam minggu setelah terapi lesi kulit hampir seluruhnya menghilang, meninggalkan hiperpigmentasi pascainflamasi, rambut kepala, alis, dan bulu mata kembali tumbuh, diare menghilang, serta emosi pasien lebih stabil. Adanya respons yang baik terhadap suplementasi zink pada pasien ini mengonfirmasi diagnosis AE. Diagnosis AE tidak dapat didasarkan hanya pada kadar zink serum yang rendah. Bila kita menemukan pasien dengan gejala klinis mengarah ke AE, kita harus dapat segera mengenalinya sehingga terapi yang tepat dan cepat dapat diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sutton J, Newin T. A Case of Acrodermatitis Enteropathica. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016;7(2):1-5.
2. Lee SY, Jung YJ, Oh TH, Choi EH. A case of acrodermatitis enteropathica localized on the hands and feet with a normal serum zinc level. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 1):S88-90.
3. Wu D, Fung MA, Kiuru M, Sharon VR. Acquired bullous acrodermatitis enteropathica as a histologic mimic of pemphigus foliaceus in a patient on parenteral nutrition. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):1-4.
4. Rana J, Plovanich M, Wallace EB, Yang C, Canales AL, Mostaghimi A. Acquired acrodermatitis enteropathica after gastric bypass surgery responsive to IV supplementation. *Dermatol Online J*. 2016;22(11):13030/qt50v2f3mb.
5. Jagadeesan S, Kaliyadan F. *Acrodermatitis enteropathica*. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441835>. Diunduh 14 Februari 2019.
6. Satria B, Chen W, Soebono H, Radiono S, Danarti R. Concurrence of Acrodermatitis Enteropathica and Eczema Herpeticum in a Child with Atopic Dermatitis. *Case Rep Dermatol*. 2019;11(3):240-8.
7. Matta Ain AC, Valente ES, Mallozi MC, Sarni ROS, Furquim M, Sole D. Acrodermatitis enteropathica-like simulating severe atopic dermatitis: a case report. *Allergol et Immunopathol*. 2008;36(3):176-9.
8. Mack D, Koletzko B, Cunnane S, Cutz E, Griffiths A. Acrodermatitis enteropathica with normal serum zinc levels: diagnostic value of small bowel biopsy and essential fatty acid determination. *Gut* 1989; 30:1426-9.
9. Lim YS, Lee MW, Choi JH, Sung KJ. The clinical study of zinc deficiency presented as a skin manifestation of acrodermatitis enteropathica. *Korean J Dermatol*. 2000;38:155-62.
10. Yan AC. *Cutaneous changes in nutritional disease*. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk (editor). *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. Amerika Serikat: Mc Graw Hill. 2019:2199-233.
11. Ciampo IRLD, Sawamura R, Ciampo LAD, Fernandes MIM. Acrodermatitis Enteropathica: Clinical Manifestations and Pediatric Diagnosis. *Rev Paul Pediatr*. 2018;c36(2):238-41.

DAFTAR PUSTAKA

12. Brandt T. Dermatitis in children with disturbances of general condition and absorption of food elements. *Acta Derm Venereol.* 1936;17:513-37.
13. Danbolt N. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol* 1951;31:453-4.
14. Perafan-Riveros C, Franca LF, Alves AC, Sanches JA. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:426-31.
15. Aggett PJ. Acrodermatitis enteropathica. *J Inherit Metab Dis.* 1983;6(Suppl 1):39-43.
16. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr.* 1989;149:2-8.
17. Gutierrez-Gonzalez E, Alvarez-Perez A, Loureiro M, Sanchez-Aguilar D, Toribio J. Acrodermatitis enteropathica in a breast-fed infant. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:170-2.
18. Scrivener Y, Bessis D. *Dermatoses carentielles.* Dalam: Manifestations dermatologiques des maladies d'organes. Springer-Verlag. 2012;4:45-62.
19. Broberg A. Pityrosporum ovale and infantile seborrheic dermatitis. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2018;1(3):163-5.
20. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, dkk. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:116-24.
21. Corbo MD, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:616-24 e1.
22. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):589-96.
23. Argemi J, Serrano J, Gutierrez MC. Serum zinc binding capacity in pregnant women. *Ann Nutr Metab* 1988;32:121-6.
24. Beigi P, Maverakis E. *Acrodermatitis Enteropathica. A Clinician's Guide.* Tersedia dari: <http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-17819-6>. Diunduh 25 November 2019.
25. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *JMAJ.* 2004;47:359-64.

Anestesi Spinal *Levobupivacaine* Isobarik pada *Sectio* *Caesarea*

Nasman Puar

Spesialis Anestesi RSUP Dr. M. Djamil Padang

Sectio caesarea (SC) atau operasi sesar merupakan metode persalinan di mana janin dilahirkan melalui insisi pada dinding rahim dengan syarat rahim dalam keadaan utuh dan berat janin lebih dari 500 gram. Menurut WHO, jumlah tindakan *sectio caesarea* pada tahun 2011 dilaporkan mengalami peningkatan 5 kali dibandingkan dengan tahun-tahun sebelumnya. Standar rata-rata jumlah *sectio caesarea* di suatu negara berkisar antara 5-15% per 1000 kelahiran di dunia. Di Indonesia, angka kejadian operasi sesar juga terus meningkat baik di rumah sakit pemerintah maupun di rumah sakit swasta. Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan proporsi kelahiran melalui metode operasi sesar sebesar 9,8% dari total 49.603 kelahiran sepanjang tahun 2010 sampai dengan 2013, dengan proporsi tertinggi di DKI Jakarta (19,9%) dan terendah di Sulawesi Tenggara (3,3%).^{1,2}

Memberikan anestesi dengan teknik yang aman dan efektif pada tindakan *sectio caesarea* membutuhkan pemahaman yang menyeluruh tentang perubahan fisiologi yang terjadi pada kehamilan, proses melahirkan, dan kelahiran bayi. Perubahan ini terjadi sebagai akibat dari perubahan keseimbangan hormonal ibu, perubahan biokimia akibat besarnya kebutuhan metabolik fetus dan plasenta, serta tekanan mekanik dari uterus. Meskipun setiap sistem organ dipengaruhi oleh kondisi kehamilan, perubahan pada sistem kardiovaskular, respirasi, dan gastrointestinal memiliki implikasi besar terhadap efek anestesi pada tindakan *sectio caesarea*.³

Teknik anestesi yang banyak digunakan untuk pasien yang menjalani operasi sesar adalah *spinal anesthesia*. Anestesi spinal adalah metode anestesia yang melibatkan injeksi obat anestesi lokal ke dalam ruang intratekal yang menghasilkan efek analgesia. Pemberian obat anestesi lokal dilakukan melalui injeksi ke dalam ruang intratekal atau ruang subaraknoid di area lumbal yaitu L2-3, L3-4, atau L4-5 untuk menghasilkan onset anestesi yang cepat dengan derajat keberhasilan yang tinggi. Walaupun teknik ini sederhana, dengan adanya pengetahuan anatomi, efek fisiologi dari anestesi spinal, faktor-faktor yang memengaruhi distribusi anestesi lokal di ruang intratekal, serta komplikasi anestesi spinal akan mengoptimalkan keberhasilan terjadinya blok anestesi spinal.⁴

Salah satu agen anestesi lokal yang sering digunakan untuk anestesi spinal adalah *bupivacaine*. *Bupivacaine* adalah obat anestesi lokal jenis amida yang memiliki masa kerja panjang dan mula kerja yang pendek. Seperti halnya anestesi lokal lainnya, *bupivacaine* akan menyebabkan blokade yang bersifat reversibel pada perambatan impuls sepanjang serabut saraf, dengan cara mencegah pergerakan ion-ion natrium melalui membran sel, yang akan masuk ke dalam sel. *Bupivacaine* merupakan campuran rasemat dari isomer optik *levobupivacaine* dan *dextrobupivacaine* dengan perbandingan yang sama, yang dikenal juga sebagai enantiomer S(-) dan R(+). Molekul

bupivacaine dalam bentuk campuran rasemat diketahui memiliki indeks terapeutik yang sempit dan memiliki risiko kardi toksisitas yang lebih tinggi, oleh karena itu dikembangkan obat anestesi lokal dengan profil keamanan yang lebih baik berupa enansiomer tunggal dari *bupivacaine* yaitu *levobupivacaine*.⁵

