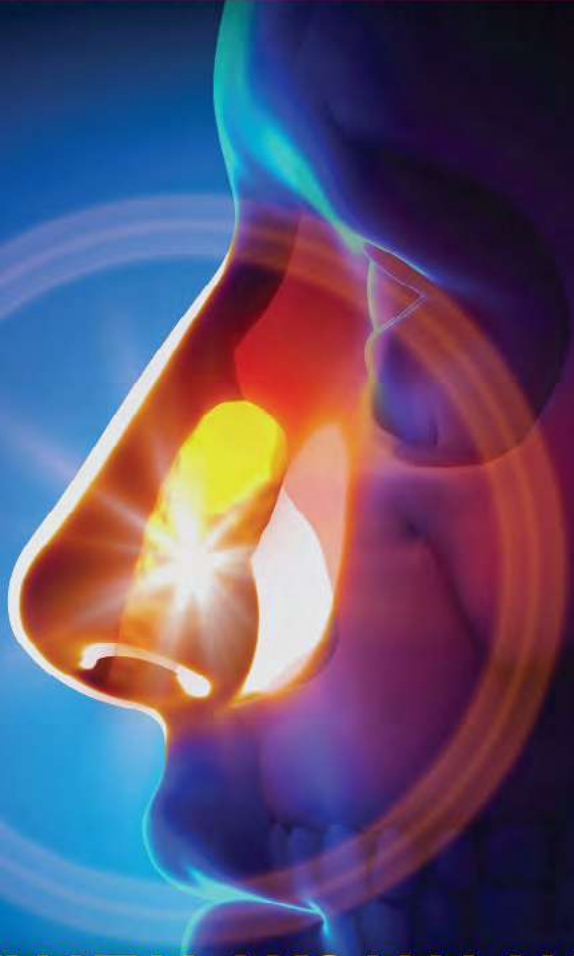


MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

STRATEGI PENATALAKSANAAN RINITIS ALERGI UNTUK MENGOPTIMALKAN KUALITAS HIDUP PASIEN

*Closing the Gap of Unmet Needs in Inflammatory
Pain Management: Case Series of Predimenol for Pain* hal. 29

Ulkus Marjolin yang Berkembang dari Ulkus Trofik Kronis
pada Pasien Kusta: Satu Laporan Kasus hal. 34



ISSN 1979-391X
771979 391086

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 Strategi Penatalaksanaan Rinitis Alergi Untuk Mengoptimalkan Kualitas Hidup Pasien

SEKILAS PRODUK

- 12 MODEXA

RESEARCH

- 15 Korelasi Kadar Serum *Nitric Oxide* terhadap Tipe dan Derajat Keparahan Psoriasis
- 21 Analisis *In Silico* Potensi Minyak Kedelai (*Glycine max oil*) dalam Terapi Dermatitis Atopik

CASE REPORT

- 29 *Closing the Gap of Unmet Needs in Inflammatory Pain Management: Case Series of Predimenol for Pain*
- 34 Ulkus Marjolin yang Berkembang dari Ulkus Trofik Kronis pada Pasien Kusta: Satu Laporan Kasus 
- 45 Studi Kasus Covid-19 Akibat Kerja
- 51 Granulomatosis Wegener dengan *Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies* (ANCA) Negatif pada Laki-laki Usia 38 Tahun

MEDICAL REVIEW

- 65 Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Hipertensi pada Remaja di Indonesia
- 75 Terapi Probiotik pada Akne Vulgaris

PATIENT COMPLIANCE

- 84 Peran *Valaciclovir* dalam Meningkatkan *Outcome* Klinis dan Kualitas Hidup Pasien *Herpes Zoster*

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.

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 pancreaticobiliary 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 LJ, 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, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 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.: HHSIGOE69200860
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
Aboud 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

Strategi Penatalaksanaan Rinitis Alergi untuk Mengoptimalkan Kualitas Hidup Pasien

Teti Madiadipoera¹, Rina Desdwi Utami S²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

²Alumni Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

ABSTRAK

Rinitis alergi merupakan kondisi inflamasi pada mukosa hidung yang terjadi setelah paparan alergen dan diperantarai oleh *immunoglobulin E* (IgE). Rinitis alergi tidak hanya ditemukan oleh para spesialis THT, namun juga banyak ditemukan oleh dokter umum. Gejala umum dari rinitis alergi antara lain hidung tersumbat, rinore, hidung gatal, dan/atau bersin. Adanya dua atau lebih gejala nasal selama lebih dari satu jam per hari dapat digolongkan sebagai suspek rinitis alergi. Diagnosis rinitis alergi dapat dilakukan berdasarkan anamnesis riwayat alergi, penilaian derajat keparahan penyakit menggunakan *visual analog scale* (VAS) sesuai dengan *ARIA guidelines*, endoskopi nasal, dan *skin prick test* (SPT). Tata laksana rinitis alergi terdiri dari menghindari paparan alergen, edukasi pasien, penggunaan irigasi nasal dan beberapa golongan agen farmakologi seperti *antihistamine*, *cromolyn*, *decongestant*, *intranasal corticosteroid*, *allergen-specific immunotherapy*, dan reduksi konka. *Antihistamine* oral merupakan agen farmakologis pilihan yang berperan penting dalam pengobatan rinitis alergi pada semua derajat keparahan. Beberapa waktu terakhir telah tersedia *antihistamine* generasi kedua yang dilaporkan menunjukkan efektivitas dan keamanan pada pengobatan rinitis alergi, yaitu *levocetirizine* (efektivitas tinggi), *rupatadine* (dual *antihistamine* dengan efek anti-PAF), dan *desloratadine* (profil keamanan sangat baik). Studi-studi terbaru juga menunjukkan bahwa penggunaan antagonis reseptor *leukotriene* seperti *montelukast* terbukti efektif menurunkan gejala nasal keseluruhan termasuk hidung tersumbat.

Kata kunci: rinitis alergi, farmakoterapi

ABSTRACT

Allergic Rhinitis (AR) is an inflammatory disease of nasal mucosa caused by immunoglobulin E-mediated immunological mechanism after exposure to allergens. AR is not only found by otolaryngologists, but also by general practitioners (GP). Common symptoms of AR are nasal congestion/obstruction, rhinorrhea, itchy nose, and/or sneezing. The presence of two or more nasal symptoms for more than an hour per day is suggestive of AR. Diagnosis of AR is made based on medical history taking, assessment of disease severity using visual analog scale (VAS) according to ARIA guidelines, nasal endoscopy, and skin prick test (SPT). Management of AR consists of avoiding trigger of allergic reactions (allergens), patient education, the use of nasal irrigation and some pharmacologic agents such as antihistamines, cromolyn, decongestant, intranasal corticosteroids, allergen-specific immunotherapy, and surgical reduction of the inferior turbinate. Oral antihistamine is an important pharmacological option for the treatment of AR at all levels of severity. Some new second-generation antihistamines that have been reported to show efficacy and safety for the treatment of AR are levocetirizine (high efficacy), rupatadine (dual antihistamine with anti-PAF effect), and desloratadine (high safety). Recent studies have also shown that the use of leukotriene receptor antagonist such as montelukast leads to reduction of total nasal symptoms including nasal congestion.

Keywords: allergic rhinitis, pharmacotherapy

PENDAHULUAN

Rinitis alergi merupakan penyakit berupa inflamasi pada mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) akibat adanya paparan alergen, dengan gejala utama berupa bersin-bersin, hidung meler (rinore), hidung gatal, dan hidung tersumbat.^{1,2} Gejala-gejala tersebut dapat juga disertai gejala lain apabila proses patogenesis melibatkan organ target lain seperti palatum, kulit, mata, dan paru.²

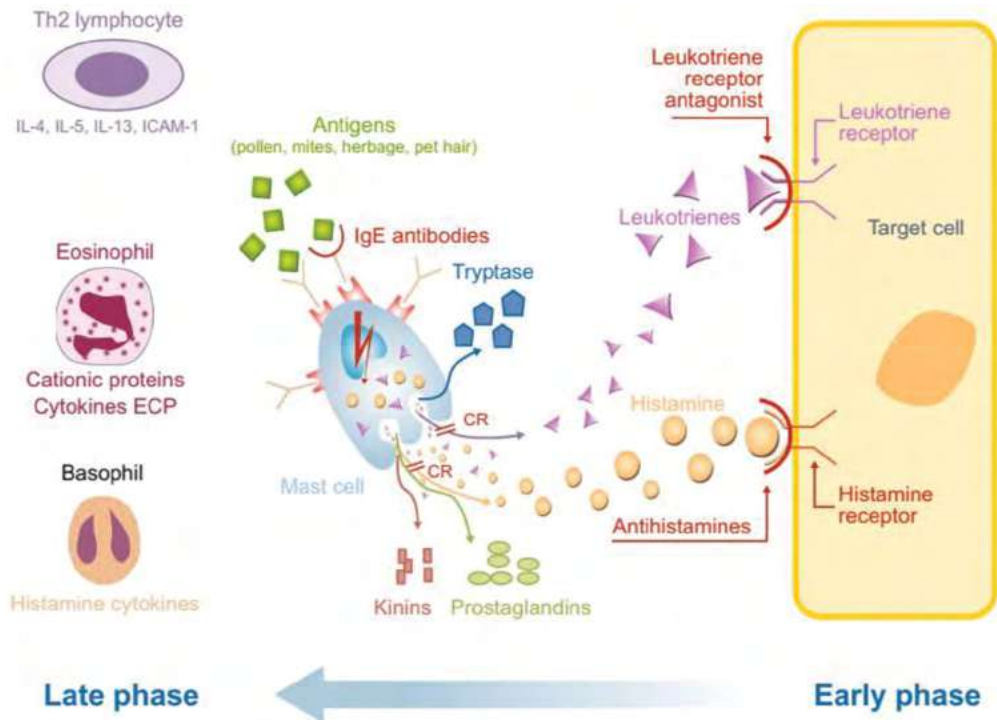
Data dari World Allergy Organization (WAO) menyebutkan bahwa 10-30% populasi di seluruh dunia mengalami rinitis alergi.³ Belum terdapat data prevalensi yang pasti di Indonesia hingga saat ini, walaupun demikian prevalensi yang diperoleh berdasarkan sebuah penelitian di Jawa Barat adalah 8,2% dengan gejala utama hidung tersumbat dan rinore terjadi pada 90% pasien.⁴ Pada tahun 2017 dilaporkan bahwa insidensi rinitis alergi di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung dilaporkan sebanyak 91 kasus.⁵

Rinitis alergi merupakan gangguan kesehatan yang dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup penderita, terutama apabila tidak tertangani dengan baik. Permasalahan terkait kualitas hidup yang sering dilaporkan terjadi pada penderita rinitis alergi di antaranya adalah gangguan tidur, rasa lelah dan mengantuk pada jam produktif, mudah marah, depresi, gangguan fungsi fisik dan sosial, penurunan atensi, kemampuan belajar serta defisit memori. Gangguan tidur pada penderita rinitis alergi dapat berupa sulit tidur, tidur tidak nyenyak, serta tidak merasa segar saat bangun tidur.⁶ Beban yang ditimbulkan dari penyakit rinitis alergi juga dapat dirasakan pada aspek sosioekonomi, baik yang berasal dari beban pembiayaan perawatan kesehatan serta beban yang ditimbulkan akibat penurunan produktivitas kerja.⁷ Sebuah studi *cross-sectional online questionnaire-based* di Britania Raya menunjukkan bahwa masih banyak penderita rinitis alergi yang belum mencapai tujuan pengobatan,⁸ oleh karena itu strategi yang tepat untuk mengendalikan rinitis alergi, termasuk pengembangan terapi baru, pemberian edukasi yang tepat untuk meningkatkan *awareness* pasien terhadap kondisinya serta pentingnya *compliance* terhadap terapi yang diberikan diharapkan akan mampu mengurangi beban serta penurunan kualitas hidup yang disebabkan oleh penyakit tersebut.

Patofisiologi dan Klasifikasi Rinitis Alergi

Penelitian mengenai patofisiologi rinitis alergi berkembang cepat dan telah dapat menjelaskan gejala bersin, rinore, serta hidung tersumbat berkepanjangan yang disebabkan akumulasi sel-sel inflamasi, terutama eosinofil, secara persisten di jaringan mukosa hidung. Rinitis alergi memiliki jalur patofisiologi yang relatif kompleks, yakni terdiri dari respons fase cepat (*early-phase*) dan fase lambat (*late-phase*). Reaksi ini diawali dengan paparan terhadap alergen tertentu seperti tungau debu rumah, serbuk sari, dan lain sebagainya, yang dikenali oleh reseptor IgE pada sel mast serta basofil pada individu yang sensitif. Pada *early-phase*, terjadi degranulasi sel mast yang menyebabkan pelepasan histamin sesaat setelah paparan terhadap alergen, yang diikuti oleh mediator inflamasi lainnya seperti *leukotriene* dan *eicosanoids*. Fase ini bertanggung jawab pada timbulnya gejala nasal akut seperti bersin dan hidung meler, serta gejala okular seperti mata gatal, merah, dan berair. Adanya mediator inflamasi akan menginduksi peningkatan permeabilitas vaskular yang memicu edema. Dalam kurun waktu beberapa jam setelah paparan awal, berlangsung *late-phase* yang ditandai dengan keterlibatan basofil, netrofil, limfosit T, monosit,

eosinofil, serta pelepasan berbagai jenis mediator seperti *cytokines*, *prostaglandins*, dan *leukotriene*. Pada fase ini terjadi *remodeling* jaringan, perkembangan edema lebih lanjut yang menyebabkan terjadinya *nasal congestion* (hidung tersumbat) yang seringkali menjadi salah satu gejala yang paling dirasa mengganggu oleh pasien. Baik *early-phase* maupun *late-phase* dapat menjadi target intervensi untuk mengatasi rinitis alergi.⁷



Gambar 1. Skema *early-phase* dan *late-phase* pada patofisiologi rinitis alergi⁷

Di samping paparan alergen, berat ringannya gejala rinitis alergi dipengaruhi pula oleh beberapa faktor lain, seperti kondisi geografi, polusi, usia, jenis kelamin, gaya hidup, dan infeksi.^{2,3}

Pada tahun 2008, kelompok studi Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) mengklasifikasikan rinitis alergi berdasarkan frekuensi munculnya gejala menjadi *intermittent allergic rhinitis* (IAR) dan *persistent allergic rhinitis* (PER). Sementara itu, berdasarkan derajat keparahan gejala dan dampak terhadap kualitas hidup, rinitis alergi diklasifikasikan menjadi ringan (*mild*) atau sedang/berat (*moderate/severe*).⁶

Tabel 1. Klasifikasi rinitis alergi berdasarkan *guidelines* ARIA²

Rinitis alergi <i>intermittent</i> (<i>intermittent</i> AR)	Rinitis alergi <i>persistent</i> (<i>persistent</i> AR)
Gejala: - muncul <4 hari per minggu ATAU - berlangsung <4 minggu berturut-turut	Gejala: - muncul >4 hari per minggu DAN - berlangsung >4 minggu berturut-turut
Rinitis alergi ringan (<i>mild</i>)	Rinitis alergi sedang/berat (<i>moderate/severe</i>)
Tidak dijumpai gejala berikut: - Gangguan tidur - Gangguan untuk menjalankan aktivitas harian, termasuk bersantai dan/atau olahraga - Gangguan belajar atau bekerja - Ada gejala namun tidak dirasa mengganggu	Dijumpai satu atau lebih gejala berikut: - Gangguan tidur - Gangguan untuk menjalankan aktivitas harian, termasuk bersantai dan/atau olahraga - Gangguan belajar atau bekerja - Terdapat gejala yang dirasa mengganggu

Diagnosis Rinitis Alergi

Diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan berikut:

- 1) Anamnesis, pemeriksaan adanya riwayat alergi serta pemeriksaan fisik
Terdapat gambaran khas pada penderita alergi yang mudah dikenali yaitu adanya *allergic shiners* (bayangan kehitaman di bawah kelopak mata yang disebabkan oleh kongesti periorbital) serta *allegric salute* (gerakan khas menggosok/menggaruk hidung dengan jari atau tangan yang disebabkan karena hidung gatal).⁹ Informasi mengenai waktu atau onset terjadinya rinitis alergi dapat sangat berguna untuk menentukan suspek alergen. Adanya riwayat penyakit atopik lain seperti asma juga harus dievaluasi mengingat asma juga dilaporkan terjadi pada sekitar 40% penderita rinitis alergi.¹⁰
Derajat keparahan penyakit dapat diukur dengan menggunakan *visual analog scale* (VAS), suatu *tool* sederhana yang dapat digunakan dalam praktik sehari-hari untuk keperluan diagnosis ataupun memonitor efektivitas pengobatan rinitis alergi.^{11,12}
- 2) Nasoendoskopi
Didapatkan konka inferior mengalami pembengkakan (edema), membesar (hipertrofi), dan pucat (*livid*).⁶
- 3) Uji tusuk kulit (*skin prick test*)
Tes ini sangat populer, cepat, sederhana, tidak menyakitkan, relatif aman, dan jarang menimbulkan reaksi anafilaktik maupun tanda-tanda reaksi sistemik. Tes kulit bertujuan untuk mengidentifikasi kemungkinan alergen pemicu timbulnya gejala rinitis alergi, terutama *aeroallergen*.¹³
- 4) Pemeriksaan IgE spesifik dengan *Radioallergosorbent Test* (RAST)
RAST adalah suatu metode yang digunakan untuk mengidentifikasi adanya IgE spesifik dalam darah. Saat ini, pemeriksaan IgE RAST relatif sering digunakan untuk menunjang penegakkan diagnosis rinitis alergi.¹⁴

Manajemen Rinitis Alergi

Terapi rinitis alergi meliputi usaha menghindari paparan alergen, terapi medikamentosa, dan imunoterapi alergen, namun hingga saat ini belum ada satu pun yang terbukti dapat menyembuhkan rinitis alergi dengan sempurna seperti halnya penyakit infeksi.¹² Manajemen yang tepat untuk kasus rinitis alergi, di samping mampu menurunkan gejala, diharapkan juga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien yang telah terganggu oleh penyakit, karena semakin tinggi tingkat keparahan dan frekuensi gejala rinitis alergi, semakin besar juga dampaknya terhadap penurunan kualitas hidup.²

1) Penghindaran alergen

Upaya menghindari alergen penyebab bukan sesuatu yang mudah dilaksanakan, mengingat alergen hirup utama penyebab rinitis alergi ialah debu rumah dan tungau debu rumah yang setiap saat ada di sekitar penderita.^{9,15}

2) Terapi medikamentosa

Fakta bahwa masih terdapat banyak kasus rinitis alergi yang belum mencapai kontrol penyakit yang optimal menunjukkan adanya *pathophysiological gaps* antara penyakit dengan intervensi terapi yang tersedia. Masing-masing golongan terapi yang umumnya digunakan dalam terapi rinitis alergi bekerja di titik tangkap yang berbeda pada *early-phase* atau *late-phase*. *Antihistamine* contohnya, bekerja di reseptor *histamine* yang dominan keterlibatannya di *early-phase*, sementara *corticosteroid* intranasal tidak memiliki aktivitas untuk menghambat degranulasi sel mast, melainkan untuk menghambat jalur inflamasi yang bertanggung jawab pada reaksi peradangan yang lebih dominan terjadi di *late-phase*. Pemahaman yang tepat mengenai mekanisme aksi dari masing-masing golongan obat ini memungkinkan pemilihan *regimen* terapi yang dapat mengatasi rinitis alergi secara lebih efektif.⁷ Beberapa agen farmakologis yang sering digunakan dalam tata laksana rinitis alergi antara lain:

a. NaCl fisiologis untuk irigasi nasal

Hasil metaanalisis menyatakan bahwa larutan garam fisiologis dapat mereduksi akumulasi sel inflamasi eosinofil, neutrofil, *leukotriene D₄* (LTD₄), *prostaglandin D₂*, IL-8, dan mediator lain yang dilepaskannya.¹⁶

b. Intranasal corticosteroid

Kortikosteroid intranasal adalah pilihan terapi bagi penderita rinitis alergi dengan gejala sedang/berat dan/atau persisten karena memiliki efek antiinflamasi jangka panjang. Penelitian Ghafar, et al. (2020) menunjukkan bahwa terapi dengan *mometasone furoate* intranasal efektif untuk mengecilkan ukuran adenoid pada anak dengan hipertrofi adenoid dalam jangka waktu 12 minggu.¹⁷

c. Antihistamine

Antihistamine yang dapat digunakan dalam tata laksana rinitis alergi adalah antagonis reseptor H1, yang bekerja melalui inhibisi kompetitif dengan *histamine* pada reseptor H1 yang terdapat di ujung saraf dan epitel kelenjar mukosa, sehingga efektif menurunkan gejala rinore dan bersin yang disebabkan oleh pelepasan dan ikatan *histamine* dengan reseptornya. *Antihistamine* direkomendasikan untuk seluruh derajat keparahan rinitis alergi, baik pada jenis rinitis alergi *intermittent* maupun *persistent*. Secara umum *guidelines* ARIA menjelaskan karakteristik ideal yang hendaknya dimiliki oleh suatu *antihistamine* oral dalam tata laksana rinitis alergi, yang mencakup:

- 1) **Profil farmakologi:** blokade reseptor H1 bersifat poten dan selektif, memiliki aktivitas tambahan antiinflamasi, farmakokinetik obat tidak dipengaruhi oleh makanan, obat lain, maupun protein transpor di saluran cerna, tidak terdapat potensi interaksi dengan *cytochrome P4503A* (CYP3A), tidak terdapat potensi interaksi dengan penyakit
- 2) **Efikasi:** efektif dalam mengatasi rinitis alergi baik tipe *intermittent* maupun *persistent*, efektif mengatasi semua gejala nasal termasuk hidung tersumbat, memberikan perbaikan pada gejala okular, jika memiliki klaim untuk penyakit asma maka harus terbukti memberikan perbaikan gejala asma, penurunan kejadian eksaserbasi, dan perbaikan fungsi paru, klaim preventif harus dapat dibuktikan melalui uji klinik yang sesuai, dan terdapat studi efikasi pada populasi anak-anak serta lanjut usia
- 3) **Keamanan:** tidak menyebabkan sedasi dan tidak mengganggu fungsi kognitif maupun psikomotor, tidak memiliki efek antikolinergik, tidak menyebabkan pertambahan berat badan, tidak memiliki efek samping terhadap jantung, memungkinkan penggunaan pada ibu hamil dan menyusui, terdapat studi keamanan pada populasi anak-anak serta lanjut usia, dan melakukan analisis data *postmarketing* secara prospektif
- 4) **Farmakodinamik:** memiliki onset kerja yang cepat (*rapid*), durasi kerja yang panjang (memungkinkan penggunaan 1 kali sehari), tidak terdapat kecenderungan untuk terjadi *drug tolerance*.¹⁸

Berdasarkan kriteria tersebut, saat ini penggunaan *antihistamine* generasi pertama sebaiknya dihindari selama terdapat akses yang memungkinkan terhadap *antihistamine* generasi kedua. *Antihistamine* generasi pertama seperti *chlorpheniramine* dan *promethazine* memiliki selektivitas terhadap reseptor H1 yang relatif rendah serta diketahui dapat

menembus *blood-brain barrier* (BBB) sehingga penggunaannya berdampak pada timbulnya kejadian efek samping seperti sedasi, efek antimuskarinik, efek antiadrenergik, serta efek pada kanal kalsium. *Antihistamine* generasi kedua seperti *cetirizine*, *loratadine*, *desloratadine*, *fexofenadine*, *rupatadine* dan *bilastine* lebih mampu memenuhi karakteristik ideal *antihistamine* menurut *guidelines* ARIA yang dibuktikan melalui berbagai studi klinis.⁹ *Desloratadine* memiliki *high level of evidence and recommendation* untuk digunakan pada *intermittent allergic rhinitis* (IAR), sedangkan untuk *persistent allergic rhinitis* (PER), *desloratadine*, *levocetirizine*, dan *rupatadine* memiliki *high level of evidence and recommendation*.¹

d. Decongestant

Decongestant merupakan jenis agen farmakologis yang dapat digunakan dalam terapi rinitis alergi, terutama untuk menangani gejala hidung tersumbat. *Decongestant* dapat diberikan melalui rute intranasal (contoh: *oxymetazoline*) maupun per oral (contoh: *pseudoephedrine*). *Decongestant* intranasal direkomendasikan untuk terapi jangka pendek rinitis alergi. Terdapat studi yang membuktikan bahwa kombinasi *decongestant* intranasal dengan *intranasal corticosteroid* (INCS) lebih efektif dibandingkan monoterapi INCS dalam menangani hidung tersumbat. *Decongestant* oral harus diberikan dengan hati-hati pada kelompok pasien tertentu seperti anak-anak dan lanjut usia serta pasien dengan riwayat penyakit tertentu. Kombinasi *decongestant* oral dan *antihistamine* dapat digunakan untuk tata laksana *seasonal allergic rhinitis* (SAR) yang terjadi secara konkomitan dengan asma ringan/ sedang karena memberikan perbaikan yang signifikan baik pada gejala rinitis alergi maupun asma.⁶

e. Cromolyn

Cromolyn merupakan obat yang bekerja dengan menstabilkan sel mast dan menghambat pelepasan mediator yang mencetuskan *IgE-mediated allergic rhinitis*. Pada sebagian kasus, terutama pada *seasonal allergic rhinitis* (SAR), *cromolyn* dapat diberikan melalui rute intranasal sebelum kemungkinan paparan terhadap alergen untuk meminimalisasi reaksi alergi yang terjadi akibat paparan alergen tersebut.⁶

f. Leukotriene receptor antagonist (LTRA)

Leukotriene memegang peranan penting dalam patogenesis rinitis alergi. Obat golongan LTRA seperti *montelukast* bekerja dengan menghambat aktivitas *cysteinyl leukotrienes* (CysLTs) untuk mencetuskan reaksi inflamasi di saluran napas. Sebuah metaanalisis menunjukkan bahwa *montelukast* lebih efektif dalam menangani *night-time symptoms* pada pasien rinitis alergi dibandingkan dengan *antihistamine*.¹⁹

Tabel 2. Rekomendasi *guidelines* ARIA 2019 mengenai terapi farmakologis untuk rinitis alergi²⁰

- *Antihistamine* (oral maupun intranasal) tidak lebih efektif dalam mengontrol gejala rinitis dibandingkan intranasal *corticosteroid* (INCS), akan tetapi *antihistamine* efektif pada banyak pasien dengan tingkat keparahan ringan hingga sedang, dan banyak pasien lebih menyukai terapi dengan obat per oral
- Belum ada kesimpulan mengenai perbandingan hasil terapi *antihistamine* oral dan intranasal
- Pada pasien dengan derajat keparahan rinitis yang berat, INCS merupakan obat pilihan utama yang akan memberikan onset kerja dalam kurang waktu beberapa hari
- Penggunaan bersamaan *antihistamine* oral dengan INCS tidak terbukti lebih efektif dibandingkan monoterapi INCS, namun kombinasi terapi ini digunakan secara luas dalam praktik klinis di seluruh dunia
- MPAzeFlu (*fixed combination fluticasone propionate* dan *azelastine* dalam bentuk *nasal spray*) menunjukkan efektivitas yang lebih baik dari monoterapi INCS atau *antihistamine*, dan diindikasikan pada kelompok pasien di mana monoterapi INCS belum adekuat, pasien dengan rinitis alergi berat, serta pada pasien yang menginginkan kontrol gejala yang cepat
- Semua golongan obat yang direkomendasikan tergolong aman pada dosis lazim yang digunakan. *Antihistamine* generasi pertama sebaiknya dihindari karena alasan keamanan (potensi efek samping sedasi), begitu pula dengan penggunaan *decongestant* dalam jangka panjang
- *Corticosteroid* depot intramuskular tidak diindikasikan untuk rinitis alergi

Dykewicz, dkk. (2020) juga telah mengeluarkan suatu *practice parameter update* untuk tata laksana rinitis alergi dan rinitis non-alergi, dengan algoritma yang mengombinasikan bukti ilmiah serta *expert opinion* dalam menentukan *regimen* yang tepat untuk kasus rinitis *intermittent* dan *persistent*. Algoritma yang disajikan menggunakan *stepwise approach*, yang memungkinkan setiap pasien untuk mendapatkan terapi sesuai dengan variabilitas gejala, ketersediaan agen farmakologis, dan juga *patient preference*. Pada pasien yang telah berhasil mencapai kontrol gejala yang baik, dapat dipertimbangkan untuk melakukan *step down* sampai dengan penghentian terapi apabila memungkinkan, misalnya jika paparan alergen bisa sepenuhnya dihindari. Panduan ini juga menitikberatkan penggunaan *intranasal corticosteroids* (INCS) sebagai monoterapi yang lebih disukai pada kasus rinitis alergi *persistent*, walaupun terdapat cukup banyak bukti juga yang mendukung kombinasi antara INCS dengan *intranasal antihistamines*.⁶

1) *Allergen-specific immunotherapy*

Allergen-specific immunotherapy (AIT) merupakan suatu metode *disease-modifying therapy* untuk kasus rinitis alergi dengan prinsip utama yaitu menginduksi desensitisasi terhadap alergen.⁹ AIT dapat dipertimbangkan apabila alergen penyebab suatu *IgE-mediated allergic disease* telah teridentifikasi, terutama pada kasus rinitis alergi yang tidak terkontrol dengan *allergen avoidance* dan terapi farmakologis. Terdapat dua tipe AIT yang dapat digunakan dalam praktik klinis, yaitu *subcutaneous allergy immunotherapy* (SCIT) dan *sublingual immunotherapy* (SLIT).²¹ AIT dapat menginduksi *clinical and immunologic tolerance*, memiliki profil keamanan jangka panjang yang baik, dan mampu mencegah progresivitas penyakit, namun jenis terapi ini membutuhkan jangka waktu yang panjang (3-5 tahun) serta biaya yang relatif besar.²

2) Pembedahan

Tindakan reduksi konka dan konkotomi (pemotongan konka inferior) perlu dipertimbangkan apabila dijumpai hipertrofi konka inferior yang berat dan tidak menunjukkan respons yang diharapkan dengan terapi medikamentosa.^{2,3}

KESIMPULAN

Rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi pada mukosa hidung yang terjadi setelah paparan alergen yang diperantarai oleh IgE sehingga menyebabkan gejala berupa hidung tersumbat, rinore, hidung gatal, dan atau bersin. Tanpa tata laksana yang tepat, gejala-gejala tersebut dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup. Edukasi memegang peranan penting untuk meningkatkan *awareness* pasien terhadap kondisi medis yang dialami, pentingnya menghindari paparan alergen, serta mengikuti anjuran pengobatan yang diberikan dengan baik. Diperlukan penilaian yang menyeluruh pada kasus rinitis alergi untuk mampu memilih *regimen* terapi yang paling sesuai dengan berbagai pilihan agen farmakologis sesuai dengan bukti ilmiah yang tersedia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7: F1000 Faculty Rev-1333.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63:8-160.
3. World Allergy Organization (WAO). Pawanker R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. *White Book on Allergy: Update 2013*. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2013.
4. Fauzi F, Sudiro M, Lestari BW. Prevalence of allergic rhinitis based on World Health Organization (ARIA-WHO) questionnaire among batch 2010 students of the Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran. *AMJ*. 2015;2:620-5.
5. Sutarinda R, Dermawan A, Madiadipoera T. *Characteristics of Allergic Rhinitis according Skin Prick Test*. 19th ARSR - 2ndIndorhino; Bali: 2018.
6. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(4):721-67.

DAFTAR PUSTAKA

7. Bjerner L, Westman M, Holmstrom M, Wickman MC. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15(24):1-15.
8. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* 2015;5(39):1-12.
9. Hossenbabaccus L, Linton S, Garvey S, Ellis AK. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16(39):1-17.
10. Iv CFS, Montejo JM. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(5):981-93.
11. Sybilski AJ. Visual analogue scale. A simple tool for daily treatment monitoring in allergic rhinitis. *Pediatr Med Rodz* 2018;14(3):277-81.
12. Klimek L, Bergmann K, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOHC). *Allergo J Int* 2017;26(1):16-24.
13. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:20.
14. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998;16(1):30-6.
15. Hasanuddin SM. Pengaruh imunoterapi spesifik alergen tungau debu rumah terhadap tingkat beratnya gejala penyakit, kualitas hidup, dan kadar serum Foxp3 pada penderita rinitis alergi. Tesis. Bandung. 2015.
16. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(5):e119-25.
17. Ghafar MH, Mohamed H, Mohammad NM, Mohammad ZW, Madiadipoera T, Abdullah B. Mometasone furoate intranasal spray is effective in reducing symptoms and adenoid size in children and adolescents with adenoid hypertrophy. *Acta Otorrinolaringologica Esp.* 2020;71(3):147-53.
18. Mullol J. Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2012;12(1):17-26.
19. Krishnamoorthy M, Noor NM, Lazim NM, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2020;80(17):1831-51.
20. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergologie select*, 2019;3:22-50.
21. Akdis M, Akdis CA. Mechanism of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621-31.

Korelasi Kadar Serum *Nitric Oxide* dengan Tipe dan Derajat Keparahan Psoriasis

Fiska Rosita, Bobby Febrianto, Ambar Aliwardani, Putti Fatiharani, Wibisono Nugraha, Muhammad Eko Irawanto, Nurrachmat Mulianto

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

ABSTRAK

Psoriasis adalah gangguan kronis yang dimediasi sistem imun dengan kecenderungan poligenik. *Nitric oxide* (NO) telah dianggap sebagai faktor penting dalam patogenesis psoriasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar serum NO dengan tipe dan derajat keparahan psoriasis. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan subjek penelitian pasien psoriasis pada periode Mei-September 2018. Pengukuran perbedaan rata-rata kadar serum NO kelompok pasien dan kontrol dianalisis menggunakan t-test. Uji korelasi Spearman digunakan untuk melihat korelasi kadar serum NO dengan berbagai tipe dan derajat keparahan psoriasis yang dinilai dengan skor *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar serum NO pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok pasien psoriasis ($p=0,037$). Pasien dengan psoriasis pustular generalisata memiliki rerata kadar NO tertinggi ($59,07 \mu\text{mol/l}$). Tidak terdapat korelasi antara kadar serum NO dengan derajat keparahan ($r=0,008$, $p=0,971$) dan jenis psoriasis ($r=-0,157$, $p=0,486$). Tingkat NO yang meningkat pada psoriasis merupakan indikator bahwa stres oksidatif memainkan peran penting dalam etiopatogenesis psoriasis.

Kata kunci: *nitric oxide*, PASI, psoriasis

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated disorder that results from a polygenic predisposition. Nitric oxide (NO) has been considered as important factors in the pathogenesis of psoriasis. This study aims to determine the correlation of serum NO levels with the type and severity of psoriasis. This cross-sectional study was conducted from May to September 2018. Difference in the average of serum NO levels in psoriasis patients with control groups is analyzed using t-test. The Spearman correlation test was used to see the correlation of serum NO levels with type and severity of psoriasis measured by Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score. There was significant difference between serum NO level in the control group compared to the group of psoriasis patients ($p=0.037$). Patient with generalized pustular psoriasis has the highest mean of NO level ($59.07 \mu\text{mol/L}$). There was no significant correlation between serum NO level with type ($r=0.008$, $p=0.9710$ and severity ($r=0.157$, $p=0.486$) of psoriasis. Nitric oxide levels are elevated in psoriasis patients, which indicate that oxidative stress plays an important role in the etiopathogenesis of psoriasis.

Keywords: nitric oxide, PASI, psoriasis

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis dengan karakteristik berupa gangguan pertumbuhan, diferensiasi epidermis disertai adanya gangguan biokimia, imunologi dan pembuluh darah dengan etiologi yang belum diketahui dengan pasti. Diperkirakan sebanyak 20-30% kasus psoriasis akan berkembang menjadi artritis psoriatika dan mengalami peningkatan risiko terjadinya sindrom metabolik serta penyakit kardiovaskular.^{1,2}

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa diperkirakan terdapat 2,3-3,21 kasus psoriasis per 1000 orang per tahun pada tahun 2001 dan 2005. Sebuah studi di Amerika Serikat memperkirakan insiden psoriasis pada ras Kaukasian dan ras kulit hitam sebesar 1,4-19%.³ Data nasional prevalensi psoriasis di Indonesia menunjukkan angka yang berbeda pada tiap pusat rujukan atau belum diketahui secara pasti. Di RSUD Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, insidensi psoriasis mencapai 2,6% pada tahun 1997-2001, sedangkan di RS Dr. Kariadi prevalensi psoriasis mencapai 1,4% pada tahun 2007-2011.^{4,5} Penelitian yang dilakukan oleh Wirawan, dkk. melaporkan angka prevalensi psoriasis mencapai 4,5% di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.⁶

Manifestasi klinis psoriasis adalah plak eritematosa berbatas tegas disertai dengan skuama berwarna putih perak. Gambaran histologi psoriasis ditandai dengan adanya hiperkeratosis, parakeratosis, akantosis epidermis, dilatasi pembuluh darah dan infiltrasi sel limfosit.¹ Terdapat beberapa tipe psoriasis yaitu psoriasis plak, gutata, pustular, *inverse*, dan *erythrodermic*. Tanda klinis yang paling dikenali adalah tanda Auspitz, namun tanda ini tidak sensitif dan tidak spesifik untuk psoriasis.⁷ Pengukuran derajat keparahan psoriasis dapat dilakukan dengan menggunakan sistem *scoring* menggunakan berbagai macam tipe *scoring*, namun yang paling sering digunakan adalah penilaian *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).⁸

Nitric oxide (NO) merupakan molekul kimia reaktif yang disintesis dari L-*arginine* dengan bantuan NO synthase (NOS) yang dihasilkan oleh banyak sel termasuk fibroblas dan sel endotel.^{9,10} Terdapat dua jenis enzim NOS yaitu *constitutive nitric oxide synthase* (cNOS) yang bersifat tidak stabil pada pemanasan dan disintesis pada sel endotel dan neuron, serta *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) yang ditemukan pada leukosit, makrofag, dan sel-sel mesangial. Sejumlah kecil NO yang diproduksi oleh cNOS pada endotel berperan pada relaksasi otot polos yang berdekatan dan mencegah adhesi trombosit dan leukosit pada endotel sehingga memberikan efek antiinflamasi, namun apabila NO dihasilkan dalam jumlah besar dapat berpotensi merusak jaringan dan mengganggu respons imun.¹¹ *Nitric oxide* merupakan faktor penting dalam patogenesis psoriasis yang berperan sebagai regulator penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit serta sebagai molekul persinyalan multifungsi.⁸ Peran NO dalam vasodilatasi pembuluh darah dermis dan peningkatan aliran darah sebagai salah satu karakteristik psoriasis masih belum diketahui dikarenakan keterbatasan data.⁹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar serum NO dengan tipe dan tingkat keparahan psoriasis.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* dengan subjek penelitian pasien dengan diagnosis psoriasis pada periode Mei-September 2018 di Poliklinik Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta. Kriteria inklusi yaitu pasien berusia lebih dari 18 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian, mengisi data, menandatangani *informed consent*, bebas dari terapi topikal selama 4 minggu dan terapi sistemik selama 6 minggu sebelum penelitian. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien dengan terapi sistemik lainnya, pasien dengan riwayat penggunaan obat yang fotosensitif dan pasien dengan kondisi immunosupresif. Derajat keparahan psoriasis diukur berdasarkan skor PASI dengan menggunakan kalkulator PASI *training* (www.pasitraining.com) yang tersedia di internet, untuk mempermudah perhitungan. Berdasarkan skor PASI, derajat keparahan psoriasis diklasifikasikan menjadi psoriasis ringan (skor PASI <7), psoriasis sedang (skor PASI 10-20), dan psoriasis berat (skor PASI >20). Pemeriksaan serum NO dari subjek dan kelompok kontrol diambil menggunakan metode Griess di laboratorium terstandarisasi dengan distribusi yang hampir homogen.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 19. Pengukuran perbedaan rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dengan kelompok kontrol dilakukan menggunakan *t-test*. Uji korelasi Spearman digunakan untuk melihat hubungan kadar serum NO dengan tipe psoriasis dan skor PASI dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 22 pasien dengan psoriasis, 19 laki-laki (86,36%) dan 3 perempuan (13,63%) dengan rentang usia antara 18-81 tahun. Pada kelompok kontrol didapatkan 7 laki-laki (31,80%) dan 15 perempuan (68,20%) dengan rentang usia 19-61 tahun. Distribusi pasien psoriasis dan kelompok kontrol terbanyak pada rentang usia 41-50 tahun, yaitu sebanyak 8 orang (36,36%) pada kelompok pasien dan 7 orang (31,81%) pada kelompok kontrol. Rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dan kelompok kontrol ditunjukkan pada **tabel 1**. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar serum NO kelompok pasien dan kelompok kontrol ($p < 0,05$), di mana nilai rata-rata pada kelompok pasien adalah sebesar 46,80 $\mu\text{mol/l}$, sementara pada kelompok kontrol adalah sebesar 36,36 $\mu\text{mol/l}$.

Tabel 1. Karakteristik pasien psoriasis dan kelompok kontrol

	Pasien psoriasis (%) n=22	Kelompok kontrol (%) n=22	p
Jenis kelamin			
Laki-laki	19 (86,36%)	15 (68,20%)	
Perempuan	3 (13,64%)	7 (31,80%)	
Usia (tahun)			
<20	1 (4,54%)	1 (4,54%)	
21-30	1 (4,54%)	4 (18,18%)	
30-40	2 (9,09%)	6 (27,27%)	
41-50	8 (36,36%)	7 (31,63%)	
51-60	5 (27,72%)	3 (13,63%)	
61-70	4 (18,18%)	1 (4,54%)	
>70	1 (4,54%)	0	
Serum NO ($\square$mol/l)	48,80	36,36	0,037*

NO: nitric oxide; *p<0.05

Kadar rata-rata serum NO (tabel 2) pada kelompok pasien yang memiliki skor PASI ringan yaitu $35,36 \pm 9,82$, kategori sedang $52,06 \pm 13,78$, dan kategori berat $51,19 \pm 20,42$. Berdasarkan hasil analisis statistik, kadar rata-rata serum NO tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan skor PASI ($p=0,971$). Kadar rata-rata serum NO tertinggi terdapat pada pasien dengan tipe psoriasis pustular generalisata ($59,07 \pm 38,31$) kemudian diikuti oleh tipe plak kronis ($46,88 \pm 16,61$). Pada penelitian ini jumlah pasien psoriasis dengan tipe gutata dan erythrodermic sedikit sehingga relatif sulit untuk menarik kesimpulan ($p>0,05$).

Tabel 2. Korelasi antara level serum NO terhadap skor PASI dan tipe psoriasis

	n	NO (mean $\pm$ SD) ($\square$ mol/L)	cc	p
Skor PASI				
<7	6	$35,36 \pm 9,82$		
10-20	4	$52,06 \pm 13,78$	0,008	0,971
>20	12	$51,19 \pm 20,24$		
Total	22			
Tipe psoriasis				
Plak kronis	18	$46,88 \pm 16,61$		
Psoriasis pustulosis generalisata	2	$59,07 \pm 38,31$	-0,157	0,486
Gutata	1	$37,85 \pm \text{---}$		
Erythrodermic	1	$34,75 \pm \text{---}$		
Total	22			

PEMBAHASAN

Psoriasis merupakan gangguan kulit kronis yang dimediasi sistem imun yang didapat dari kecenderungan poligenik dan dipicu oleh lingkungan seperti trauma, infeksi atau obat-obatan. Psoriasis dapat muncul pada semua usia, namun jarang ditemukan pada usia di bawah 10 tahun. Dua rentang usia tertinggi terjadinya psoriasis adalah 20-30 tahun dan 50-60 tahun.¹² Meglio dan Nestle menyatakan bahwa psoriasis tipe plak merupakan bentuk paling umum dari psoriasis yang terjadi pada 85-95% pasien psoriasis.¹² Studi dari Nestle dkk. menemukan bahwa insiden tertinggi adalah pada usia 40-59 tahun dengan rasio laki-laki dan perempuan sama.¹³ Yeung, dkk. melaporkan

bahwa insidensi psoriasis banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki.¹⁴ Uttjek, dkk. juga melaporkan insidensi psoriasis terjadi pada jenis kelamin pria dengan usia >40 tahun.¹⁵ Pada penelitian kami, didapatkan jumlah pasien laki-laki lebih banyak (86,36%) daripada pasien perempuan (13,63%) dengan kelompok usia terbanyak 41-50 tahun (36,36%). Hal ini salah satunya dapat disebabkan karena laki-laki relatif lebih sering terpapar faktor pencetus yang bersumber dari aktivitas fisiknya.⁶

Nitric oxide (NO) berperan penting dalam hampir setiap sistem biologis di tubuh manusia seperti proses vasodilatasi, transmisi saraf, reproduksi, juga kematian sel. *Nitric oxide* disintesis dari *L-arginine* dengan bantuan tiga isoform enzim *NO synthase*. Serum NO bertindak sebagai salah satu regulator untuk seluruh proses fisiologis dan biokimia. Kerusakan DNA dapat menyebabkan gangguan sintesis NO dari *L-arginine*. Perubahan keratinosit epidermal dapat memainkan peran penting dalam patogenesis psoriasis. Salah satu penjelasan untuk hiperproliferasi keratinosit pada psoriasis adalah penurunan aktivitas iNOS secara lokal sehingga produksi NO berkurang. Kadar NO yang rendah merangsang keratinosit secara *in vitro* dan kadar NO yang tinggi menghambat proliferasi sel, sehingga memicu diferensiasi. *Nitric oxide* juga merupakan *marker* multifungsi yang berperan pada diferensiasi keratinosit sehingga menjadi salah satu faktor utama dalam patogenesis psoriasis.^{11,16} Sampai saat ini masih belum terdapat nilai pasti serum NO pada populasi besar dengan individu yang sehat. Ghasemi, dkk. melaporkan nilai untuk kadar serum NO pada laki-laki adalah 11,5-76,4 $\mu\text{mol/l}$ dan pada perempuan adalah 10,1-65,6 $\mu\text{mol/l}$.¹⁷ Penelitian El-Rahman, dkk. dan Akturk, dkk. melaporkan adanya perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar serum NO pada kelompok pasien psoriasis dengan kelompok kontrol.^{18,19} Penelitian kami menemukan bahwa rata-rata kadar serum NO pada kelompok psoriasis adalah 46,80 $\mu\text{mol/l}$, sedangkan pada kelompok kontrol 36,36 $\mu\text{mol/l}$ dengan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok tersebut ($p < 0,05$). Hal ini diduga karena NO dapat menstimulasi sel-sel epitel untuk melepaskan *chemokines* dan mediator pertumbuhan yang penting untuk proliferasi dan angiogenesis keratinosit.¹⁹

Gokhale, dkk. menemukan rata-rata kadar serum NO tertinggi didapatkan pada pasien dengan psoriasis plak kronis dan ditemukan hubungan yang bermakna antara tingkat keparahan dan durasi penyakit dengan kadar serum NO pada psoriasis plak kronis.²⁰ El-Rahman, dkk. melaporkan bahwa rata-rata kadar serum NO tertinggi ditemukan pada pasien dengan psoriasis pustular generalisata, namun tidak dapat ditarik kesimpulan hubungan antara kadar serum NO dengan tipe psoriasis.¹⁸ Penelitian kami mengukur kadar serum NO pada pasien dengan berbagai jenis psoriasis (plak, gutata, *erythrodermic* dan pustular). Psoriasis pustular generalisata memiliki rata-rata tertinggi (59,07 $\mu\text{mol/l}$) namun jumlah total pasien psoriasis pustular generalisata, gutata dan *erythrodermic* psoriasis tergolong rendah sehingga sulit untuk menarik kesimpulan yang pasti.¹⁸

Nitric oxide dapat menstimulasi produksi sel epitel dan merangsang pelepasan *chemokine* serta mediator lain seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan pada proliferasi dan angiogenesis.²¹ *Nitric oxide* juga berperan pada vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular, aktivasi *cyclooxygenase*, produksi TNF- α .²² Studi Matoshvili, dkk. menunjukkan bahwa penurunan kandungan NO dalam darah pada psoriasis menjelaskan adanya transformasi biologis NO menjadi pembentukan spesies nitrogen reaktif lain dari *peroxynitrite* atau *nitrosylated* hemoglobin (HbNO). Perubahan kadar NO selama peradangan jaringan kulit mengakibatkan perubahan respons imun dan aktivitas vasomotor kapiler subkutan.²³ Penelitian Orem, dkk. pada pasien psoriasis menunjukkan terdapat peningkatan produksi serum NO pada pasien dengan skor PASI lebih dari 16. Penelitian tersebut juga menemukan adanya korelasi positif antara kadar serum NO dengan skor PASI.²⁴ Hal ini berbeda dengan penelitian kami yang menemukan bahwa skor PASI tidak berkorelasi secara bermakna dengan kadar serum NO pada pasien psoriasis ($p = 0,971$). Penelitian ini serupa dengan studi dari Tekin, dkk. di mana tidak ditemukan korelasi antara skor PASI dengan kadar serum NO. Tidak didaptkannya korelasi antara kadar serum NO dengan skor PASI dapat disebabkan karena peningkatan kadar serum NO pada psoriasis hanya menyebabkan inflamasi sistemik dan bukan merupakan *biomarker* keparahan psoriasis.²⁵