Levobupivacaine adalah enantiomer S(-) murni dari senyawa rasemat *bupivacaine* dengan profil toksisitas yang lebih minimal terhadap sistem kardiovaskular dan sistem saraf pusat. Potensi efek anestesi *levobupivacaine* dalam memblokir saraf mirip dengan *bupivacaine* pada penelitian *in vivo* dengan cara pemberian dan konsentrasi obat yang sama. Secara umum, onset dan durasi dari blok sensorik dan motorik dari *levobupivacaine* ataupun *bupivacaine* dalam dosis yang sama adalah *equipotent*. Beberapa penelitian menyatakan bahwa penggunaan *levobupivacaine* isobarik pada pasien yang menjalani operasi sesar menghasilkan efek yang sebanding dengan *bupivacaine* hiperbarik dengan profil keamanan yang lebih baik. Kejadian efek samping seperti hipotensi, bradikardi, mual dan muntah yang ditimbulkan dari pemberian *levobupivacaine* isobarik lebih minimal dibandingkan dengan pasien yang menerima *bupivacaine* hiperbarik.^{6,7}

Salah satu sediaan *levobupivacaine* isobarik yang beredar di Indonesia yang dapat digunakan untuk anestesi spinal adalah **LEVICA** yang dipasarkan oleh PT Dexa Medica. LEVICA sudah mendapatkan *approval* dari BPOM untuk pemberian secara intratekal (spinal). Pada kesempatan kali ini saya akan memberikan sedikit *sharing* terkait cara penyuntikan produk LEVICA untuk anestesi spinal pada pasien yang akan menjalani operasi sesar. Berikut adalah tahapan penyuntikannya:

1. Pasien diposisikan duduk dengan sedikit membungkuk.
2. Dengan spuit 3 cc, diambil 1,5 cc **LEVICA** (*levobupivacaine* isobarik) + 0,5 cc **FENTANYL**.
3. Dilakukan desinfeksi di daerah penusukan, kemudian dipasang duk steril.
4. Dengan ujung Spinocan no. 27, ditentukan titik penusukan di antara L2-L3.
5. Dengan teknik paramedian jarum spinal disuntikkan sampai terasa tidak ada hambatan (*loss of resistance*).
6. *Stylet* dicabut dan tunggu hingga cairan LCS (*liquor cerebrospinal*) keluar.
7. *Spuit* yang berisikan volume 2 cc dicampur dengan cairan LCS 1 cc (*barbotage*) hingga volume total menjadi 3 cc di dalam *spuit*.
8. Disuntikkan 1,5 cc kemudian ditarik lagi hingga volume menjadi 3 cc.
9. *Barbotage* dilakukan 5-6 kali, kemudian obat disuntikkan semua ke dalam rongga spinal.

Untuk lebih jelasnya dapat melihat ilustrasi penyuntikan sebagai berikut:



Gambar 1. Cara penyuntikan Levica secara spinal

DAFTAR PUSTAKA

1. Luz Gibbons, Jose M. Belizan, Jeremy A. Iauer. *Et al.* 2010. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year. Overuse as a Barrier to Universal Coverage. WHO: World Health Report (2010) Background paper, No. 30.
2. Kementerian Kesehatan. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2013 [Internet]. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2013.
3. Frolich MA. *Obstetric anesthesia*. Dalam: Butterworth JF, Mackey D, Wasnick J, penyunting. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. Edisi keenam. New York: McGraw-Hill Education; 2018
4. Miller RD. *Miller's Anesthesia* 8th edition. San Fransisco California: Elsevier Saunders; 2014.
5. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic *Drugs* 2000;59:551-79.
6. Guler G, et al. A comparison of spinal anesthesia with levobupivacaine and hyperbaric bupivacaine for cesarean sections: A randomized trial. *Open Journal of Anesthesiology* 2012;2:84-9.
7. Duggal R, et al. A Comparison of intrathecal levobupivacaine with hyperbaric bupivacaine for elective cesarean section: A prospective randomized double-blind study. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*. 2015;5(2):78-83.
8. Levica. *Package insert*. PT Dexa Medica. 2017.

TATA LAKSANA ORAL MUKOSITIS PADA KEGANASAN ANAK

**Siska Natalia Situmeang, Bidasari Lubis, Nelly Rosdiana, Selvi Nafianti,
Olga Rasiyanti Siregar**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-USU/RS Pendidikan USU Medan,
Timah Hospital Pangkalpinang*

Abstrak

Penyakit keganasan atau kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kumpulan sel abnormal yang dikarakterisasi dengan pertumbuhan yang berlangsung terus-menerus, tidak terbatas, tidak terkoordinasi dengan jaringan sekitarnya, serta tidak fungsional secara fisiologis. Menurut National Cancer Institute, di Amerika Serikat terjadi peningkatan jumlah kanker anak secara signifikan dari 13,8 per 100.000 anak pada tahun 1973 menjadi 17,6 per 100.000 anak pada tahun 2005. Kemoterapi memperlihatkan efikasi yang tinggi dalam penanganan kanker pada anak, terutama pada kanker yang tidak dapat ditangani dengan pembedahan atau radiasi saja. Terapi radiasi dapat digunakan sebagai terapi kuratif untuk mengurangi ukuran tumor atau sebagai terapi paliatif untuk meringankan gejala. Meskipun demikian, pemberian kemoterapi maupun radioterapi tidak lepas dari efek samping. Mukositis adalah suatu proses reaktif yang menyerupai peradangan pada membran mukosa orofaring yang sering terjadi sebagai efek samping kemoterapi dan radioterapi. Penatalaksanaan mukositis oral pada anak yang mendapat kemoradiasi bervariasi, baik secara farmakologis maupun nonfarmakologis. Belum terdapat baku emas yang menjadi standar penatalaksanaan pada saat ini.

Kata kunci: anak, keganasan, mukositis, tata laksana

Abstract

Malignant disease or cancer is a disease caused by abnormal growth of certain cells, characterized by continuous, unlimited growth, uncoordinated with surrounding tissue and not physiologically dysfunctional. According to the National Cancer Institute, there was a significant increase in the number of pediatric cancers in United States from 13.8 per 100,000 children in 1973 to 17.6 per 100,000 children in 2005. Chemotherapy shows high efficacy in the treatment of cancer in children, especially on cancer that can not be treated by surgery or radiation alone. Radiation therapy can be used as a curative therapy to reduce tumor size or as palliative to alleviate symptoms. However,

the administration of chemotherapy and radiotherapy associated with many side effects. Mucositis is a reactive process that resembles inflammation on the oropharynx mucous membranes, and often occurs as side effect of chemotherapy or radiotherapy. Management of oral mucositis in children who receive chemoradiation varies, both pharmacologically and nonpharmacologically. At present, there is no gold standard for management of oral mucositis in children.

Keywords: *children, malignancy, mucositis, management*

PENDAHULUAN

Penyakit keganasan atau kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kumpulan sel abnormal yang dikarakterisasi dengan pertumbuhan yang berlangsung terus-menerus, tidak terbatas, tidak terkoordinasi dengan jaringan sekitarnya, serta tidak fungsional secara fisiologis.¹ Kanker terjadi karena adanya sel mutagenik yang memiliki sifat infiltratif serta destruktif.² Secara umum sel kanker timbul karena adanya mutasi genetik pada sel germinal maupun sel somatik. Hal ini dapat terjadi karena faktor keturunan dan atau faktor lingkungan.³ Menurut National Cancer Institute, di Amerika Serikat telah terjadi peningkatan jumlah kanker anak secara signifikan dari 13,8 per 100.000 anak pada tahun 1973 menjadi 17,6 per 100.000 anak pada tahun 2005.⁴ Menurut data terkini dari NCI, leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita oleh anak yang berusia 0-19 tahun.⁵

Pengobatan keganasan secara umum terdiri dari terapi bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Kemoterapi menjadi modalitas terapi yang paling banyak dilakukan. Agen kemoterapi yang umumnya digunakan adalah *alkylating agent*, *nitrosoureas*, antibiotik antitumor, alkaloid *vinca*, kortikosteroid, serta agen terapi lainnya. Selain memiliki efek terapeutik, agen-agen tersebut juga berpotensi menyebabkan berbagai efek samping.⁶

Kemoterapi dapat merusak sel-sel dengan aktivitas proliferasi yang tinggi sehingga berisiko menyebabkan efek samping seperti depresi sumsum tulang, mukositis, stomatitis, xerostomia, karies gigi, serta gangguan fungsi pengecap.^{6,7} Mukositis tergolong efek samping yang sering terjadi.⁷