KESIMPULAN

Kadar NO dapat memiliki peranan penting dalam patogenesis psoriasis, dapat dianggap sebagai salah satu indikator inflamasi yang sensitivitasnya relatif tinggi saat ini. Korelasi antara level psoriasis dan kadar NO serum ini dapat mengarahkan pada pengobatan baru dalam manajemen psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, penyunting. *Dermatology*. Edisi 3: Elsevier Saunders; 2012:135-56.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8 ed. Amerika Serikat: Mc Graw Hill Medical; 2012:197-231.
3. World Health Organization. Global Report on Psoriasis. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016:1-36.
4. Jacob T. Psoriasis: gambaran klinis dan penilaian keparahan. Dalam: Tjarta A, Sularsito S, Kurniati D, Rihatmaja R, penyunting. *Metode diagnostik dan penatalaksanaan psoriasis dan dermatitis seboroik*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003:1-13.
5. Kurniasari I, Yasmin I, Muslimin, Kabulrachman. Karakteristik psoriasis di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam: Julianto I, Mawardi P, penyunting. *Kumpulan Makalah Lengkap II PIT XII PERDOSKI Solo*. 2012:71-3.
6. Wirawan EP, Dharmawan N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2012-Desember 2016. Unpublished. 2017:1-9.
7. Soung J, Lebwohl M. Clinical presentation psoriasis. Dalam: Gordon KB, Ruderman EM, penyunting. *Psoriasis and psoriasis arthritis an integrated approach*. New York: Springer; 2005: 68-72.
8. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(93):S14-9.
9. Meki AMA, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(6):496-501.
10. Gunawijaya E, Arhana BNP. Peran nitrogen oksida pada infeksi. *Sari Pediatri* 2000;2(2):113-9.
11. Alyavi SF. Serum nitric oxide metabolites concentration in patients with psoriasis. *Int J Biomed*. 2011; 1(4):210-2.
12. Meglio PD, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. Dalam: Gaspari AA, Trying SK, Kaplan DH, penyunting. *Clinical and basic immunodermatology*: Springer; 2017: 373-95.
13. Nestle FO, Kaplan DH, Jonathan Barker MD. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
14. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and prevalence of medical comorbidity. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1173-9.
15. Uttjek M, Dufaker M, Nygren N, Stenberg B. Psoriasis care consumption and expectations from a gender perspective in a psoriasis population in northern sweden. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):503-8.
16. Ghasemi A, Asl SZ, Mehrabi Y, Saadat N, Azizi F. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sciences*. 2008;83(9-10):326-31.
17. Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):89-94.
18. El-Rahman SHA, El-Refaei AM. Measurement of serum nitric oxide in different types of psoriasis. *Med J Cairo Univ*. 2014;82(1):559-65.

19. Akturk AS, Ozdogan HK, Bayramgurler D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *JEADV* 2012;26(7):833-7.
20. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(3):175-8.
21. Mahmoud A, Abo-Elmaged R, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *EJDV* 2013;33(2):71-5.
22. Davies M, Fulton G, Hagen P. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg.* 1995;82(12):1598-610.
23. Matoshvili M, Katsitadze A, Sanikidze T, Tophuria D, Richetta A, D'Epiro S. The role of nitric oxide in pathogenesis and severity of psoriasis. *Georgian Med News.* 2014; 9(234): 61-4.
24. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimnocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1997;133:1606-9.
25. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(3):1-5.

Analisis *In Silico* Potensi Minyak Kedelai (*Glycine max oil*) dalam Terapi Dermatitis Atopik

Primadhanty. R. S. Bhadra,¹⁾ Mardiana,¹⁾ Ahmad Fiqri,¹⁾ Ummi Rinandari,¹⁾ Didik H. Utomo,²⁾ Muhammad Eko Irawanto¹⁾

¹⁾Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, FK Universitas Negeri Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

²⁾Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRAK

Minyak kedelai (*Glycine max oil*) mengandung berbagai fitokimia bioaktif seperti *phenolic acid*, *flavonoid*, *isoflavone*, *saponin*, *phytosterol*, dan *sphingolipid* yang diduga memiliki manfaat pada pengobatan dermatitis atopik (DA). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi kandungan dari minyak kedelai menggunakan analisis *in silico* secara komputasional pada pengobatan dermatitis atopik. Senyawa aktif dari minyak kedelai diekstraksi dari *database* KNApSACk. Hasil yang didapatkan yaitu terdapat potensi bioaktivitas minyak kedelai sebagai immunosupresan, antiinflamasi, perbaikan *barrier* kulit, *antieczema*, dan *inhibitor* histamin. Potensi tertinggi minyak kedelai adalah sebagai antiinflamasi dengan rata-rata nilai *probable to be active* (Pa) 0,684; senyawa aktif yang memiliki potensi tinggi adalah *alpha-tocopherol* (Pa:0,956).

Kata kunci: minyak kedelai, dermatitis atopik, *Glycine max oil*, *in silico*

ABSTRACT

Soybean oil contains various bioactive phytochemicals such as phenolic acids, flavonoids, isoflavones, saponins, phytosterols and sphingolipids which might give benefit in the treatment of atopic dermatitis (AD). This study aimed to evaluate the soybean oil compounds using computational *in silico* analysis for the treatment of atopic dermatitis. The active compounds of soybean oil were extracted from the KNApSACk database. Results showed that soybean oil might possess some potential bioactivity such as immunosuppressant, anti-inflammatory, improves skin barrier function, *antieczema* and histamine inhibitor. The highest potential bioactivity of soybean oil was as anti-inflammatory, with an average value of probable to be active (Pa) 0.684; while the high potency active compound is *alpha-tocopherol* (Pa:0.956).

Keywords: soybean oil, atopic dermatitis, *Glycine max oil*, *in silico*

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit inflamasi kronis yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan kualitas hidup dan bertambahnya kerentanan kulit terhadap infeksi. Angka insidensi DA terus meningkat hingga sebesar 2-3 kali lipat selama dekade terakhir, yang dijumpai terutama pada negara industri dan berkembang.¹ Menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI), kasus DA di Indonesia menempati peringkat pertama dari sepuluh besar penyakit kulit pada anak, dengan prevalensi sekitar 23,67% pada tahun 2004.²

Perbaikan dan peningkatan fungsi *barrier* kulit secara optimal merupakan salah satu tata laksana yang dianjurkan pada kasus DA. Hal tersebut dapat dilakukan dengan penggunaan pelembap secara rutin. Karakteristik pelembap yang direkomendasikan salah satunya yaitu bersifat oklusif seperti *petroleum jelly* dan minyak tumbuhan.³ Minyak kedelai mengandung berbagai fitokimia bioaktif seperti *phenolic*

acid, flavonoid, isoflavone, saponin, phytosterol, dan sphingolipid. Penelitian terbaru melaporkan bahwa ekstrak minyak kedelai yang diaplikasikan secara topikal terbukti mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL) pada kulit lengan bawah.⁴

Analisis *in silico* hadir sebagai metode penelitian dan pengembangan obat yang dapat menjadi pendekatan awal dalam menemukan suatu kandidat obat dalam kurun waktu yang relatif singkat dan dengan biaya yang relatif tidak tinggi karena menggunakan metode komputasional. Pendekatan *in silico* berkontribusi secara signifikan pada tahap awal proses pengembangan obat dan sangat penting dalam tahapan penetapan target penelitian.⁵

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan evaluasi secara komputasional dalam menentukan potensi senyawa aktif dan bioaktivitas dari minyak kedelai (*Glycine max oil*) sebagai pengobatan untuk dermatitis atopik.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan metode analisis *in silico*. Penilaian dilakukan di Laboratorium Biologi Bioinformatika dan Biomolekuler Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur.

A. Analisis senyawa kandungan minyak kedelai

Analisis senyawa kandungan minyak kedelai (*Glycine max oil*) dilakukan dengan mengunduh *database* di *website* KNApSACk (http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/top.html) dengan kata kunci *Glycine max*. Berdasarkan penelusuran *database* tersebut, didapatkan keterangan bahwa minyak kedelai mengandung 25 senyawa potensial yaitu *pinitol*, *24-methylene-cycloartanol*, *3,5,5-trimethyl-2-hexene*, *6'-o-acetyl-genistin*, *6"-o-acetylglucitin*, *6"-o-malonyldaidzin*, *6"-o-malonylgenistin*, *6"-o-malonylglucitin*, *abscisic-acid*, *alpha-tocopherol* (vitamin E), *daidzein*, *beta-carotene*, *beta-tocopherol*, *daidzin*, *delta-tocopherol*, *gamma-tocopherol*, *genistin*, *isofucosterol*, *phyloquinone*, *soyasaponin-I*, *soyasaponin-II*, *soyasaponin-III*, *squalene*, *stigmasterol* dan *quercetin 3-gentiobioside*.

B. Analisis prediksi potensi senyawa minyak kedelai

Data analisis minyak kedelai diperoleh dari *prediction of activity spectra for biologically active substances* (PASS) *server/prediction* dengan mengunduh data di *website* PASS Online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>). Analisis tersebut menggunakan pendekatan *structure-activity relationship* (SAR). Senyawa aktif dari *Glycine max* diekstraksi dari *database* KNApSACk dengan format *simplified molecular-input line-entry system* (SMILES) yang diambil dari basis data Pubchem.

C. Analisis potensi bioaktivitas senyawa aktif pada minyak kedelai

Analisis prediksi kemampuan minyak kedelai sebagai suatu imunosupresan, antiinflamasi, memperbaiki *barrier* kulit, *antieczema*, dan *inhibitor* histamin dilakukan menggunakan *server* PASS. Mekanisme molekuler senyawa aktif dalam tubuh manusia diambil dari *search tool for interacting chemicals* (STITCH) yang diprediksi secara eksperimental, kemudian dianalisis secara komputasi dengan mengunduh data dari *website* STITCH (<http://stitch.embl.de/>). *Pathway analysis* lebih lanjut menggunakan program *cytoscape*.

Potensi minyak kedelai dalam pengobatan dermatitis atopik dinilai berdasarkan nilai *probable to be active* (Pa) yang diprediksi dengan *server* Way2Drug PASS. Nilai Pa merupakan nilai yang menggambarkan potensi suatu senyawa yang diuji. Penilaian nilai Pa $\geq 0,7$ menandakan bahwa senyawa tersebut diprediksi memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun pada uji laboratorium. Nilai Pa 0,3-0,7 menunjukkan bahwa senyawa tersebut secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Nilai Pa $\leq 0,3$ maka senyawa tersebut berpotensi rendah secara komputasi maupun uji laboratorium.

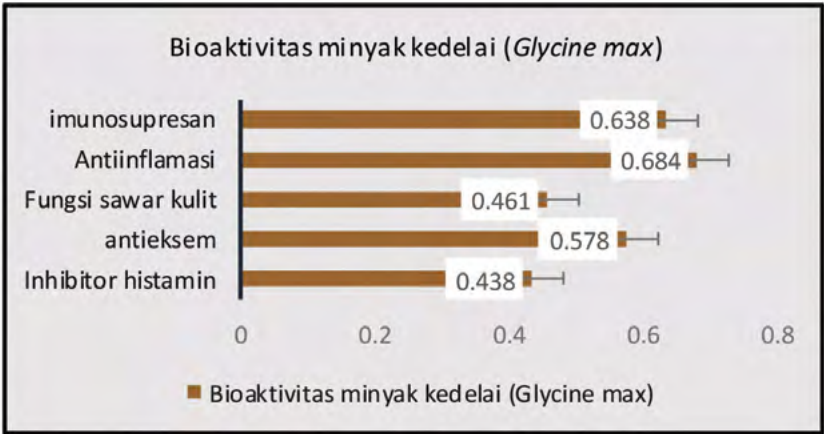
HASIL

Penelitian ini menggunakan metode analisis *in silico* untuk menganalisis senyawa aktif potensial dalam minyak kedelai dan menilai potensi bioaktivitasnya (**gambar 1**). Hasil analisis senyawa aktif minyak kedelai dapat dilihat pada **tabel 1**. Dua puluh lima senyawa aktif tersebut memiliki bioaktivitas potensial sebagai imunosupresan, antiinflamasi, memperbaiki fungsi *barrier* kulit, *antieczema*, *inhibitor* histamin. Senyawa aktif dalam minyak kedelai yang paling berperan sebagai imunosupresan adalah *stigmasterol* (Pa=0,782), sebagai antiinflamasi adalah *soyasaponin-I* (Pa=0,819), untuk memperbaiki fungsi *barrier* kulit adalah β -*carotene* (Pa=0,956), sebagai *antieczema* adalah *pinitol* (Pa=0,820), dan yang berpotensi sebagai *inhibitor* histamin adalah *quercetin 3-gentiobioside* (Pa=0,945).

Tabel 1. Analisis *in silico* senyawa aktif pada minyak kedelai

Nama senyawa	Imunosupresan	Antiinflamasi	Fungsi <i>barrier</i> kulit	<i>Antieczema</i>	<i>Inhibitor</i> histamin
<i>pinitol</i>	0,613	0,578	0,416	0,820	0,446
<i>24-methylene-cycloartanol</i>	0,7	0,647	0,547	0,796	-
<i>3,5,5, trimethyl-2-hexene</i>	0,292	-	0,36	0,5	0,345
<i>6'-o-acetyl-genistin</i>	0,716	0,736	0,328	-	0,418
<i>6"-o-acetylglucitin</i>	0,71	0,703	0,279	-	0,421
<i>6"-o-malonyldaidzin</i>	0,704	0,675	0,295	0,32	0,403
<i>6"-o-malonylgenistin</i>	0,707	0,703	0,305	-	0,432
<i>6"-o-malonylglucitin</i>	0,7	0,67	0,26	0,367	0,435
<i>abscisic-acid</i>	0,484	0,385	0,693	0,674	-
<i>alpha-tocopherol (vitamin e)</i>	-	0,814	0,402	-	0,396
<i>beta-carotene</i>	0,685	0,688	0,956	0,722	0,319
<i>beta-tocopherol</i>	0,283	0,774	0,425	-	0,275
<i>daidzein</i>	0,643	0,573	0,229	-	0,557
<i>daidzin</i>	-	0,665	0,293	-	0,474
<i>delta-tocopherol</i>	-	0,741	0,394	-	0,37
<i>gamma-tocopherol</i>	-	0,791	0,381	-	0,41
<i>genistin</i>	0,648	0,7	0,304	-	0,497
<i>isofucosterol</i>	0,779	0,574	0,741	0,793	-
<i>phylloquinone</i>	0,624	0,578	0,496	0,377	0,641
<i>soyasaponin-i</i>	0,756	0,819	0,533	0,368	0,477
<i>soyasaponin-ii</i>	0,754	0,813	0,522	0,332	0,379
<i>soyasaponin-iii</i>	0,749	0,818	0,538	0,408	0,454
<i>squalene</i>	0,462	0,699	0,557	0,803	0,558
<i>stigmasterol</i>	0,782	0,541	0,809	0,806	-
<i>quercetin 3-gentiobioside</i>	0,608	0,751	-	-	0,945
Rata-rata	0,638	0,684	0,461	0,578	0,438

Potensi minyak kedelai sebagai antiinflamasi, memperbaiki fungsi *barrier* kulit dan *inhibitor* histamin diprediksi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Potensi bioaktivitas senyawa aktif minyak kedelai tertinggi yaitu sebagai antiinflamasi dengan senyawa yang paling berperan adalah *soyasaponin-i* (Pa=0,819) diprediksi memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium.



Gambar 1. Potensi bioaktivitas senyawa aktif pada minyak kedelai dengan analisis *in silico*.