Mukositis adalah suatu proses reaktif yang menyerupai peradangan pada membran mukosa orofaring yang sering terjadi sebagai efek samping kemoterapi. Proses ini disebabkan oleh adanya interaksi yang kompleks antara kerusakan jaringan mulut, keadaan lingkungan di rongga mulut, derajat penekanan sumsum tulang, serta faktor predisposisi intrinsik pasien.⁸

MUKOSITIS ORAL PASCA KEMORADIASI

Definisi Mukositis Oral

Mukositis merupakan suatu kondisi di mana sel mukosa berwarna kemerahan, erosif, mengalami inflamasi dan ulserasi. Mukositis dapat terjadi pada mukosa mulut, faring, esofagus dan traktus gastrointestinal.⁹

Mukositis oral terkait kemoterapi disebabkan oleh efek samping kemoterapi pada jaringan mukosa sepanjang kavitas oral.¹⁰ Mukositis oral dapat ditandai dengan adanya eritema, lesi dan edema, nyeri, peningkatan sensitivitas, serta rasa kering dan perubahan suara, juga gangguan mengunyah dan menelan.^{10,11}

Patofisiologi Mukositis Oral Akibat Kemoterapi

Kemoterapi dapat menyebabkan toksisitas langsung pada mukosa (*direct mucosal toxicity*) atau toksisitas tidak langsung pada mukosa (*indirect mucosal toxicity*). *Direct mucosal toxicity* terjadi karena kemoterapi dapat secara langsung merusak sel yang sedang berada pada tahap mitosis. Hal ini menyebabkan sel epitel berhenti membelah dan pada akhirnya terjadi atrofi mukosa serta ulserasi. Mukositis umumnya terjadi 5-7 hari pascakemoterapi dan dapat sembuh dalam 2-3 minggu. Mukositis dapat terus berlanjut seiring dengan berulangnya siklus kemoterapi yang dijalani oleh pasien. Kemoterapi juga dapat menyebabkan mukositis secara tidak langsung (*indirect*). Hal ini terjadi karena kemoterapi dapat menyebabkan immunosupresi dan mencetuskan infeksi mulut yang mengakibatkan mukositis.⁷

Patofisiologi mukositis akibat kemoterapi dapat diperjelas dengan dengan mekanisme patobiologi. Menurut Sonis (2004), secara patobiologi mukositis terjadi dalam lima fase yaitu fase awal (*initial phase*), fase regulasi dan pembentukan sinyal (*upregulating and generation of messenger signals*), fase amplifikasi dan perluasan sinyal (*signaling and amplification*), fase ulserasi dengan inflamasi, serta fase penyembuhan.^{8,11,12}

Jenis obat kemoterapi memengaruhi risiko terjadinya mukositis, karena potensi untuk menimbulkan mukositis atau potensi mukositis atau mukosatoksik yang berbeda pada setiap jenis agen kemoterapi.^{9,10} Potensi mukositis yang tinggi umumnya terdapat pada agen kemoterapi yang bekerja dengan mengganggu sintesis DNA pada fase S (sintesis). Agen tersebut di antaranya adalah 5-fluorouracil, methotrexate dan cytarabine. Secara umum, Dodd (2004) mengatakan selain dipengaruhi oleh jenis obat kemoterapi dengan potensi mukositisnya, terdapat juga berbagai faktor lain yang memengaruhi mukositis akibat kemoterapi. Faktor tersebut antara lain dosis obat, intensitas, durasi serta frekuensi kemoterapi.⁹

Patofisiologi Mukositis Oral Akibat Radioterapi

Tidak ada perbedaan mendasar dari mekanisme mukositis yang disebabkan oleh radioterapi dan kemoterapi. Baik kemoterapi maupun radioterapi keduanya menyebabkan cedera pada sel yang berujung pada kematian sel. Target kerja radioterapi pada sel-sel yang membelah dalam waktu cepat juga berefek pada beberapa jaringan tubuh yang juga memiliki sel-sel dengan karakteristik waktu pembelahan yang cepat seperti mukosa orofaring, gastrointestinal dan sumsum tulang. Patofisiologi yang mendasari kejadian mukositis juga serupa yaitu melalui fase vaskular/inflamasi, fase epitel, fase ulseratif dan fase penyembuhan.¹³

Berdasarkan penelitian Nadia (2012), radioterapi yang dilakukan di daerah kepala-leher berdampak pada penurunan laju aliran saliva dan peningkatan risiko infeksi oleh *Candida albicans*. Saliva berperan untuk melindungi jaringan di dalam mulut karena aliran saliva dapat membantu membersihkan mulut dari bakteri dan sisa partikel makanan. Proses *buffering* juga terjadi karena saliva mengandung bikarbonat yang membantu menetralkan asam. Penurunan laju aliran saliva yang diakibatkan oleh efek radioterapi menyebabkan penyempitan pada sel-sel asinar yang bertugas menyekresikan saliva sehingga akan menurunkan jumlah saliva yang disekresi (hiposalivasi). Penurunan fungsi kelenjar saliva ini meningkatkan risiko timbulnya kandidiasis karena berkurangnya aktivitas *immunoglobulin A*, *lysozyme*, *lactoferrin* dan *histatin* yang secara normal menghambat metabolisme mikroorganisme di dalam mulut, termasuk *Candida albicans*. Kondisi hiposalivasi juga memungkinkan terjadinya cedera pada mukosa mulut, inflamasi, dan infeksi yang selanjutnya berakhir pada mukositis.¹⁴

Diagnosis Mukositis Oral

Mukositis oral didiagnosis berdasarkan pemeriksaan manifestasi klinis, lokasi, onset, dan pemeriksaan riwayat pengobatan dengan obat-obatan yang berpotensi menimbulkan mukositis. Mukositis akibat kemoterapi lebih sering mengenai mukosa nonkeratinisasi seperti palatum durum, permukaan dorsal lidah, dan *gingiva*. Radioterapi juga memberikan dampak yang serupa.^{15,16}

Penatalaksanaan Mukositis Oral pada Anak

Penatalaksanaan mukositis oral pada anak yang mendapat kemoradiasi bervariasi, baik farmakologis maupun nonfarmakologis. Hingga saat ini belum terdapat baku emas yang menjadi standar penatalaksanaan mukositis oral pada anak.¹² Terdapat beberapa modalitas yang dapat diterapkan dalam mengurangi morbiditas akibat mukositis oral. Perawatan rongga mulut, penggunaan agen topikal dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) dapat dipertimbangkan dalam upaya penatalaksanaan mukositis oral.¹²

Oral Care Protocol

Oral care atau perawatan rongga mulut merupakan salah satu prosedur yang bertujuan untuk menjaga kesehatan mulut. *Oral care protocol* membantu meminimalisasi efek mukositis akibat kemoterapi. *Oral care* dapat mengurangi jumlah mikroflora, intensitas nyeri dan perdarahan, serta mencegah infeksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *oral care* saja kurang signifikan untuk mencegah mukositis. *Oral care* harus disertai dengan penggunaan agen yang tepat.¹⁷

Oral care meliputi menyikat gigi (*brushing*) dengan menggunakan sikat gigi yang kecil, dengan ujung kepala sikat yang lembut dan tidak runcing. Menyikat gigi sebaiknya dilakukan empat kali sehari dengan teknik yang tepat untuk menjaga integritas gusi dan mencegah terbentuknya plak. Sikat gigi harus dibersihkan dengan air hangat 15-30 detik sebelum digunakan. Hal ini berguna untuk melembabkan sikat dan mengurangi risiko trauma pada mukosa rongga mulut. Setelah digunakan, sikat gigi harus dikeringkan. Sikat gigi harus diganti setiap sebulan.^{7,10}

Prosedur selanjutnya adalah *flossing* atau membersihkan sela antar gigi. *Flossing* tidak direkomendasikan pada pasien yang mengalami perdarahan lebih dari 2 menit dan boleh dilakukan kembali setelah kadar trombosit meningkat lebih dari $20 \times 10^9 / L$. *Dental floss* atau benang gigi yang disarankan adalah benang gigi yang dilapisi wax. Hal ini bertujuan untuk meminimalisasi trauma pada gusi. *Flossing* dapat dilakukan satu atau dua kali per hari dan sebaiknya dilakukan sebelum tidur agar hasil lebih optimal. *Flossing* tidak perlu dilakukan pada pasien yang mengalami kanker mulut.¹⁰