DISKUSI

Manfaat dari keanekaragaman tumbuhan dan tanaman sangat menarik untuk digali lebih dalam, salah satunya adalah manfaat dari tanaman kedelai. Kandungan protein pada minyak kedelai tergolong lebih tinggi dibandingkan minyak tumbuhan lainnya. Tingginya kandungan protein ini membuat minyak kedelai banyak digunakan sebagai campuran dalam kosmetik, seperti kandungan sterol yang digunakan sebagai pelembap kulit dan pembersih.⁶ Cizinauskas, dkk. membandingkan efektivitas beberapa minyak tumbuhan sebagai bahan campuran untuk meningkatkan penetrasi dari *dihydroquercetin* (senyawa yang baik untuk perawatan kulit), dan didapatkan hasil bahwa minyak kedelai dan minyak zaitun adalah jenis minyak tumbuhan yang paling efektif untuk membantu meningkatkan penetrasi zat aktif.⁷

Reaksi inflamasi pada dermatitis atopik (DA) terjadi akibat terganggunya fungsi sel T yang diikuti dengan peningkatan kadar *immunoglobulin E* (IgE).⁸ Pada penelitian ini, minyak kedelai memiliki potensi bioaktivitas sebagai imunosupresan ($Pa=0,640$) yang diharapkan mampu membantu menekan reaksi dari sistem imun tersebut. Kandungan senyawa aktif yang memiliki potensi tinggi sebagai imunosupresan adalah *stigmasterol*. Penelitian Antwi, dkk. menemukan bahwa *stigmasterol* merupakan salah satu *phytosterol* pada sejumlah tanaman obat, sayuran dan kacang-kacangan. *Stigmasterol* menekan perubahan permeabilitas pembuluh darah dengan cara menghambat akumulasi neutrofil dalam darah yang dimediasi oleh IgE dan menurunkan respons alergi dengan membatasi infiltrasi leukosit ke dalam jaringan kulit pada kulit tikus yang telah terpapar alergen.⁹

Imunopatogenesis DA disebabkan oleh adanya gangguan pada sel Th, baik pada profil sekresi *cytokines* dan juga reseptor spesifik yang mencetuskan reaksi inflamasi.⁸ Pada penelitian ini, minyak kedelai memiliki potensi bioaktivitas sebagai antiinflamasi ($Pa=0,682$). Senyawa aktif yang memiliki peranan tertinggi sebagai antiinflamasi adalah *soyasaponin-I*. *Soyasaponin-I* dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi dan stabilitas regulasi negatif *cyclin-dependent kinases* (CDK) p27^{KIP1} dan mengurangi ekspresi regulator positif CDK *cyclin D* dan *cyclin E* dalam sel Th. CDK adalah molekul kunci untuk siklus perkembangan sel dengan cara memblokir transisi siklus sel fase G1 menjadi S dan menghambat proliferasi sel Th sehingga menyebabkan transkripsi *messenger-RNA* (mRNA), sekresi *cytokine interleukin* (IL)-2 dan *interferon* (IFN)- γ dalam sel Th menurun.¹⁰

Defisiensi *filaggrin* memiliki peranan penting pada patogenesis DA. Modulasi ekspresi *filaggrin* terjadi melalui mutasi pada *human filaggrin gene* (FLG), aktivitas sitokin proinflamasi, pengaruh lingkungan termasuk kelembapan yang rendah, dan kerusakan mekanik.¹¹ Pada penelitian ini minyak kedelai dapat memperbaiki fungsi *barrier* kulit ($Pa=0,461$). Hal tersebut karena minyak kedelai mengandung β -*carotene* sebagai antioksidan yang telah terbukti mengurangi respons inflamasi. Takahashi dkk. melaporkan bahwa β -*carotene* secara signifikan mengurangi ekspresi mRNA enzim *matrix metalloproteinase* (MMP), matriks ekstraseluler, dan regulasi *chemokines* sehingga mengurangi inflamasi kulit serta meningkatkan ekspresi *filaggrin* pada kulit.¹²

Pada lesi kronis terdapat pola *cytokines* yang berbeda, di mana terjadi peningkatan kadar INF- γ , IL-12, IL-5, dan *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF). Sel Th1 dipicu oleh IL-12 yang disekresi oleh makrofag dan sel dendritik, sehingga pola peradangan berubah yang pada lesi akut diinduksi oleh Th2 menjadi lesi kronis yang diinduksi oleh Th1.⁸ Minyak kedelai secara *in silico* memiliki bioaktivitas sebagai *antieczema* ($Pa=0,578$). *Pinitol* merupakan komponen yang paling memiliki peranan sebagai *antieczema*. Lee dkk. melaporkan bahwa *pinitol* dapat menghambat pelepasan sel dendritik, sehingga menurunkan aktivasi IL-12, Th1, IFN- γ Th17 dan IL-23 pada lesi psoriasis. Terhambatnya aktivasi Th1 akan menurunkan produksi *cytokine* proinflamasi TNF- α , IL-1 dan IL-6.¹³

Salah satu gejala yang paling menonjol pada DA adalah pruritus atau sensasi gatal yang terus menerus. Sensasi gatal dapat disebabkan oleh pelepasan mediator proinflamasi pruritogenik yang dipengaruhi oleh kerja histamin seperti *bradykinin*, *serotonin*, *prostaglandin* dan *substance P* yang dilepaskan oleh sel mast. Histamin juga dapat mengatur pelepasan *semaphorin 3A* dan IL-31 dari keratinosit yang juga bertindak sebagai faktor pencetus pruritus dan memainkan peran penting dalam integritas *barrier* kulit.¹⁴ Pada penelitian ini ditemukan bahwa minyak kedelai dapat menghambat pelepasan histamin/*inhibitor* histamin ($Pa=0,438$) melalui kerja dari komponen *quercetin 3-gentiobioside*. *Quercetin* menghambat produksi dan pelepasan histamin serta zat alergi dan inflamasi lainnya dengan cara menstabilkan membran sel mast. *Quercetin* juga menghambat aktivasi sel mast melalui penghambatan pelepasan Ca^{2+} influx, histamin, *leukotriene*, *prostaglandin* dan aktivasi protein kinase.¹⁵

KESIMPULAN

Analisis *in silico* dapat menjadi suatu langkah awal penelitian sehingga dapat mengurangi biaya, waktu dan kegagalan dalam uji klinik. Pada penelitian ini didapatkan bahwa minyak kedelai mengandung 25 senyawa aktif. Peranan bioaktivitas minyak kedelai sebagai imunosupresan, antiinflamasi, membantu memperbaiki *barrier* kulit, *antieczema*, dan *inhibitor* histamin diprediksikan secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti. Potensi bioaktivitas tertinggi minyak kedelai

yaitu sebagai antiinflamasi dan immunosupresan, dengan senyawa aktif yang memiliki potensi tinggi berupa *alpha-tocopherol* (Pa=0,956), *quercetin 3-gentiobioside* (Pa=0,945) dan *soyasaponin-I* (Pa=0,819). Minyak kedelai berpotensi untuk menjadi pilihan yang baik dalam pengobatan dermatitis atopik secara topikal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8–16.
2. Tabri F. Aspek Immunogenetik DA pada Anak. *Makassar: Jurnal Universitas Hasanuddin.* 2004; 2: 85-110.
3. Dermatitis Atopik: Diagnosis dan Tatalaksana Terkini. Jakarta: Badan Penerbit FKUI;2014: 8-17.
4. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair. Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):70.
5. Terstappen GC, Reggiani A. *In silico* research in drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(1):23–6.
6. Liu Jue Chen, Wu Jeff, Seiberg Miri. Applications of Non-Denatured Soy in Skin Care. Dalam: Baran Robert, Maibach Howard I, editor. *Textbook of Cosmetic Dermatology.* Edisi ke-5. Boca Raton: CRC Press. 2017. pp93-112.
7. Čižinauskas V, Elie N, Brunelle A, Briedis V. Skin penetration enhancement by natural oils for dihydroquercetin delivery. *Molecules.* 2017;22(9):1536.
8. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *The Lancet.* 2003;361:151-60.
9. Antwi AO, Obiri DD, Osafo N, Essel LB, Forkuo AD, Atobiga C. Stigmasterol alleviates cutaneous allergic responses in rodents. *BioMed research international.* 2018;1-13.
10. Guang C, Chen J, Sang S, Cheng S. Biological functionality of soyasaponins and soyasapogenols. *J Agric Food Chem.* 2014;62(33):8247–55.
11. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Current opinion in immunology.* 2016;42:1-8.
12. Takahashi N, Kake T, Hasegawa S, Imai M. Effects of Post-administration of β Carotene on Diet-induced Atopic Dermatitis in Hairless Mice. *J Oleo Sci.* 2019;68(8):793–802.
13. Owczarczyk SA, Lahuta L B, Placek W, Górecki RJ. The potential benefits of plant cyclitols in the treatment of psoriasis. *Polish Annals of Medicine.* 2018;25(1):166-71.
14. Branco AC, Yoshikawa FS, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of histamine in modulating the immune response and inflammation. *Mediators of inflammation.* 2018;9524075.
15. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules.* 2016;21(5):623.

Closing the Gap of Unmet Needs in Inflammatory Pain Management: Case Series of Predimenol for Pain

Rizaldy Pinzon

Duta Wacana Christian University School of Medicine/ Bethesda Hospital Yogyakarta

Abstract

Chronic inflammatory pain is major medical problem worldwide. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors are commonly used medications to treat chronic pain. However, these agents have been associated with serious gastrointestinal, renal and cardiovascular adverse effects. This limitation indicates a clear unmet need in terms of safety of current treatment options for the management of chronic inflammatory pain. Those adverse effects may caused by overlapping roles of COX-1 and COX-2 in physiological and pathophysiological processes. Predimenol is a herbal medicine that can be used to treat pain. Recent findings showed that these phytochemicals may directly act upon several inflammatory processes and offer compelling evidence that predimenol could reduce pain and inflammation. We report two cases and short review of the use of predimenol for pain management. Our review showed that predimenol formulations could be a valuable alternative treatment to relieve symptoms of pain with good safety profile. Further researches through large, high quality RCTs to investigate the clinical benefit of predimenol for pain management are needed.

Keywords: predimenol, inflammation, safety, NSAID, coxib

Introduction

Inflammatory pain is the leading cause of physical disability and impairment in elderly.¹ An effective management for certain inflammatory condition (e.g. osteoarthritis) remains inconclusive. Typically, this chronic pain condition is managed with palliative measures that focus on pain reduction.^{2,3} There were significant group of patients in whom these treatments do not provide adequate pain relief.⁴ Studies upon treatment options that can be proven to stop or reversing the degenerative process are limited.^{5,6}

Modification of disease progression and symptom reduction are the ultimate goals for chronic pain treatment. The most common agents for the treatment of these conditions are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors. This medications have been associated with some serious adverse events, especially in high-risk patients.⁷ Previous reviews showed that NSAIDs are associated with GI side effects.⁸ The use of selective COX-2 inhibitors showed reduction in GI effects, but similar to NSAIDs in terms of the risk for renal impairment. Concerns have also been raised over their cardiovascular safety.⁹

These multiorgan safety risks limit the use of NSAIDs and/or coxib, especially for long-term use. There is still unmet need for chronic pain treatment in terms of safety profile in pain reduction.¹⁰ Predimenol is one of the extensively investigated natural products for the treatment of inflammatory conditions and pain. Previous studies showed that the use of predimenol is promising in pain treatment.^{10,11}

It is therefore apparent that there are unmet needs in chronic pain management. The gap is found especially either in the safety of treatment options and the disease modifying ability of therapeutic agents. Adverse events of NSAIDs and selective COX-2 inhibitors may limit their use. This limitation can have negative impact on pain control and inflammatory reduction. This case series report two cases of predimenol use for pain, and review the evidence about the potential use of predimenol to address some of the unmet needs in chronic pain management.

Case series

Case 1

A 64-year-old female presented with right knee pain more than 4 months. The pain felt like aching and burning around the knee. Walking and stair climbing will elicit the pain. Crepitation is found in the physical examination. Other clinical findings are unremarkable. Patient has history of GI bleeding related with the use of NSAID. Previous medication (coxib) was reported to cause GI discomfort. Paracetamol 1500 mg in three divided doses can slightly reduce the pain. Knee X-ray showed grade 2/3 osteoarthritis (figure 1). We add predimenol (Herbapain) two times daily as an add-on to paracetamol therapy for 14 days. The average numeric pain scale decreased from 6 to 3 after two weeks of treatment. The subjective global assessment showed that this patient satisfied with the treatment. No GI discomfort during 2 weeks of predimenol therapy. The activities of daily living are also improved.

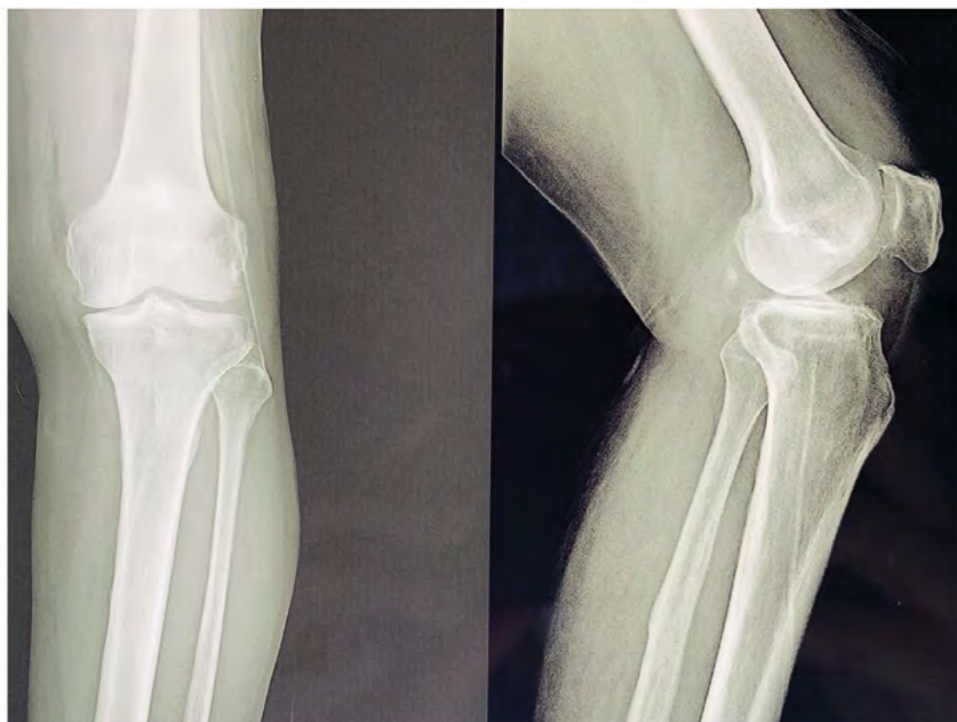


Figure 1. X-ray imaging of the first case. Pain improved significantly after 2 weeks treatment with paracetamol and predimenol.

Case 2

A 57-year-old female presented with acute (2 weeks) right shoulder pain. No history of significant trauma. There was a range of movement limitations. The pain affected her sleep quality and ability to do daily activities. She had history of ischemic heart disease and on aspirin therapy. The average pain intensity in the movement is 6. She was treated with paracetamol with only small benefit. The ultrasound showed tendinosis in the supraspinatus muscle. We add predimenol (Herbapain) two times daily for 2 weeks, and refer the patients for physical therapy. The pain decreased significantly, and the range of movement was improved. No adverse events were reported after 2 weeks therapy.

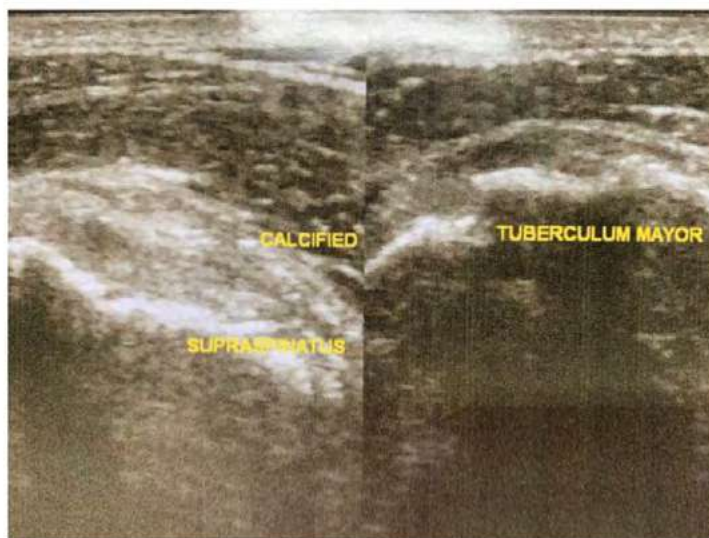


Figure 2. Ultrasound of the second case showed calcified tendinosis of supraspinatus muscle. The pain improved after 2 weeks treatment with paracetamol and predimanol.

Discussion

Our cases showed that predimanol given as add-on therapy on paracetamol can give significant improvement in pain and activities. The use of predimanol was not associated with the increase of adverse events after two weeks therapy, even in high-risk patients.

The GI risks of NSAID are well established. Endoscopic evidence of mucosal injury in the upper GI tract is common with chronic use of NSAIDs, affecting as many as 70% of chronic NSAIDs users compared with 10% of people not taking NSAIDs.¹² In recent metaanalysis, all NSAID regimens, including nonselective and COX-2 selective agents increased the risk of upper GI complications.¹³ This can be explained by the impairment of the protective role of prostaglandins in stimulating the synthesis and secretion of GI mucous.¹⁴

Regarding CV safety, there is considerable evidence that different COX-2 selective inhibitors and nonselective NSAIDs have different CV safety profiles.¹⁵ Diclofenac as a nonselective NSAID possesses significantly greater CV risk compared to ibuprofen, naproxen, paracetamol, and non-analgesic medications. The moderate doses of celecoxib had similar CV safety to ibuprofen and naproxen.¹⁶

In addition to the GI and CV effects of NSAIDs, epidemiological and pathologic data also show association between NSAID use and the risk for both acute and chronic kidney disease (CKD).¹⁷ Renal side effects which include sodium and water retention with edema, hyponatremia, hyperkalemia, and acute kidney injury may precipitate renal failure resulting in acute dialysis. Mechanism of NSAID-induced kidney damage is related to inhibition of prostaglandin synthesis and are known to be dose- also duration-dependent.¹⁸

Recent progress in inflammatory pain research has improved our understanding of the pathophysiology of the disease. *In vivo* and *in vitro* studies have suggested that the use of predimanol could halt or slow the catabolic actions of key inflammatory mediators, and could continue to block inflammatory pathways.¹⁹ *Phaleria macrocarpa* fruit extracts has shown this effect due to the presence of phenolic and flavonoid compounds or other phytochemicals such as terpenoid compound.²⁰ Anti-inflammatory properties of predimanol is mediated through flavonoids. Flavonoids have been widely used for their antioxidant, analgesic, and anti-inflammatory effects along with preclinical and clinical safety profile.^{20,21}

DLBS1442 is a proprietary and standardized bioactive extract of *Phaleria macrocarpa*. Previous preclinical study showed that DLBS1442 demonstrated capacity to down-regulate ER- β , COX-2 and phospholipase-A2 (cPLA2) gene expression.^{22,23} Previous clinical study by Tjandrawinata, et al. showed that DLBS1442 was well-tolerated by subjects with premenstrual syndrome and was effective in relieving dysmenorrhea, abdominal pain and other symptoms related to premenstrual syndrome.²² Similar results were obtained from study by

Wiweko, et al. that DLBS1442 in 10 endometriosis patients showed the effectiveness in pain reduction. This study showed that VAS score reduction was noted in the first post-treatment menstrual cycle (approximately 5.3 weeks after treatment initiation), and VAS scores reduction continued until the final two menstrual cycles.²⁴

Conclusion

The results of our review showed that there are many concerns in the use of NSAIDs/coxib, especially for long-term pain management. Our case studies suggest that predimanol formulations could be a valuable addition to pharmacological treatment regimen for pain reduction and function improvement, with good safety profile. Future research should consist of larger, higher quality RCTs that specifically examine the role of predimanol formulation as treatment for chronic pain patients who rely upon NSAID treatment.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011;11:770.
2. May C, Brcic V, Lau B. Characteristics and complexity of chronic pain patients referred to a community-based multidisciplinary chronic pain clinic. *Can. J. Pain* 2018;2(1):125–34.
3. Sa KN, Moreira L, Baptista AF, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2019;4(6):e779.
4. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2018;67(36):1001–6.
5. Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044.
6. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697–707.
7. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract: Indigestion and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 2001;323(7323):1236–9.
8. Komers R, Anderson S, Epstein M. Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1145–57.
9. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochem Pharmacol* 2002;63(5):817–21.
10. Laufer S. Osteoarthritis therapy—are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl.1):i9–15.
11. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016;6:e010364.
12. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s–110s.
13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520–8.
14. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:73.
15. Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ* 2018;362:k3426.

16. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
17. Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions With Kidney Disease Among Active Young and Middle-aged Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187896.
18. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):256.
19. Alara OR, Alara JA, Olalere OA. Review on *Phaleria macrocarpa* Pharmacological and Phytochemical Properties. *Drug Des* 2016;5L3):1-5.
20. Hendra R, Ahmad S, Oskoueian E, Sukari A, Shukor MY. Antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxicity of *Phaleria macrocarpa* (Boerl.) Scheff Fruit. *BMC Complement Altern Med* 2011;11:110.
21. Ferraz CR, Carvalho TT, Manchope MF, et al. Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development. *Molecules* 2020;25(3):762.
22. Tjandrawinata RR, Arifin P, Clarissa A. New concept in the treatment of premenstrual syndrome using bioactive fraction DLBS1442. *Medicinus* 2011;24(3):21-4.
23. Tjandrawinata, RR, Nofiarni D, Susanto LW, Hendri P, Clarissa A. Symptomatic treatment of premenstrual syndrome and/or primary dysmenorrhea with DLBS1442, a bioactive extract of *Phaleria macrocarpa*. *Int J Gen Med*. 2011;4:465-76.
24. Wiweko B, Puspita CG, Tjandrawinata R, Situmorang H, Harzif AK, Pratama G, Sumapriya K, Natadisastra M, Hestiantoro A. The effectiveness of *Phalleria macrocarpa* bioactive fraction in alleviating endometriosis and/or adenomyosis related pain. *eJKI* 2015;3(1):51–6.

Ulkus Marjolin yang Berkembang dari Ulkus Trofik Kronis pada Pasien Kusta: Satu Laporan Kasus

Adniana Nareswari, Harijono Kariosentono, Nugrohoaji Dharmawan, Muhammad Eko Irawanto, Nurrachmat Mulianto

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta/
RSUD dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Ulkus Marjolin merupakan komplikasi dari ulkus kronis yang bersifat ganas. Perubahan lesi ulkus menjadi keganasan dapat disebabkan oleh iritasi kronis, infeksi, penurunan vaskularisasi, dan peningkatan ekspresi *proto-oncogene*. Bentuk histopatologi tersering dari ulkus Marjolin adalah karsinoma sel skuamosa. Seorang laki-laki berusia 55 tahun, dengan keluhan adanya luka menonjol pada telapak tangan kiri yang tak kunjung sembuh sejak tiga tahun yang lalu. Pasien memiliki riwayat terdiagnosis dengan penyakit kusta sejak 30 tahun lalu, dengan riwayat pengobatan yang tidak tuntas. Pada pemeriksaan fisik, regio palmar sinistra tampak ulkus soliter, berukuran $\pm 10 \times 8 \times 1,5$ cm, permukaan noduler, berwarna kemerahan, konsistensi keras, tepi meninggi dan tidak rata. Pemeriksaan laboratorium *slit-skin smear* (SSS) dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen ditemukan banyak basil tahan asam. Pemeriksaan histopatologi dari tepi ulkus memberikan gambaran tumor epitelial, tampak sel-sel epidermis yang berdiferensiasi dan menginvasi lapisan dermis, sel-sel tumor tersusun secara fokal dan konsentris disertai masa keratin yang tampak sebagai sel mutiara tanduk (*horn pearl*). Pada pengecatan Fite-Faraco ditemukan banyak sekali basil tahan asam *M. leprae*. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang pasien didiagnosis dengan ulkus Marjolin pada kusta multibasiler (MB). Pasien diterapi dengan *multidrug therapy* MB selama 12 bulan dan *below-wrist amputation*.

Kata kunci: karsinoma sel skuamosa, kusta, ulkus Marjolin

ABSTRACT

Marjolin's ulcer is a malignant complication of chronic ulcer. Changes in ulcer lesions to malignancy can be caused by chronic irritation, infection, decreased vascular variation, and increased expression of *proto-oncogene*. The most common histopathological form of Marjolin's ulcer is squamous cell carcinoma. A 55-year-old man, complaining of a protruding wound on his left hand that has not healed since three years ago. The patient was diagnosed with leprosy 30 years ago with a history of incomplete treatment. On physical examination, the left palmar region showed solitary ulcer, $\pm 10 \times 8 \times 1.5$ cm in size, nodular surface, reddish, hard consistency, with bulging and irregular edge. *Slit-skin smear* (SSS) examination with Ziehl-Neelsen staining found abundant acid-fast bacilli. Histopathological examination of the ulcer edge shows appearance of epithelial tumor, with differentiated epidermal cells invading the dermis, tumor cells arranged focally and concentrically with a mass of keratin appeared as horn pearl cells. Fite-Faraco staining found abundant *M. leprae* acid-fast bacilli. Based

on the patient's medical history and clinical examination, patient was diagnosed with Marjolin's ulcer in multibacillary (MB) leprosy. Patient was treated with MB multidrug therapy for 12 months and below-wrist amputation.

Keywords: leprosy, Marjolin's ulcer, squamous cell carcinoma

PENDAHULUAN

Ulkus Marjolin adalah suatu bentuk komplikasi keganasan jangka panjang yang berasal dari berbagai jenis bekas luka. Perubahan jenis lesi keganasan ini paling sering dikaitkan dengan luka bakar, ulkus traumatikus, ulkus dekubitus, osteomielitis, ulkus stasis vena, fistula, laserasi, dan ulkus trofik kronis pada kusta.¹ Karsinoma sel skuamosa (KSS) berdiferensiasi baik adalah jenis histopatologi tersering pada ulkus Marjolin.² Berbagai faktor etiologi yang berperan terhadap perubahan keganasan ini, termasuk jaringan parut luka kronis yang mungkin kehilangan sel-sel imun yang merupakan bagian dalam fisiologi kulit normal, sehingga sel-sel ganas tidak terdeteksi secara imunologis dan menjadi lebih agresif serta rentan terhadap terjadinya metastasis.³

Ulkus Marjolin umumnya ditemukan pada ekstremitas bawah, terutama pada plantar pedis dan jarang dijumpai pada jari. Ulkus Marjolin tiga kali lebih sering ditemukan pada pria dibanding wanita, dengan rata-rata usia diagnosis pada dekade kelima kehidupan. Ulkus Marjolin ditemukan pada 0,05% dari seluruh kasus karsinoma sel skuamosa yang muncul pada ekstremitas bawah.⁴ Publikasi tentang ulkus Marjolin di Indonesia masih jarang dijumpai dalam 10 tahun terakhir, tercatat ada tiga kasus ulkus Marjolin dengan berbagai jenis lesi awal yang dilaporkan.⁵⁻⁷ Laporan kasus ulkus Marjolin yang berasal dari ulkus trofik kusta yang dibahas dalam tulisan ini merupakan yang pertama di Indonesia.

Laporan kasus ini akan membahas satu kasus ulkus Marjolin yang berasal dari KSS berdiferensiasi baik yang berkembang dari ulkus trofik kronis pasien kusta pada telapak tangan yang jarang dilaporkan sebelumnya. Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk meningkatkan pengetahuan dalam mendiagnosis dan memberikan tata laksana yang tepat untuk kasus ulkus Marjolin pada pasien penderita kusta yang saat ini masih jarang dijumpai sehingga dapat mencegah kecacatan lebih lanjut dan kematian akibat metastasisnya.

KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 55 tahun, bekerja sebagai buruh, dikonsultasikan dari bagian bedah toraks dan kardiovaskular dengan keluhan utama luka yang tidak kunjung sembuh di telapak tangan kiri dan riwayat penyakit kusta. Sejak tiga tahun sebelum pemeriksaan, muncul luka yang tidak disadari dan tidak diketahui penyebabnya. Luka tersebut awalnya kering, tebal, dan tidak terasa nyeri maupun gatal. Pasien sering menyilet atau menggunting lukanya tersebut karena merasa tidak nyaman. Semakin lama luka semakin melebar. Tiga bulan sebelum pemeriksaan, pasien mengaku mengalami kecelakaan lalu lintas yang menyebabkan luka di tangan kirinya robek dan menganga. Seiring waktu, luka semakin membesar, menonjol, basah, mudah berdarah, berbau tidak sedap, dan terkadang muncul belatung dari luka tersebut. Terdapat keluhan lemas dan penurunan berat badan selama tiga bulan terakhir. Pasien memeriksakan diri ke rumah sakit terdekat kemudian dirujuk ke bagian bedah RSUD dr. Moewardi Surakarta, selanjutnya dikonsultasikan ke bagian kulit dan kelamin karena adanya riwayat penyakit kusta.

Pasien mengakui adanya riwayat diagnosis penyakit kusta sekitar 30 tahun yang lalu, namun pasien tidak menyelesaikan pengobatan hingga tuntas. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit gula maupun hipertensi sebelumnya. Pada riwayat keluarga tidak didapatkan keluhan sakit serupa, riwayat sakit kusta, riwayat bercak mati rasa, riwayat minum obat paket dari puskesmas selama 6-12 bulan, serta tidak ada riwayat keluarga yang menderita penyakit keganasan. Riwayat yang sama pada lingkungan di sekitar pasien juga disangkal. Pasien bekerja sebagai buruh sejak muda sehingga sering terpapar sinar matahari, dan pasien juga merupakan seorang perokok aktif selama lebih dari 30 tahun yang dapat menghabiskan 5 batang rokok dalam sehari.

Pada pemeriksaan fisik keadaan umum pasien tampak sakit ringan, kesadaran kompos mentis, tanda vital dalam batas normal, dan skor nyeri 0. Status dermatovenereologi regio fasialis tampak atrofi otot pipi, regio paha kanan tampak *patch* hipopigmentasi dengan batas tidak tegas, hipoestesi (**gambar 1**). Pada regio palmar sinistra tampak ulkus soliter, berukuran $\pm 10 \times 8 \times 1,5$ cm, permukaan noduler, berwarna kemerahan, konsistensi keras, tepi meninggi dan tidak rata, kulit di sekitar ulkus berwarna kehitaman dan mengalami indurasi, serta terdapat *slough* dan darah (**gambar 2**). Tampak absorpsi, amputasi dan deformitas pada *digiti manus* dan *pedis bilateral*. Pada pemeriksaan neurologis terdapat pembesaran *nervus ulnaris* kanan dan kiri. Penurunan sensibilitas nyeri, raba dan suhu terjadi di kedua tangan dan kaki (*stocking and gloves anesthesia*). Terdapat kelemahan otot motorik di wajah dengan *лагоftalmus* pada mata kanan (**gambar 1**). Pasien kami diagnosis banding dengan ulkus Marjolin pada kusta multibasiler (MB) dengan kecacatan derajat 2, serta ulkus trofik pada kusta multibasiler (MB) dengan kecacatan derajat 2.



Gambar 1. A-C. Regio fasialis tampak atrofi pada kedua otot pipi dan tampak lagophthalmus mata kiri. D-E. Regio trunkus anterior dan posterior tidak terdapat kelainan kulit, tampak pembesaran nervus ulnaris di kedua lengan pasien (panah merah). F-G. Tampak amputasi, absorpsi dan deformitas pada seluruh jari tangan dan kaki, serta terdapat area nekrosis yang berwarna kehitaman di sekitar ulkus. H-I. Regio palmar sinistra tampak ulkus soliter, berukuran $\pm 10 \times 8 \times 1,5$ cm, permukaan noduler, berwarna kemerahan, konsistensi keras, tepi meninggi dan tidak rata, kulit di sekitar ulkus mengalami indurasi, serta terdapat *slough* dan darah. J-L. Regio ekstremitas inferior dekstra et sinistra tidak tampak kelainan kulit, regio digiti pedis bilateral tampak amputasi, absorpsi dan deformitas.