Setelah *brushing* dan *flossing*, maka langkah berikutnya adalah berkumur (*gargling*). Berkumur dilakukan setelah menyikat gigi dan

flossing. Tujuan berkumur adalah untuk memelihara kelembaban mulut, menghilangkan sisa pasta gigi, mengurangi akumulasi plak dan mencegah infeksi.¹⁸ Berkumur dapat dilakukan dengan menggunakan cairan kumur (*mouthwash*) yang tidak mengandung alkohol. Berkumur dilakukan dengan melakukan teknik seperti meniup balon dan menggerakkan pipi seperti menghisap agar cairan kumur dapat bergerak merata di dalam mulut.¹⁰

Pada pasien yang tidak menunjukkan keganasan tapi masih berada dalam kondisi *myelosuppressed* (risiko sedang), mukosistis umumnya terjadi 14 hari pascakemoterapi sehingga perawatan gigi harus ditunda. Perawatan gigi dapat dilakukan 21 hari setelah pasien menerima kemoterapi. Pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui jumlah leukosit dan trombosit harus dilakukan sebelum melakukan perawatan rongga mulut. Perawatan dapat dilakukan bila jumlah leukosit kurang dari 3.500 sel/mm³ dan jumlah trombosit kurang dari 100.000 sel/mm³. Pemeriksaan radiologi diawali dengan pemeriksaan *panoramic* dan *bite-wing* (periapikal), pencabutan gigi pada pasien dengan prognosis buruk, penambalan sementara pada semua karies, menyikat gigi dengan pasta gigi yang mengandung *fluoride* dua kali sehari, dan pada anak dengan risiko karies tinggi sebaiknya digunakan obat kumur yang mengandung *chlorhexidine* 0,12% dua kali sehari. Selama kemoterapi pasien diberikan obat kumur yang mengandung *chlorhexidine* dua kali sehari. Menyikat gigi dihentikan sementara jika lesi oral terasa nyeri.⁸

Pada masa penyembuhan dapat dilakukan perawatan gigi dasar yang meliputi menyikat gigi dengan pasta *fluoride* dua kali sehari, berkumur dengan larutan *fluoride* sekali sehari, penggunaan *dental floss* sekali sehari, saran dan konseling diet, aplikasi *fluoride* topikal, serta kontrol 1-6 bulan sekali.⁹

Agen Obat Kumur (*Mouthwash*)

Agen kumur harus memiliki karakteristik sebagai pembersih yang noniritatif dan tidak membuat mulut kering (*nondehydrating*). Zat yang dapat berperan sebagai pembersih mulut antara lain *normal saline*, *sodium bicarbonate*, campuran *normal saline* dengan *sodium bicarbonate*, madu, serta beberapa jenis herbal tertentu.¹⁷

Agen obat kumur yang umum dipakai adalah *chlorhexidine* dan *benzylamine*. Obat kumur *chlorhexidine* secara luas dipakai karena memiliki efek antimikroba sehingga dapat digunakan sebagai agen profilaksis terjadinya mukositis dan kandidiasis. Mekanisme antimikroba agen obat kumur ini adalah melalui efek bakterisidal dari pengikatan ion negatif pada dinding sel bakteri ataupun kompleks ekstraseluler bakteri. *Chlorhexidine* efektif untuk bakteri Gram positif, Gram negatif, bakteri anaerob, anaerob fakultatif maupun jamur, sehingga obat ini sesuai untuk usaha preventif terhadap mukositis.¹⁶ *Benzylamine* memiliki efek anestesi lokal dan efek antiinflamasi namun tidak memiliki efek antimikroba. Berdasarkan penelitian, penggunaan *chlorhexidine* lebih efektif dalam mencegah mukositis oral bila dibandingkan dengan *benzylamine*.¹⁶ Akan tetapi, penggunaan cairan obat kumur yang mengandung campuran alkohol dan *chlorhexidine* tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan iritasi dan hipersensitivitas.¹⁷

Pasien dengan mukositis skala 3 dan 4 umumnya mengalami kesulitan makan karena terasa sangat nyeri, oleh karena itu perlu pemberian obat kumur yang mengandung anestesi, seperti kombinasi *benzocaine* atau *tetracain spray*. Analgesik sistemik juga dapat digunakan apabila berkumur dengan larutan anestesi saja tidak berhasil mengurangi rasa nyeri.⁸

Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, leukemia akut merupakan jenis keganasan yang angka kejadiannya tinggi pada populasi pediatri. Berikut adalah contoh protokol perawatan rongga mulut pada anak dengan leukemia akut.⁸

Pelindung Mukosa

Pelindung mukosa memiliki efek *cryoprotectant* yang diharapkan dapat meningkatkan proses penyembuhan dan regenerasi sel. Beberapa agen yang berperan sebagai pelindung mukosa adalah *prostaglandin E2*, *hydroxypropyl cellulose*, *sucralfate suspension*, *polyvinylpyrrolidone*, *sodium hyaluronate* dan *aminofostine*. Penggunaan agen ini dalam pencegahan mukositis oral masih sebatas penelitian, karena agen ini hanya melindungi beberapa bagian mukosa saja. Berdasarkan *review article* oleh Miller, et al. (2012), agen pelindung mukosa terutama *sucralfate* hanya memiliki efek yang minimal dalam mengurangi mukositis walaupun menurut artikel tersebut *sucralfate* mampu mencegah perlekatan dan kolonisasi bakteri pada permukaan mukosa.^{16,17}

Agen Topikal

Agen topikal adalah agen yang diberikan pada permukaan mukosa untuk memberikan proteksi mukosa. Beberapa agen topikal antara lain *lidocaine*, *capsaicin* (*candy based*) dan *morphine* topikal. Selain itu, antibiotik maupun *corticosteroid* topikal juga dapat diberikan. Pemberian agen topikal memiliki beberapa tujuan. *Lidocaine* dan *morphine* topikal digunakan untuk mengurangi nyeri. *Capsaicin* yang diekstrak dari cabai berguna untuk meningkatkan *reepitelization* membran mukosa dan meningkatkan ambang nyeri pada area yang

dioleskan.⁴

Pada kasus infeksi rongga mulut, dapat dilakukan pemberian suspensi oral *nystatin* (100.000 unit/ml) 4 kali sehari jika terdapat tanda-tanda *oral candidiasis* serta pemberian *topical acyclovir* jika terdapat tanda infeksi virus *herpes simplex*. Apabila terjadi xerostomia dapat diberikan saliva artifisial dan *sodium bicarbonat rinse* 5%.⁸

Perhatian perlu diberikan pada pemakaian *nystatin* dan *triamcinolone orabase* yang tidak sesuai dengan indikasi. *Triamcinolone acetonide*, preparat *corticosteroid* yang merupakan bahan utama *triamcinolone orabase*, dapat menyebabkan ulkus semakin parah, terutama ulkus yang disebabkan oleh infeksi jamur, virus, dan bakteri. *Triamcinolone orabase* yang diberikan pada lesi yang telah terkontaminasi oleh jamur akan makin memperparah lesi tersebut. Indikasi *triamcinolone orabase* hanya untuk mengurangi gejala dari lesi akibat inflamasi dan trauma sehingga hanya digunakan pada mukositis skala 1 dan 2. Penggunaan *nystatin* juga perlu diperhatikan karena hanya digunakan ketika mukositis sudah terkontaminasi oleh jamur sesuai dengan indikasi *nystatin*. Perhatian dan pengetahuan orang tua pasien terkait kebersihan mulut merupakan faktor penting yang memengaruhi keparahan mukositis pada pasien anak dengan keganasan.⁸

Cryotherapy

Cryotherapy merupakan tindakan intervensi dengan memberikan butiran-butiran es atau *popsicles* pada saat melakukan infus kemoterapi. *Cryotherapy* diharapkan dapat menyebabkan vasokonstriksi pada sel epitel, sehingga meminimalisasi masuknya obat kemoterapi pada sel. Penelitian yang dilakukan oleh Abbas, et al (2012) menunjukkan bahwa *cryotherapy* tergolong mudah dilakukan, memiliki sedikit efek samping, dan mampu mengurangi kejadian serta menurunkan tingkat keparahan mukositis. Walaupun demikian, *cryotherapy* dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah yang berlebihan.^{17,19}

Growth Factor

Pemberian *growth factor* (GF) berfungsi sebagai agen antitoksitas yang dapat menghambat respons mukosa, meningkatkan keratinosit dan merangsang pertumbuhan *fibroblast*. *Growth factor* juga memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi neutrofil serta makrofag, juga membantu regenerasi dan proses penyembuhan. Pemberian dua jenis GF yaitu *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), baik secara topikal maupun dengan *mouthwash* memperlihatkan hasil yang bervariasi. Pemberian profilaksis GM-CSF lebih efektif dibandingkan dengan pemberian dengan tujuan kuratif. Pada penelitian lain, pemberian GF secara subkutan atau topikal justru dapat mencetuskan reaksi setempat, nyeri tulang serta demam.^{17,20}