Gambar 2. A. Dorsum manus sinistra mengalami indurasi dan area nekrosis berwarna kehitaman **B.** Ulkus soliter pada regio palmar sinistra disertai amputasi, absorpsi dan deformitas pada digiti manus

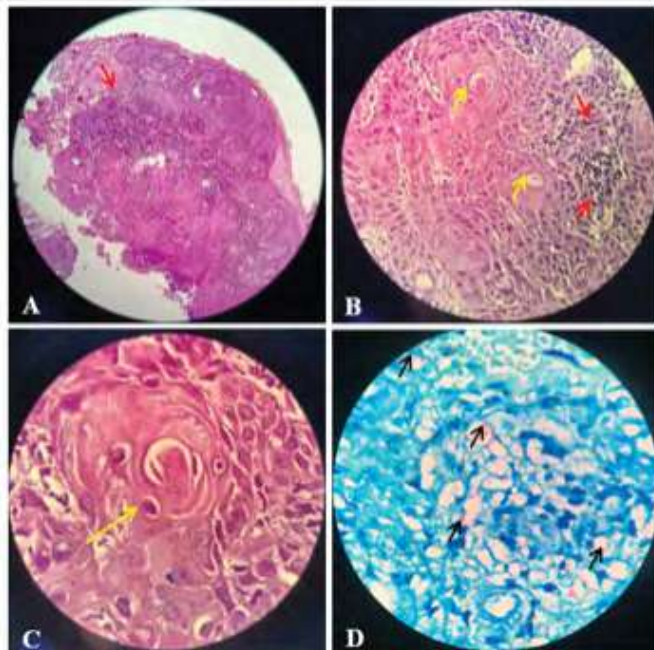
Pada pemeriksaan laboratorium sederhana *slit-skin smear* dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen ditemukan basil tahan asam dengan indeks bakteri (IB) +3 dan indeks morfologi (IM) 30%. Pada pewarnaan Gram ditemukan PMN 50-100/LPB, kokus Gram positif 2-3/LPB dan batang Gram negatif >100/LPB. Pemeriksaan kultur dari spesimen ulkus tidak menunjukkan pertumbuhan bakteri maupun jamur. Pemeriksaan radiologi meliputi foto rontgen dan USG Doppler manus. Pada foto rontgen manus tampak *missing phalanx* proksimal hingga *phalanx* distal digiti 2 dan 3 manus kiri, tampak pula *missing phalanx* media hingga distal digiti 4 dan 5 manus kiri disertai *soft tissue swelling* di regio manus kiri, fraktur patologis di *phalanx* proksimal digiti 4 manus kiri (**Gambar 3**). Pemeriksaan USG Doppler manus kiri tidak tampak stenosis maupun trombus pada sistem vaskular ekstremitas superior kiri.

Biopsi kulit diambil dari dua tempat yaitu kulit paha dan tepi ulkus. Hasil pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan *Hematoxylin-Eosin* (HE) jaringan kulit paha menunjukkan epidermis atrofi dan *rete ridge* mendatar, dermis tampak hialinisasi, ekstrasvasi eritrosit, tidak ada gambaran granulasi atau tuberkel, tampak beberapa fokus infiltrat perivaskular. Hasil histopatologi dari tepi ulkus memberikan gambaran tumor epitelial, tampak sel-sel epidermis yang berdiferensiasi dan menginvasi lapisan dermis, sel-sel tumor tersusun secara fokal dan konsentris disertai masa keratin yang tampak sebagai sel mutiara tanduk (*horn pearl*). Dilakukan juga pengecatan menggunakan Fite-Faraco dan menunjukkan hasil positif dengan ditemukannya banyak basil tahan asam *Mycobacterium leprae*, sebagian membentuk globus (+5). Semua hasil histopatologi ini mendukung diagnosis kusta MB dengan karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi baik (**gambar 4**).



Gambar 3. Pemeriksaan penunjang radiologi *rontgen* manus sinistra menunjukkan *missing phalanges* proksimal hingga *phalanx* distal digiti 2 dan 3, *missing phalanx* media hingga distal digiti 4 dan 5, *soft tissue swelling* dan fraktur patologis di *phalanx* proksimal digiti 4 manus kiri.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pasien didiagnosis dengan ulkus Marjolin pada kusta multibasiler dengan kecacatan derajat 2. Pasien mendapatkan *multidrug therapy* (MDT) tipe MB dengan *regimen rifampicin* kaplet 600 mg/bulan, *clofazimine* tablet 300 mg/bulan dan hari selanjutnya 50 mg/24 jam, *dapsone* tablet 100 mg/24 jam selama 12 bulan. Pasien kami konsultasikan ke bagian bedah onkologi untuk penatalaksanaan karsinoma sel skuamosa. Bagian bedah onkologi selanjutnya melakukan *below-wrist amputation* tangan kiri karena sifat ulkus yang invasif, ganas, terdapat nekrosis luka, dan risiko tinggi keterlibatan tulang



Gambar 4. Hasil pemeriksaan histopatologi dari biopsi ulkus regio palmar sinistra. A-C. Pengecatan *Hematoxylin-Eosin*, tampak sarang sel epitel skuamosa yang memiliki inti atipik, pleomorfik, prominen tampak invasif sampai ke jaringan dermis (panah merah), dengan sel mutiara tanduk berada di bagian tengah area ini (panah kuning). D. Pengecatan Fite-Faraco, tampak banyak basil tahan asam berwarna merah di makrofag dan bebas di dermis, beberapa basil membentuk globus (panah hitam).

DISKUSI

Ulkus Marjolin adalah keganasan yang muncul pada tempat-tempat dengan luka kronis.⁴ Lesi awal ulkus ini tidak terbatas hanya pada scar bekas luka bakar, namun juga pada lesi inflamasi kronis, osteomielitis kronis, fistula kronis dan lebih jarang pada ulkus vena, ulkus tekanan (*pressure ulcer*), bekas sayatan bedah, gigitan hewan, serta bekas luka vaksinasi.^{8,9} Jenis keganasan sekunder yang paling sering muncul dari ulkus Marjolin adalah karsinoma sel skuamosa (KSS) diikuti dengan karsinoma sel basal (KSB).⁵ Mekanisme ulkus kronis yang berkembang menjadi suatu keganasan masih belum diketahui secara pasti. Berbagai penyebab termasuk iritasi kronis dan infeksi (yang mengakibatkan degenerasi dan regenerasi, *cocarcinogen*), penurunan vaskularisasi, kelemahan epitelium, dan meningkatnya ekspresi *proto-oncogene*, dianggap sebagai faktor penyebab kerentanan luka kronis terhadap transformasi keganasan. Inflamasi, ulserasi dan trauma berulang, terutama pada area tubuh yang sering mengalami gerakan fleksi, telah dibuktikan selama bertahun-tahun dapat menyebabkan iritasi kronis yang memicu terjadinya perubahan ke arah keganasan.

Usia di atas 40 tahun, paparan sinar matahari, pengaruh zat-zat karsinogenik (tar, arsen, hidrokarbon polisiklik aromatik, parafin), merokok, trauma kronis dan/atau luka bakar pada kulit, radiasi sinar pengion, dan luka kronis merupakan beberapa faktor predisposisi yang diketahui dapat menyebabkan KSS.¹⁰⁻¹² Pada kasus ini, pasien memiliki berbagai faktor risiko untuk terjadinya KSS seperti paparan sinar matahari karena pekerjaan, kebiasaan merokok, usia tua, luka yang lama tidak menyembuh serta diperburuk dengan kebiasaan membuat trauma mekanis berulang yaitu dengan menggantung atau menyilet lukanya tersebut.

Ulkus Marjolin berkembang lambat dan tidak nyeri, umumnya tidak berhubungan dengan jaringan saraf, penyebaran melalui jalur limfatik jarang terjadi karena adanya destruksi lokal dari saluran limfa. Limfadenopati dapat menjadi suatu manifestasi awal dari kusta yang menghambat diagnosis KSS dari biopsi limfonodi.¹³ Ulkus Marjolin lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita dengan rasio 3:1, dengan rata-rata usia terbanyak pada dekade kelima kehidupan.⁴ Untuk menyingkirkan kemungkinan bahwa ulkus tersebut timbul dari karsinoma primer, diperlukan adanya durasi lesi/ulkus selama minimal 1 bulan sampai 3 tahun.² Periode latensi untuk berkembang ke arah keganasan yang pernah dilaporkan adalah antara 11-75 tahun, dengan rata-rata 30-35 tahun.^{14,15,16,17} Selain itu, pada beberapa laporan kasus bentuk 'ulkus akut' Marjolin dapat terlihat dalam 1 tahun setelah cedera kulit dan bahkan dapat didiagnosis sejak dini, yaitu 6 minggu setelah cedera.^{14,17,18} Semakin muda usia pasien saat mengalami cedera, semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk berubah ke arah keganasan.⁴ Pasien pada kasus ini yaitu seorang laki-laki, berusia tua 55 tahun dan memiliki ulkus yang telah muncul selama 3 tahun sesuai dengan kecenderungan ulkus Marjolin sebagaimana dilaporkan pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Secara umum, 40% kasus Marjolin ditemukan pada area pelvis dan ekstremitas bawah, 30% pada kepala dan leher, 20% pada ekstremitas atas dan 10% pada batang tubuh. Lokasi tubuh yang berlekuk atau yang sering melakukan gerakan fleksi lebih rentan terbentuk ulkus Marjolin.¹⁹ Pada pasien kusta, ulkus kronis lebih umum ditemukan pada kaki, yang juga merupakan area tersering munculnya ulkus neuropatik. Ulkus kronis dan KSS pada ekstremitas atas jauh lebih jarang terjadi dibanding pada ekstremitas bawah. Sebuah studi analitik retrospektif oleh Kampirapap dan Poonpracha (2005) melaporkan bahwa dari 100 spesimen biopsi ulkus kronis pasien kusta yang memberikan gambaran KSS, terdapat 15 kasus yang ditemukan pada ekstremitas atas dengan 10 kasus yang ditemukan pada telapak tangan, 9 di antaranya pada telapak tangan kanan. Hal ini disebabkan karena tangan kanan adalah tangan yang lebih sering dominan, sehingga cenderung mengalami cedera berulang dan ulkus kronis.²¹ Pada pasien ini, ulkus muncul pada daerah yang relatif jarang dilaporkan sebelumnya yaitu pada telapak tangan kiri. Dengan demikian terlihat bahwa telapak tangan tetap merupakan area yang sering mengalami gerakan serta sering digunakan dalam beraktivitas.

Riwayat pasien, gambaran klinis, dan hasil pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiologi dan histopatologi dapat membantu menegakkan diagnosis ulkus Marjolin. *Triad* klasik berupa pembentukan nodul, indurasi dan ulserasi pada lokasi bekas luka atau luka lama mengarahkan pada diagnosis ulkus Marjolin.²² Tanda-tanda klinis lain dari ulkus yang ganas yaitu ulkus kronis yang berlangsung lebih dari 3 bulan, tepi luka menggulung, jaringan granulasi yang berlebihan, eksudat purulen yang berbau tidak sedap, peningkatan ukuran, mudah berdarah, berkerak, dan *horn pearl cell*.^{9,14,16,23,24,25,26} Seringkali ulkus Marjolin tumbuh cepat dan datar dengan tepi indurasi dan meninggi.¹⁴ Ulkus kronis yang terjadi pada pasien kasus ini dicurigai sebagai suatu keganasan karena adanya berbagai tanda seperti permukaan yang noduler, basah, adanya indurasi di sekitar lesi, mudah berdarah dan berbau tidak sedap, serta berkembang cepat yaitu selama 3 bulan.

Ulkus Marjolin merupakan tumor epidermoid yang agresif dan pemeriksaan radiologi hanya perlu dilakukan pada kasus-kasus invasif dalam yang dicurigai.⁵ Gambaran pencitraan yang penting dari ulkus Marjolin adalah destruksi tulang, massa jaringan lunak, dan reaksi periosteal. Massa jaringan lunak secara umum terlihat *irregular* dan noduler dengan destruksi lesi dan reaksi periosteal pada tulang yang berdekatan. Pada foto rontgen manus pasien ini tampak *missing phalanx* proksimal hingga *phalanx* distal digit 2 dan 3 manus kiri, tampak pula *missing phalanx* media hingga distal digit 4 dan 5 manus kiri disertai *soft tissue swelling* di regio manus kiri, serta fraktur patologis di *phalanx* proksimal digit 4 manus kiri. Gambaran radiologi ini sesuai untuk diagnosis ulkus Marjolin.

Diagnosis ulkus Marjolin dapat ditegakkan setelah gambaran histopatologi didapatkan, dengan kata lain biopsi merupakan alat diagnostik definitif untuk penyakit ini. Secara histopatologis, KSS dengan diferensiasi baik paling sering ditemukan pada ulkus Marjolin. Suatu KSS dikatakan berdiferensiasi baik (*grade I*) apabila jumlah sel keratinosit anaplastik <25%, berdiferensiasi sedang jika jumlah sel keratinosit anaplastik 25-75% (*grade II-III*) dan berdiferensiasi buruk jika jumlah sel keratinosit anaplastik >75% (*grade IV*). Hasil pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan *Hematoxylin-Eosin* (HE) yang diambil dari ulkus pasien ini menunjukkan jaringan kulit dengan gambaran tumor epitelial, tampak sel-sel epidermis yang berdiferensiasi baik dan menginvasi lapisan dermis. Sel-sel tumor tersusun secara fokal dan konsentris disertai masa keratin yang tampak sebagai sel mutiara tanduk (*horn pearl*). Kesimpulan dari hasil pemeriksaan patologi anatomi adalah KSS berdiferensiasi baik, oleh karena sel-sel mutiara tanduk masih teridentifikasi pada spesimen jaringan biopsi dan sel-sel tanduk masih dapat ditemui dengan sifatnya yang menyerap zat pewarna (HE). Pengecatan Fite-Faraco menunjukkan hasil positif dengan ditemukannya banyak basil tahan asam, sebagian membentuk globus (+5). Ditemukannya basil tahan asam yang ditandai dengan adanya bakteri berbentuk batang berwarna merah dengan dasar berwarna biru, maka diagnosis kusta pada pasien ini dapat ditegakkan.

Meskipun tidak ada protokol pengobatan definitif untuk ulkus Marjolin terapi umumnya berupa eksisi lokal luas atau amputasi.^{15,25} Perbaikan dari prosedur di atas termasuk cangkok kulit, *flap*, *cryosurgery* dan operasi Mohs.^{14,26,27} Saat ini bedah Mohs masih dianggap sebagai *gold standar* dalam tata laksana ulkus Marjolin.⁴ Amputasi adalah pilihan paling pasti untuk mengobati kanker dan infeksi, serta jelas disarankan ketika ada keterlibatan tulang dan sendi.^{4,22} Suatu penelitian oleh Bauk dkk. (2006) menyebutkan bahwa amputasi dilakukan dalam delapan kasus (67%) dari total 12 ulkus Marjolin, 2 kasus pasien diamputasi karena metastasis tulang infralesi, 5 kasus karena *non-resectability* akibat perluasan lesi yang berlebih, dan 1 kasus terkait dengan terapi radiasi di lokasi metastasis, perluasan lesi yang hebat, serta adanya metastasis kelenjar getah bening, sebagaimana dikonfirmasi secara histologis.²⁶ Ogawa dkk. (2006) merekomendasikan amputasi untuk lesi *grade II* atau *III* dan eksisi lokal luas untuk lesi yang sangat kecil atau *grade I*.¹⁵ Pada kasus ini, pasien mendapatkan terapi standar kusta yaitu MDT yang terdiri dari *rifampicin*, *clofazimine* dan *dapsone*, serta dilakukan *below-wrist amputation* manus sinistra untuk tata laksana ulkus Marjolin yang terjadi. Tindakan amputasi dilakukan pada pasien ini karena sifat alami ulkus Marjolin yang ganas, adanya nekrosis di sekitar luka, keterlibatan tulang di bawah lesi, dan ukuran lesi yang luas sehingga sulit untuk dilakukan eksisi.

KESIMPULAN

Ulkus Marjolin yang timbul pada ulkus trofik kronis pasien kusta tidak dapat dianggap langka dan harus didiagnosis dalam waktu yang cepat. Ulkus tersebut dapat menyebabkan kecacatan berat dan bahkan kematian akibat metastasisnya. Diagnosis dini dari ulkus yang berkembang dari kulit yang rusak, termasuk pemeriksaan histopatologi, akan mengurangi risiko kerusakan jaringan dan reseksi bedah yang luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pavlovic S, Wiley E, Guzman G, Morris D, Braniecki M. Marjolin ulcer: an overlooked entity. *Int Wound J*. 2011;8(4):419–24.
2. Copcu E, Aktas A, Sisman N, Oztan Y. Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):138–41.
3. Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P. Marjolin's ulcer in chronic wounds - review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(3):197–202.
4. Pekarek B, Buck S, Osher L. A Comprehensive Review on Marjolin's Ulcers: Diagnosis and Treatment. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2012;3(3):60–4.
5. Nataliana, Gunadi RI, Karman II. Ulkus Marjolin pada Regio Gluteal Bilateral dan Sakralis. *DMJ* 2011;10(3):187–93.
6. Laurentia A, Djawad K, Vitayani S, Suswardana. Karsinoma Sel Skuamosa yang Berkembang dari Ulkus Marjolin Akibat Luka Gigit. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin* 2009;21(1):84-8.
7. Sabin SR, Goldstein G, Rosenthal HG, Haynes KK. Aggressive squamous cell carcinoma originating as a Marjolin's ulcer. *Dermatol Surg*. 2004;30:229-30.
8. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:184–91.
9. Alam M, Ratner D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *NEJM* 2001;344:975–83.