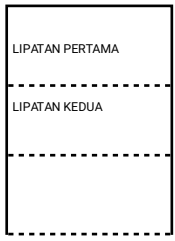
Palifermin merupakan *growth factor* keratinosit rekombinan terkini yang dipercaya mampu mencegah mukositis oral pascakemoradiasi. *Palifermin* menstimulasi proliferasi, diferensiasi serta migrasi sel epitel di sepanjang mukosa saluran cerna. Menurut Food and Drug Administration (FDA), dosis *palifermin* yang dianjurkan adalah 60 µg/kgBB/hari selama 3 hari sebelum dan sesudah pemberian agen kemoterapi. Efek samping yang dapat dijumpai akibat pemberian *palifermin* antara lain kemerahan, gatal, parestesia, dan gangguan pengecap, akan tetapi efek samping tersebut hanya bersifat sementara dan relatif tidak parah sehingga pemakaian obat tidak perlu dihentikan.²¹

RANGKUMAN

Kemoterapi dan radioterapi adalah modalitas terapi kanker pada anak selain pembedahan ataupun transplantasi sumsum tulang. Kemoterapi dan radiasi memperlihatkan efikasi yang baik dalam penanganan kanker pada anak, terutama pada kanker yang tidak dapat ditangani dengan pembedahan saja. Meskipun demikian, pemberian kemoterapi maupun radioterapi tidak lepas dari efek samping, salah satunya adalah terjadinya mukositis oral. Perlu perhatian dan pengetahuan yang memadai untuk dapat meminimalisasi risiko serta melakukan tata laksana mukositis oral pada anak untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Permono B, Ugrasena IDG. Leukemia Akut dalam: Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak. Yogyakarta: IDAI. 2005;236-45.
2. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta. EGC. 2005.
3. Kumar CR. Robbins Basic Pathology. Chapter 6 Neoplasia. Elsevier. 2007.
4. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end Result (SEER). 2010. Diakses dari www.seer.cancer.gov/cancer/incidence.html
5. Smith MA, Gurney JG, Ries LAG. Cancer Among Child and Adolescent. National Cancer Institute SEER Pediatric Monograph. 2005;5:157-64.
6. Sutaryo. Prinsip Kemoterapi pada Kanker Anak. Dalam: Permono B, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku Ajar Hematologi- Onkologi Anak. Yogyakarta: IDAI. 2005;227-34.
7. Naidu M, Rao U. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis-Complicating the Treatment of Cancer. Neoplasia. 2004;6:423-31.
8. Mulatsih S, Astuti S, Purwantika Y, Christine J. Kejadian dan Tata Laksana Mukositis pada Pasien Keganasan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Sari Pediatri. 2008;10:230-5.
9. Dodd MJ. The Pathogenesis and Characterization of Oral Mucositis Associated with Cancer Therapy. Oncology Nursing Forum. 2004;31:5-12.
10. Cancer Care Nova Stovia. Best Practice Guidelines for the Management of Oral Complications from Cancer Therapy. California: Nova Stovia Government. 2008. Diakses melalui www.cancercares.org
11. Roopashri G, Jayanthi K. Radiotherapy and Chemotherapy Induced Oral Mucositis-Prevention and Current Thepeutic Modalities. Indian J Dent Adv. 2010;2.
12. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Schubert M, Peterson DE, Hauer-Jensen M, et al. Perspective on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology and Consequences for Patients. Supplement to Cancer American Cancer Societ. 2004;100:95-120.
13. Volpato L, Ricci E. Radiation Therapy and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2007;73:562-8.
14. Surjadi N. Amitha R. Radiotherapy Reduced Salivary Flow Rate and Might Induced C. albicans Infection. Journal of Dentistry Indonesia. 2012;19:14-9.
15. Silverman SJ. Diagnosis and Management of Oral Mucositis. Journal Supportive Oncology. 2007;1:13-21.
16. Miller MM. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. Journal Pediatric Pharmacology & Therapeutic. 2012;17:340-50.
17. Nurhidayah I. Pengaruh Pemberian Madu dalam Tindakan Keperawatan Oral Care terhadap Mukositis akibat Kemoterapi pada Anak di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. Tesis. FK Universitas Indonesia. 2010.
18. Sadasivan R. Chemotherapy-induced Oral Mucositis. US Oncology Review. 2010;13-6.
19. Heydari A, Sharifi H, Salek R. Effect of Oral Cryotherapy on Combination Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: a Randomized Clinical Trial. Middle East Journal of Cancer. 2012;3:55-64.
20. Redding SW. Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. Journal of Dental Education. 2005;69:919-29.
21. Lauritano, Dorina, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical Effectiveness of Palifermin in Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia: a Case-Control Study. International Journal of Oral Science. 2014;6:27-30.



Stapler di sini

Perangko

BARANG CETAKAN

[Redacted area containing several blacked-out rectangular boxes]

Kepada:
Redaksi CME MEDICINUS
Gedung Titan Center Lt. 1 0
Jl. Boulevard Bintaro blok
B7/B1 No. 0 5
Bintaro Jaya Sektor 7
Tangerang Selatan 15224

BIODATA

(gunakan huruf cetak dan tulis dengan jelas)

NAMA LENGKAP (beserta titel lengkap)*:

[Grid for entering full name with 25 cells]

DOKTER UMUM/GP*

DOKTER SPESIALIS* :

ALAMAT*:

[Grid for entering address with 40 cells]

KOTA*: [Grid for entering city with 10 cells]

KOTA*: [Grid for entering city with 10 cells]

NO. TELEPON*: [Grid for entering phone number with 15 cells]

EMAIL*:

[Grid for entering email address with 30 cells]

NO. ANGGOTA IDI/POGI/IDAI*:

[Grid for entering membership number with 25 cells]



*** Wajib diisi**



TATA LAKSANA ORAL MUKOSITIS PADA KEGANASAN ANAK

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
1	<p>Berikut adalah karakteristik sel abnormal pada penyakit keganasan, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Pertumbuhan berlangsung terus-menerusB. Sel tidak terkoordinasi dengan jaringan di sekitarnyaC. Sel tidak fungsional secara fisiologisD. Sel mudah mengalami apoptosis
2	<p>Modalitas terapi yang umumnya digunakan pada penatalaksanaan kasus keganasan adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. KemoterapiB. RadioterapiC. A dan B benarD. A dan B salah
3	<p>Suatu proses reaktif yang menyerupai peradangan pada membran mukosa orofaring yang sering terjadi sebagai efek samping kemoterapi disebut juga dengan istilah</p> <ul style="list-style-type: none">A. XerostomiaB. MukositisC. KariesD. Mielosupresi
4	<p>Berikut adalah faktor yang memengaruhi terjadinya peradangan mukosa orofaring sebagai efek samping kemoterapi, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Efek protektif dari agen kemoterapiB. Interaksi yang kompleks antara kerusakan jaringan mulutC. Derajat penekanan sumsum tulangD. Faktor predisposisi intrinsik pasien
5	<p>Yang bukan merupakan karakteristik jaringan mukosa orofaring yang mengalami mukositis adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Adanya ulserasiB. KemerahanC. Tampak kakuD. Erosif
6	<p>Jaringan mukosa yang rentan mengalami mukositis terletak di</p> <ul style="list-style-type: none">A. Rongga mulutB. EsofagusC. Saluran gastrointestinalD. Semua benar





TATA LAKSANA ORAL MUKOSITIS PADA KEGANASAN ANAK

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
7	Mekanisme terjadinya mukositis yang diinduksi kemoterapi dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu A. <i>Direct mucosal toxicity</i> B. <i>Indirect mucosal toxicity</i> C. A dan B benar D. A dan B salah
8	Dari sudut pandang patobiologi, terdapat beberapa fase terjadinya mukositis akibat kemoterapi. Yang bukan merupakan salah satu fase tersebut adalah A. Fase awal (<i>initial phase</i>) B. Fase regulasi dan pembentukan sinyal (<i>upregulating and generation of messenger signals</i>) C. Fase amplifikasi dan perluasan sinyal (<i>signaling and amplification</i>) D. Fase inhibisi
9	Pernyataan yang benar terkait tata laksana mukositis oral pada pasien anak adalah A. Hingga saat ini belum terdapat baku emas yang menjadi standar penatalaksanaan mukositis oral pada anak B. Penatalaksanaan mukositis oral pada anak yang mendapat kemoradiasi hanya dapat dilakukan dengan pendekatan farmakologis C. Penatalaksanaan mukositis oral pada anak yang mendapat kemoradiasi hanya dapat dilakukan dengan pendekatan nonfarmakologis D. Belum ada modalitas yang dapat diterapkan dalam mengurangi morbiditas akibat mukositis oral
10	Beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk mengurangi morbiditas akibat mukositis oral adalah sebagai berikut, kecuali A. Perawatan rongga mulut B. Penggunaan agen topikal C. Pembedahan D. Pemberian <i>growth factor</i>

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CME ini adalah untuk dokter umum/dokter spesialis.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME.**
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai *grade* > 60%.
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 3 tahun sejak terbit.

CARA MENGIRIM JAWABAN:

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-Code di samping kanan ini dengan telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://cme.medicinus.co/>
- Atau dengan cara mengerjakan langsung di halaman kuis CME ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CME.



Manifestasi Klinis Covid-19 pada Kulit

Iswinarno Doso Saputro, Medisa Primasari

Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Abstrak

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) adalah jenis Coronavirus penyebab terjadinya penyakit yang dikenal dengan *Coronavirus disease 2019* (Covid-19). Kemunculan penyakit ini pada awalnya dilaporkan dari kota Wuhan, Tiongkok, diduga akibat adanya konsumsi hewan liar yang dicurigai sebagai reservoir dari virus SARS-CoV-2. Transmisi antarmanusia terjadi melalui droplet yang terhirup atau yang menempel di permukaan kemudian masuk ke tubuh manusia melalui selaput mukosa di hidung, mulut atau mata. Tingkat keparahan Covid-19 bervariasi antarindividu, mulai dari gejala ringan, berat, kritis, maupun tanpa gejala. Manifestasi klinis dari penyakit ini tidak spesifik dan beragam jenisnya. Gejala umum yang dialami penderita seringkali berupa demam, batuk, mudah lelah, sesak napas, gejala pernapasan, gangguan pencernaan, gangguan pengecap/penghidu, bahkan munculnya manifestasi pada kulit. Manifestasi klinis pada kulit juga bervariasi, dan dapat muncul pada waktu yang berbeda tanpa diikuti dengan gejala lainnya. Pemeriksaan laboratorium, radiologis, dan pemeriksaan spesifik untuk SARS-CoV-2 perlu dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis Covid-19.

Kata kunci: Covid-19, SARS-CoV-2, manifestasi kulit

Abstract

Severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a strain of coronavirus that causes *Coronavirus disease 2019* (Covid-19). The first case was reported in the city of Wuhan, China, through the consumption of bush meat which presumed to be the reservoir of the virus. Human-to-human transmission occurs through respiratory droplet inhalation or touching contaminated surfaces, then without washing hands, virus may enter the body through contact with mucous membrane in the eyes, nose, or mouth. Covid-19 manifested in various level of severity among individuals, from mild, severe, critical, or even symptom-free. Clinical manifestations are not specific and vary among individuals. Common symptoms are fever, cough, fatigue, shortness of breath, upper respiratory symptoms, gastrointestinal disorders, loss of taste or smell, also presentation of skin manifestation. Skin manifestation associated with Covid-19 also varies and may appear

at different times without being followed by other symptoms. Laboratory tests, imaging test, and identification of genetic material of SARS-CoV-2 are necessary to confirm the diagnosis of Covid-19. Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, skin manifestation in Covid-19

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) merupakan pandemi global kelima setelah wabah flu Spanyol pada tahun 1918 yang menyebabkan masalah kesehatan serius di banyak wilayah di seluruh dunia. Kasus Covid-19 pertama kali dilaporkan terjadi di kota Wuhan, Tiongkok, di mana gejala pertama tercatat pada tanggal 1 Desember 2019. Covid-19 disebabkan oleh salah satu strain dari virus corona, yaitu *severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2* atau yang disingkat menjadi SARS-CoV-2.¹ Hingga saat ini, terdapat 6 jenis virus corona pada manusia yang ditemukan sejak tahun 1960, empat di antaranya (OC43, 229E, NL63 dan HKU1) menimbulkan gejala infeksi ringan serupa common cold serta gangguan gastrointestinal, sedangkan 2 lainnya, *severe acute respiratory syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) and *Middle-East respiratory syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), memiliki patogenisitas yang tinggi, dapat melintasi barrier spesies, serta memiliki angka mortalitas akibat infeksi yang tinggi.² SARS-CoV-2 merupakan jenis virus corona yang masuk dalam subgenus yang sama dengan SARS-CoV karena memiliki kemiripan karakter genomik.³

Berdasarkan pemeriksaan filogenetik dengan analisis genomik, ditemukan bahwa reservoir utama virus corona berasal dari kelelawar dan dicurigai penyebarannya dimulai dari Huanan Seafood Market di Tiongkok yang memperjualbelikan berbagai jenis daging hewan liar. Walaupun belum diketahui secara pasti, diduga intermediate reservoir antara kelelawar dan manusia adalah trenggiling. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya kesamaan antara virus corona pada trenggiling dan SARS-CoV-2.⁴

Setelah kasus pertama di Tiongkok, transmisi virus corona meluas ke provinsi lain di Tiongkok hingga ke Hongkong, dan dalam kurun waktu 1 bulan, penyebaran virus telah sampai ke Thailand, Jepang,

dan Korea Selatan.⁴ Tidak sebatas di wilayah benua Asia, dalam 4 bulan setelah temuan kasus pertama di Wuhan, Covid-19 menyebar secara cepat ke lebih dari 190 negara, hingga pada tanggal 11 Maret 2020 World Health Organization (WHO) resmi mengumumkan wabah penyakit ini sebagai pandemi global.¹ Hingga 1 Februari 2021, data dari WHO menyatakan bahwa kasus terkonfirmasi Covid-19 global berjumlah 102.584.351 kasus dengan 2.222.647 jumlah kematian. Di Indonesia, kasus Covid-19 pertama dilaporkan sejumlah 2 kasus pada tanggal 2 Maret 2020. Data WHO pada tanggal 1 Februari 2021 menunjukkan jumlah kasus terkonfirmasi di Indonesia mencapai 1.078.314 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 29.998 kasus. Angka ini masih terus bertambah secara global tiap harinya.⁵

Transmisi

Transmisi virus SARS-CoV-2 antarmanusia terjadi melalui droplet respirasi yang terlontarkan saat penderita berbicara, batuk, atau bersin, oleh karena itu, dianjurkan untuk dilakukan pembatasan jarak antara penderita dengan orang sehat minimal sejauh 1 meter untuk menghindari paparan droplet.⁶ Penularan virus melalui droplet dapat terjadi tidak hanya saat pasien bergejala, namun sejak sebelum gejala muncul (masa inkubasi), atau bahkan pada penderita yang asimtomatik (tidak bergejala). Rentang waktu yang dibutuhkan sejak paparan hingga onset gejala adalah 2-14 hari dengan rata-rata gejala muncul pada hari ke-5. Gejala umum meliputi demam, batuk, bersin, serta kesulitan bernapas, dan pada kondisi berat dapat terjadi pneumonia hingga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).^{7,8}

Studi menyebutkan bahwa satu kali periode batuk dapat menyebarkan sampai dengan 3.000 partikel droplet. Droplet dapat langsung terhirup, menempel pada tubuh orang lain, atau permukaan benda di lingkungan sekitar. Selain menghirup droplet secara langsung, virus juga dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui kontak dengan benda yang terkontaminasi droplet, yang kemudian jika seseorang tidak menjaga kebersihan tangan, virus dapat masuk melalui kontak dengan selaput lendir seperti yang terdapat mata, hidung, dan mulut. Partikel droplet yang kecil akan bertahan lebih lama di udara dan dapat terhirup.⁹ SARS-CoV-2 juga telah terbukti dapat menginfeksi saluran pencernaan. Hal ini didasarkan dari hasil biopsi pada sel epitel lambung, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ketika sudah tidak terdeteksi pada saluran pernapasan. Fakta ini memperkuat dugaan adanya jalur transmisi fecal-oral.¹⁰

Manifestasi Klinis

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) menyebutkan bahwa 80% penderita Covid-19 menunjukkan gejala yang ringan, bahkan sebagian tidak menunjukkan gejala, sedangkan sisanya (15%) mengalami infeksi berat (hipoksemia, takipneu, infiltrat paru luas), bahkan 5% pasien jatuh ke dalam kondisi kritis (gagal napas, syok sepsis, dan atau dengan *multiorgan dysfunction*). Orang dewasa muda yang masih memiliki imunitas yang baik untuk melawan virus, cenderung tidak menunjukkan gejala, namun memiliki kemungkinan yang sangat besar untuk menyebarkan virus.⁷ Tabel 1 menunjukkan jenis-jenis gejala Covid-19 berikut proporsi jumlah kejadiannya.¹¹

Tabel 1. Frekuensi gejala umum pada Covid-19¹¹






Gejala	Presentase pasien dengan gejala
Demam	85% (45% febrile)
Batuk	50-80%
Mudah lelah	69,6%
Sesak napas	20-40%
Infeksi saluran napas atas (bersin & hidung berair)	15%
Gangguan saluran pencernaan (mual, muntah, diare)	10%
Ruam kulit Nyeri otot Nyeri kepala Gangguan penghidu dan pengecap	Bervariasi

Manifestasi kulit

Manifestasi kulit pada infeksi virus merupakan hal yang cukup umum terjadi, dan dapat memiliki nilai diagnostik maupun prognostik. Timbulnya kelainan pada kulit dilaporkan terjadi sebagai salah satu gejala dari Covid-19. Sebagian besar kelainan kulit berupa ruam morbiliformis, urtikaria, erupsi vesikular, lesi akral, dan erupsi livedoid. Beberapa manifestasi kulit yang muncul sebelum adanya gejala umum Covid-19 diduga merupakan tanda dari Covid-19. Selain itu, lesi kulit yang muncul beberapa hari setelah onset gejala dihubungkan

dengan alergi terhadap penggunaan obat-obatan Covid-19.¹²

Tabel 2. Manifestasi klinis Covid-19 pada kulit¹²

Manifestasi	Kasus	
Morbilliformis	<p>Penelitian di Italia pada 18 pasien dengan Covid-19 yang memiliki manifestasi kulit, 14 pasien (77,8%) mengalami bercak kemerahan/erupsi morbilliformis. Sebagian muncul bersamaan dengan onset gejala Covid-19, namun beberapa gejala muncul setelah rawat inap.¹³</p>	
Urtikaria	<p>Penelitian kohort di Italia menunjukkan 3 dari 18 pasien menunjukkan gambaran urtikaria.¹³</p> <p>Laporan dari Prancis menyebutkan ditemukannya urtikaria bersamaan dengan odinofagia, dan nyeri pada sendi pada pasien 48 jam sebelum muncul gejala Covid-19.¹⁴</p> <p>Sebuah kasus di Spanyol menyebutkan bahwa urtikaria juga dapat muncul setelah penggunaan obat hydroxychloroquine and azithromycin yang membaik dengan pemberian antihistamin.¹⁵</p>	
Erupsi vesikular	<p>Penelitian kohort di Italia melaporkan 22 kasus Covid-19 yang terkonfirmasi melalui swab nasofaring menunjukkan manifestasi erupsi vesikopapular yang menyerupai varicella pada batang tubuh. Dikatakan bahwa rata-rata jarak antara manifestasi kulit dengan gejala Covid-19 adalah 3 hari dengan durasi 8 hari.¹⁶</p>	
Lesi akral ("Covid toes")	<p>Laporan dari Kuwait menemukan 2 kasus Covid-19 asimtomatis menunjukkan tampilan kulit chilblain-like acral lesions/ chill burns.¹²</p> <p>Kondisi ini diduga terjadi sebagai hubungan antara gangguan koagulasi pada Covid-19 yang menyebabkan iskemia akral dengan tanda kulit kebiruan/keunguan, terbentuk bula dan gangren.¹⁷</p>	
Erupsi livedoid	<p>Dilaporkan pada beberapa kasus terkonfirmasi Covid-19 di Amerika Serikat, dijumpai tampilan livedo reticularis-like eruptions. Kondisi ini dihubungkan dengan gangguan trombotik sistemik akibat SARS-CoV-2.¹⁸</p>	

Diagnosis

Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan gambaran leukopenia dengan limfopenia dan trombositopenia. Ditemukan gangguan fungsi ginjal dan fungsi liver yang ditandai dengan peningkatan BUN/kreatinin, AST, ALT, dan bilirubin total. Terdapat peningkatan penanda inflamasi, yaitu *C-reactive protein* dan *ferritin* serta gangguan koagulasi yang ditandai dengan peningkatan D-dimer dan *prothrombin time*. Selain itu, dari pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan *interleukin-6*; *creatine kinase*; troponin; dan *lactate dehydrogenase*.¹¹

Pencitraan (imaging)

Modalitas pencitraan utama untuk mendiagnosis Covid-19 adalah dengan menggunakan *computed tomography scan* (CT-scan) toraks. Gambaran CT-scan yang dapat muncul pada pasien dengan Covid-19 terbanyak adalah *ground-glass opacity* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan gambaran pneumonia viral.¹⁹ Foto rontgen toraks dapat menunjukkan tampilan *ground-glass opacity*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelektasis, walaupun pemeriksaan ini dianggap kurang sensitif dalam penegakkan diagnosis Covid-19 karena pada sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto rontgen toraks.¹¹

Diagnosis spesifik Covid-19

Terdapat 2 jenis metode tes untuk mendiagnosis Covid-19, yang pertama adalah tes antigen-antibodi untuk mendeteksi antibodi antivirus melalui pemeriksaan darah, akan tetapi kelemahan dari metode ini adalah antibodi seringkali belum dapat terdeteksi sampai beberapa hari hingga gejala muncul, jadi perlu dipertimbangkan onset paparan dan gejala sebelum pemeriksaan dilakukan. IgM dilaporkan terdeteksi mulai 3-6 hari setelah gejala muncul, diikuti dengan IgG yang muncul 10-18 hari setelah gejala.²⁰

Pemeriksaan Covid-19 lainnya adalah pemeriksaan virologi. Metode yang dianjurkan oleh WHO untuk mendeteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan pengurutan (*sequencing*). Pemeriksaan virologi dilakukan dengan pengambilan *sample swab* melalui nasofaring atau orofaring. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu lebih yang lama dari pemeriksaan serologi.^{21,22}

WHO menetapkan 3 kategori status pasien Covid-19, yaitu kasus suspek, kasus terkonfirmasi, dan kontak erat. Kasus suspek didefinisikan dengan adanya gejala infeksi saluran napas akut (≤ 14 hari) atau adanya gejala lain yang berhubungan dengan Covid-19, atau pasien tanpa gejala yang memiliki kontak erat dengan kasus terkonfirmasi. Sedangkan kontak erat didasarkan dari riwayat kontak (jarak <1 meter dan berada pada ruang tertutup selama kurang lebih 15 menit tanpa alat perlindungan diri yang direkomendasikan) dengan kasus terkonfirmasi. Kasus terkonfirmasi merupakan seseorang dengan hasil laboratorium (RT-PCR) yang menunjukkan infeksi SARS-CoV-2 terlepas dari gejala klinis yang ada.²⁴

Skema perjalanan penyakit Covid-19 dan kaitannya dengan diagnosis ditunjukkan dalam gambar 1.⁸



Gambar 1. Skema perjalanan penyakit Covid-19^{8,11}

Song et al. (2020) menggabungkan temuan klinis dan hasil pemeriksaan penunjang kemudian membuat sistem *scoring* untuk menentukan dugaan awal kasus Covid-19, yaitu Covid-19 *early warning score* (Covid-19 EWS). Skor ini menggabungkan gambaran CT-scan toraks, riwayat kontak erat dengan kasus positif, demam, gejala pernapasan yang bermakna, suhu tertinggi sebelum masuk rumah sakit, jenis kelamin laki-laki, usia, rasio neutrofil/limfosit (tabel 3). Skor lebih dari sama dengan 10 menunjukkan pasien yang sangat dicurigai menderita Covid-19.²³

Tabel 3. Covid-19 early warning score (Covid-19 EWS)²³

Parameter	Penilaian	Skor
Tanda dan gejala pneumonia pada CT-scan	Ya	5
Riwayat kontak erat dengan pasien Covid-19 terkonfirmasi	Ya	5
Demam	Ya	3
Usia	Minimal 44 tahun	1
Jenis kelamin	Laki-laki	1
Suhu maksimal sejak onset sampai masuk rumah sakit	Minimal 37,8°C	1
Gejala pernapasan bermakna (batuk, batuk berdahak, sesak)	Minimal 1 gejala	1
Rasio neutrofil limfosit (RNL)	Minimal 5,8	1
Total skor	Sangat dicurigai Covid-19	Minimal 10

Tata Laksana

Berdasarkan Pedoman Tata Laksana Covid-19 di Indonesia, tata laksana pasien dikategorikan berdasarkan keadaan klinis pasien, yaitu pasien Covid-19 tanpa gejala, pasien Covid-19 dengan derajat ringan, derajat sedang dan derajat berat atau kritis. Pasien tanpa gejala dan pasien derajat ringan cukup menjalani isolasi mandiri, sedangkan pasien derajat sedang dan pasien derajat berat atau kritis harus dirujuk ke rumah sakit.²⁵

Bagi pasien tanpa gejala, isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi, dan pasien dengan derajat ringan isolasi mandiri selama 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Pasien harus menggunakan masker, cuci tangan, menjaga jarak, tidur terpisah dan berjemur matahari selama 10-15 menit. Pasien Covid-19 tanpa gejala perlu mendapatkan vitamin saja, dan untuk pasien Covid-19 derajat ringan perlu diberikan azithromycin dan antivirus (tabel 4).

Tata laksana definitif dari Covid-19 masih dalam investigasi atau masih dalam tahap clinical trial, namun yang paling penting dari manajemen kondisi ini adalah terapi simtomatik dan suportif. Tabel 4 merangkum manajemen Covid-19 yang meliputi tata laksana umum, terapi simtomatik dan suportif, serta terapi dengan obat antiviral.⁷

Tabel 4. Tata laksana farmakologis pasien Covid-19 derajat ringan²⁶

<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin C dengan pilihan: <ul style="list-style-type: none"> - Tablet vitamin C <i>non-acidic</i> 500 mg/6-8 jam per oral selama 14 hari - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam per oral selama 30 hari - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/ 24 jam selama 30 hari - Dianjurkan vitamin yang komposisinya mengandung vitamin C, B, E dan zink • Vitamin D <ul style="list-style-type: none"> - Suplemen: 400 – 1000 IU/hari. - Obat: 1.000–5.000 IU/hari • <i>Azithromycin</i> 1 x 500 mg per hari selama 5 hari • Antivirus: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Osetamivir</i> (Tamiflu) 75 mg/12 jam per oral selama 5-7 hari, atau - <i>Favipiravir</i> (Avigan sediaan 200 mg) <i>loading dose</i> 1.600 mg/12 jam per oral, hari ke 1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) • Pengobatan simtomatis seperti <i>paracetamol</i> bila demam • Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

Pandemi Covid-19 dapat memengaruhi tata laksana beberapa penyakit kulit, terutama pada penyakit kulit inflamasi dan autoimun. Penyakit inflamasi dan autoimun seperti psoriasis, penyakit bulosa, Morbus Hansen, dan lain sebagainya membutuhkan terapi *immunosuppressant*, antara lain *corticosteroid* sistemik, *steroid-sparing agents*, dan agen biologis. Pemberian terapi *immunosuppressant* dikhawatirkan semakin meningkatkan risiko infeksi Covid-19 berat, namun tanpa terapi, penyakit kulit inflamasi dan autoimun juga dapat membahayakan pasien. Mengingat kondisi dilematis tersebut, sebelum diputuskan apakah pasien dengan penyakit inflamasi dan autoimun perlu diterapi atau tidak, perlu dipertimbangkan rasio antara manfaat klinis dan risikonya.²⁶

Pada kasus Covid-19 dengan manifestasi kulit, sebagian besar kasus tidak memerlukan terapi khusus karena bersifat *self-limiting disease* serta dapat juga merupakan akibat dari reaksi alergi dari penggunaan obat Covid-19. Namun demikian, beberapa klinisi merekomendasikan penggunaan *topical* atau *oral corticosteroid*, atau injeksi (pada kasus berat) disertai penggunaan antihistamin untuk menekan gejala. Pada kondisi "Covid-toe" yang diakibatkan oleh terbentuknya *thrombus* pada pembuluh darah kecil, *low-molecular-weight heparin* dapat diberikan.²⁷

Penutup

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* seringkali menimbulkan manifestasi klinis yang bervariasi pada tiap individu, bahkan sering tanpa gejala. Gejala umum yang paling sering dikeluhkan oleh penderita Covid-19 adalah demam, batuk, tanda infeksi saluran napas atas, sesak napas, gangguan pencernaan, gangguan penghidu dan pengecap, walaupun tidak semua penderita mengalami gejala yang serupa. Beberapa laporan kasus dari seluruh dunia menunjukkan bahwa penderita Covid-19 dapat juga mengalami manifestasi pada kulit, baik sebelum gejala umum terjadi, bersamaan dengan gejala umum, setelah perawatan di rumah sakit, atau bahkan tanpa disertai gejala umum. Hingga saat ini, manifestasi kulit yang cukup sering ditemukan pada penderita Covid-19 adalah ruam morbiliformis, urtikaria, erupsi vesikular, lesi akral ("Covid-toe"), dan erupsi livedoid.

Kurang spesifiknya gejala yang ditunjukkan pada Covid-19 mengharuskan klinisi untuk selalu waspada bahkan terhadap gejala yang ringan sekalipun. Maka dari itu, pada masa pandemi anamnesis perihai riwayat kontak dengan kasus Covid-19, pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pencitraan perlu dilakukan untuk menentukan status sementara pasien dengan juga melihat skor Covid-19 *early warning score (Covid-19 EWS)* sebelum dilakukannya pemeriksaan spesifik Covid-19 dengan RT-PCR. Meskipun infeksi virus biasanya bersifat *self-limiting disease* pada individu dengan sistem imun yang baik, pemberian tata laksana umum, terapi suportif dan antiviral dilaporkan bermanfaat untuk mempercepat penyembuhan dan mencegah perburukan kondisi. Pada kondisi Covid-19 dengan manifestasi pada kulit, walaupun sebagian bersifat *self-limiting*, namun terapi simptomatik untuk meringankan gejala dapat diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Y, Kuo R, dan Shih S. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal* 2020;43(4):328-33.
2. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325-8.
3. Chan JF, Kok K, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-36.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [updated 2021 February 1st; cited 2021 February 2nd]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol* 2020;92(6):639-44.
7. Hafeez A, Ahmad S, Siddqui SA, Ahmad M, Mishra S. A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis,

DAFTAR PUSTAKA

- treatments and prevention. *EJMO* 2020;4(2):116–25.
8. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WJ, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus disease 2019: tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;(7):45-67.
 9. Gray R. Covid-19: How long does the coronavirus last on surfaces? BBC 17 March 2020. Available from URL <https://www.bbc.com/future/article/20200317-covid-19-how-long-does-the-coronaviruslast-on-surfacesint/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
 10. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158(6):1831-3.
 11. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM* 2020;382:1708-20.
 12. Young S, Fernandez AP. Skin manifestation of COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2021;88(2):1-4.
 13. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):e212-3.
 14. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(6):e244-5.
 15. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 34(6):e252-4.
 16. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(1):280–5.
 17. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):1-7.
 18. Otto MA. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic. *Dermatology News* April 3rd, 2020. Available from URL <https://www.mdedge.com/dermatology/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic>. Accessed July 28th, 2020.
 19. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41(0):E006.
 20. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-85.
 21. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Geneva: World Health Organization; 2020.
 22. Trafton A, Chu J. Covid-19 diagnostic based on MIT technology might be tested on patient samples soon. MIT News Office March, 2020. Available from URL <http://news.mit.edu/2020/covid-19-diagnostic-test-prevention-0312>
 23. Song C, Xu J, He J, Lu Y. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. medRxiv preprint. DOI: 10.1101/2020.03.05.20031906.
 24. Theresia R, Triyono T, Harly PR, et al. Penatalaksanaan terapi plasma konvalesen bagi pasien COVID-19. *Tim TPK COVID-19 Indonesia*, 2020.
 25. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Edisi 3. 2020.
 26. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan kelamin Indonesia (PERDOSKI). *Pandemi COVID-19 dan Implikasinya Terhadap Praktik Dermatologi dan Venereologi di Indonesia*. 2020.
 27. Atzori L, Recalcati S, Ferrelli C, et al. COVID-19-related skin manifestations: Update on therapy, *Clinics in Dermatology* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinidermatol.2020.12.003>