10. Leibovetch I, Huigol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural Invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:261–6.
11. Gul U, Kilic A. Squamous cell carcinoma developing on burn scar. *Ann Plast Surg* 2006;56:406–8.
12. Satti MB, al-Mohaya S. Hansen's disease: a cause of lymphadenopathy in endemic areas. *Trop Geogr Med.* 1989;41:80-4.
13. Agale SV, Kulkarni DR, Valand AG, Zode RR, Grover S: Marjolin's ulcer—a diagnostic dilemma. *J Assoc Physicians India.* 2009;57:593–4.
14. Chiang KH, Chou AS, Hsu YH, et al. Marjolin's ulcer: MR appearance. *Am J Roentgenology* 2006;186:819–20.
15. Ogawa B, Chen M, Marjolis J, et al. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review. *Hand* 2006;1:89–93.
16. Rieger UM, Kalbermatten DF, Wettstein R, et al. Marjolin's ulcer revisited—basal cell carcinoma arising from grenade fragments? Case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:65–70.
17. Baskara A, Sikka L, Khan F, Sapanara N. Development of a Marjolin's ulcer within 9 months in a plantar pressure ulcer. *Eur J Dermatol.* 2010;20(2):225.
18. Mohamed SI, Abdullah BJJ, et al. A Case Report : CT appearances of Marjolin's ulcer in the left gluteal region of a young man. *Biomedical Imaging and Intervention Journal* 2006; 2(3):e2.
19. Kampirapap K dan Poonpracha T. Squamous Cell Carcinoma Arising in Chronic Ulcers in Leprosy. *J Med Assoc Thai* 2005;88(1):58-61.
20. Beachkofsky TM, Wisco OJ, Owens NM, Hodson DS: Verrucous nodules on the ankle: the scaly nodules appeared over the staple sites of a previous surgery. But did one have anything to do with the other? *J Fam Pract.* 2009;58(8):427–30.
21. Venkatswami S, Anandan S, Krishna N, Narayanan CD: Squamous cell carcinoma masquerading as a trophic ulcer in a patient with Hansen's disease. *Int J Low Extrem Wounds.* 2010;9(4):163–4.
22. Bauer T, David T, Rimareix F, et al. Marjolin's ulcer in chronic osteomyelitis: seven cases and a review of the literature. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2007;93:63–71.
23. Asuguo M, Ugare G, Ebughe G, et al. Marjolin's ulcer: the importance of surgical management of chronic cutaneous ulcers. *Int J Dermatol.* 2007;46(Suppl 2):29–32.
24. Enoch S, Miller D, Price P, et al. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature. *Int Wound J.* 2004;1(3):165–75.
25. Kim NG, Lee KS, Choi TH, et al. Aesthetic reconstruction of lower leg defects using a new anterolateral lower leg perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:934–8.
26. Bauk VZ, Assunção AM, Domingues RF, Fernandes NC, Tullia Cuzzi Maya TC, Maceira JP. Marjolin's ulcer: a twelve-case report. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):355-8.



ULKUS MARJOLIN YANG BERKEMBANG DARI ULKUS TROFIK KRONIS PADA PASIEN KUSTA: SATU LAPORAN KASUS

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	Berikut adalah pernyataan yang tepat mengenai ulkus Marjolin, kecuali A. Suatu bentuk komplikasi keganasan jangka panjang yang berasal dari berbagai jenis bekas luka B. Paling sering dikaitkan dengan luka bakar C. Dapat terkait dengan fistula atau laserasi D. Ulkus yang terjadi karena proses penuaan
2	Jenis temuan histopatologi tersering yang dijumpai pada ulkus Marjolin adalah A. Karsinome sel skuamosa B. Karsinoma sel basal C. Karsinoma duktus in situ D. Adenokarsinoma
3	Pada kasus ini, pemeriksaan dilakukan dengan beberapa metode pewarnaan (<i>staining</i>) berikut, kecuali A. Gram B. Ziehl-Neelsen C. Papanicolaou D. Fite-Faraco
4	Hasil histopatologi dari tepi ulkus pada kasus ini memberikan gambaran berikut A. Tumor epitelial B. Menginvasi lapisan dermis C. Sel-sel tumor tersusun secara fokal dan konsentris disertai masa keratin yang tampak sebagai sel mutiara tanduk (<i>horn pearl</i>) D. Semua benar
5	Ulkus Marjolin yang dialami oleh pasien dalam kasus ini berkaitan erat atau berasal dari A. Luka bakar B. Luka trofik kronis dari penyakit kusta C. Luka dekubitus D. Osteomyelitis
6	Berikut adalah beberapa dugaan mekanisme transformasi ulkus kronis menjadi suatu bentuk keganasan, kecuali A. Reaksi hipersensitivitas B. Iritasi kronis dan infeksi (yang mengakibatkan degenerasi dan regenerasi, <i>co-carcinogen</i>) C. Penurunan vaskularisasi D. Meningkatnya ekspresi protoonkogen





ULKUS MARJOLIN YANG BERKEMBANG DARI ULKUS TROFIK KRONIS PADA PASIEN KUSTA: SATU LAPORAN KASUS

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	Pada kasus ini, pasien memiliki berbagai faktor risiko untuk terjadinya KSS seperti berikut, kecuali A. Paparan sinar matahari karena pekerjaan B. Usia lanjut C. Kebiasaan membuat trauma mekanis berulang yaitu dengan menggunting atau menyilet luka D. Semua benar
8	Ulkus kronis yang terjadi pada pasien kasus ini dicurigai sebagai suatu keganasan karena adanya berbagai tanda berikut, kecuali A. Permukaan yang noduler, basah, adanya indurasi di sekitar lesi B. Permukaan kering dan rata dengan batas yang tegas C. Mudah berdarah dan berbau tidak sedap D. Berkembang cepat yaitu selama 3 bulan
9	Tindakan yang dilakukan oleh bagian bedah onkologi setelah menilai sifat ulkus yang invasif, ganas, terdapat nekrosis luka, dan risiko tinggi keterlibatan tulang adalah A. Kemoterapi B. Radiasi C. <i>Below-wrist amputation</i> D. Tidak ada jawaban yang benar
10	Agen farmakologi berikut bukan merupakan bagian dari regimen standar kusta MDT yang diberikan kepada pasien dalam kasus ini, yaitu A. <i>Isoniazid</i> B. <i>Rifampicin</i> C. <i>Clofazimine</i> D. <i>Dapsone</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.



Studi Kasus Covid-19 Akibat Kerja

Anna Suraya^{1,2}, Zulkifli Dharma³, Putri Tresnasari⁴, Puti Dwi Ginanti⁵, Fani Syafani⁶,

1. Program Studi K3 Universitas Binawan, Jakarta

2. CIHLMU Center for International Health, University Hospital, LMU Munich, Germany

3. Rumah Sakit Umum Daerah Muhammad Sani, Karimun, Kepulauan Riau

4. Rumah Sakit Umum Daerah AW Syahrani, KALTIM

5. Siloam Hospital TB Simatupang

6. Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Ketenagakerjaan, Republik Indonesia

Abstrak

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang menjadi penyebab *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) merupakan paparan biologis di fasilitas kesehatan, di mana perawat, dokter, serta petugas medis maupun nonmedis lainnya menjadi kelompok pekerja yang rentan tertular Covid-19 saat bekerja. Studi kasus ini bertujuan untuk memberikan gambaran penerapan tujuh langkah diagnosis okupasi pada tiga kasus Covid-19 yang terjadi pada tenaga kesehatan. Kasus pertama adalah Covid-19 pada perawat ICCU yang terbukti mengalami kontak dengan pasien Covid-19 saat bertugas kurang dari 14 hari sebelumnya. Kasus kedua merupakan kasus Covid-19 pada dokter yang terjadi akibat penularan di rumah tangga, dan kasus ketiga adalah kasus Covid-19 pada dokter UGD yang merawat pasien Covid-19 beberapa hari sebelum munculnya gejala. Kasus ini merupakan kasus fatalitas yang mendapatkan kompensasi dari BPJS Ketenagakerjaan. Penegakkan diagnosis okupasi sangat penting karena dapat menjadi umpan balik atau evaluasi terhadap tindakan pencegahan yang sudah dilakukan di tempat kerja. Adanya penyakit akibat kerja (PAK) di kalangan pekerja merupakan sinyal diperlukannya peningkatan perlindungan bagi pekerja.

PENDAHULUAN

Penyakit akibat kerja (PAK) adalah penyakit yang disebabkan oleh pekerjaan dan/atau lingkungan kerja.¹⁻³ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), penyebab *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) merupakan paparan biologis di fasilitas kesehatan, di mana perawat, dokter, serta petugas medis maupun nonmedis lainnya menjadi kelompok pekerja yang rentan untuk tertular Covid-19 saat bekerja. Walaupun demikian, kasus Covid-19 pada seorang pekerja di fasilitas kesehatan tidak secara otomatis dapat dinyatakan sebagai kasus penyakit akibat kerja, karena peluang untuk tertular di luar tempat kerja tidak berbeda dengan anggota masyarakat lain.

Indonesia termasuk dalam 48% negara di dunia yang memberikan kebijakan kompensasi penyakit akibat kerja pada tenaga kerja yang terinfeksi Covid-19.⁴ Untuk itu diperlukan investigasi untuk menentukan apakah Covid-19 pada pekerja merupakan PAK atau bukan. Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Okupasi Indonesia (PERDOKI) telah memberikan panduan penegakkan diagnosis okupasi Covid-19 pada pekerja melalui metode tujuh langkah diagnosis okupasi.⁵

Tujuh langkah diagnosis okupasi diawali dengan penetapan diagnosis klinis Covid-19. Langkah kedua adalah menentukan apakah pekerja memiliki riwayat kontak dengan penderita Covid-19 sebagai pembawa pajanan SARS-CoV-2 di tempat kerja. Langkah ketiga adalah menilai adanya hubungan antara pajanan SARS-CoV-2 di tempat dan Covid-19 yang dialami oleh pekerja. Hubungan terbukti bila waktu kontak pajanan dan munculnya gejala sesuai dengan masa inkubasi Covid-19.^{6,7} Langkah keempat adalah menetapkan besarnya pajanan. Secara kualitatif intensitas pajanan dapat digambarkan melalui informasi kedekatan kontak, tindakan yang dilakukan saat kontak, kondisi ruangan, kondisi pasien sebagai sumber penularan, dan alat pelindung diri yang digunakan saat bekerja. Langkah kelima adalah menilai adanya faktor individu yang berperan dalam penularan atau keparahan Covid-19. Langkah keenam adalah penilaian peran faktor lingkungan di luar pekerjaan yang juga dapat menjadi sumber penularan Covid-19. Langkah terakhir adalah penegakkan diagnosis PAK.

Studi kasus ini bertujuan untuk memberikan gambaran penerapan tujuh langkah diagnosis okupasi pada tiga kasus Covid-19 pada tenaga kesehatan.⁸ Diharapkan serial kasus ini dapat menjadi rujukan dalam penegakkan diagnosis okupasi pada kasus Covid-19 pada pekerja di masa yang akan datang.

GAMBARAN KASUS

KASUS 1

Tn. B, 44 tahun, seorang perawat yang bertugas di sebuah rumah sakit mengalami demam dan batuk sejak tanggal 19 Juli 2020. Riwayat hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, penyakit paru kronis, dan penyakit autoimun disangkal. Pada tanggal 24 Juli 2020 keluhan belum membaik, foto toraks menunjukkan gambaran bronkitis kronis dan peningkatan LED. Tn. B dirawat di RS sebagai kasus suspek Covid-19. Tanggal 30 Juli 2020, Tn. B terkonfirmasi Covid-19 setelah pemeriksaan laboratorium *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) SARS-CoV-2 menunjukkan hasil positif. Setelah menjalani perawatan selama 10 hari di rumah sakit, Tn. B mengalami perbaikan klinis yang signifikan tanpa gejala sisa dan dapat kembali bekerja seperti semula.

Riwayat transmisi di tempat kerja

Tn. B bekerja di ruang ICCU suatu RS tipe B. Ruang kerja Tn. B berukuran 15x18 meter, berpendingin lokal dengan 14 ranjang perawatan. Tn. B bertugas melakukan asuhan keperawatan seperti pemasangan ventilator dan lain sebagainya pada para pasien dengan sistem kerja gilir. Dalam menjalankan tugasnya, Tn. B menggunakan APD level 2. Salah satu pasien pneumonia yang dirawat di ICCU sejak tanggal 10 Juni 2020 terkonfirmasi sebagai kasus Covid-19 dan salah satu rekan kerja perawat juga terkonfirmasi Covid-19 pada saat yang bersamaan. Istri Tn. B juga dilaporkan kontak dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 namun tidak menunjukkan gejala dan hasil pemeriksaan laboratorium *rapid* antibodi SARS-CoV-2 menunjukkan hasil non reaktif. Selama bekerja Tn. B membawa makanan sendiri, melepas APD di ruang pribadi dan menggunakan sepeda motor untuk transportasi ke tempat kerja. Tidak ada riwayat bepergian ke luar kota maupun ke luar negeri atau melakukan aktivitas lainnya yang berisiko tinggi terhadap penularan Covid-19.

Diagnosis Okupasi

Covid-19 akibat kerja pada perawat yang bertugas di ruang ICCU.

KASUS 2

Tanggal 14 Maret 2020, dr. P, seorang dokter perempuan berusia 34 tahun, mulai mengalami demam ringan (37,6°C), nyeri tenggorokan, disertai dengan batuk sesekali. Sampai tanggal 23 Maret 2020 keluhan tidak membaik, laboratorium darah rutin normal, foto toraks normal, namun CT scan toraks nonkontras menunjukkan *ground-glass opacity appearance* ringan. Tanggal 26 Maret 2020 pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2 menunjukkan hasil positif dan dr. P pun menjalani isolasi di Wisma Atlet. Tanggal 6 dan 8 April 2020 pemeriksaan RT-PCR menunjukkan hasil negatif sehingga pasien dapat melanjutkan isolasi mandiri. Tanggal 18 April 2020 hasil tes *rapid* IgG reaktif dan IgM non-reaktif, selanjutnya dr. P dapat beraktivitas kembali seperti biasa.

Riwayat transmisi di tempat kerja

Dokter P bekerja sebagai kepala unit kesehatan dan keselamatan kerja di RS swasta tipe B dengan akreditasi paripurna dari KARS. Rumah sakit melakukan triase pasien untuk memastikan bahwa pasien terduga infeksi terpisah dengan pasien non infeksi. Dalam pelayanannya, dr. P bertugas memeriksa pekerja sehat yang melakukan medical check up (MCU) dan membuat laporan secara perorangan ataupun komunitas. Lokasi MCU berada di lantai 6 RS, terpisah dari ruang perawatan dengan akses menggunakan lift dan dr. P menyangkal adanya

kontak dengan pasien ataupun pekerja RS lain yang menderita Covid-19. Ia bekerja dalam pola kerja non-shift antara pukul 08.00-16.00 dan menggunakan mobil pribadi sebagai sarana transportasi ke tempat kerja. Saat istirahat tersedia kantin untuk makan di lingkungan RS, namun dr. P mengaku melakukan tindakan pencegahan penularan di tempat kerja secara disiplin.

Suami dr. P yang baru selesai menjalani pendidikan spesialis dilaporkan mengalami demam dan batuk 2 hari sebelum dr. P mengalami gejala. Ia sedang mengurus SIP di kantor IDI dan mengaku bertemu dengan sejawat lain yang mengalami gejala batuk namun tidak diketahui status Covid-nya. Suami dr. P kemudian terkonfirmasi Covid-19. Mereka tinggal di wilayah zona merah Covid-19 bersama kedua orang tua, dua orang anak, dan seorang asisten rumah tangga. Pemeriksaan Puskesmas setempat memberikan hasil 2 kali tes *rapid* antibodi non-reaktif pada seluruh keluarga tersebut. Tidak ada riwayat bepergian ke luar kota ataupun keluar negeri atau melakukan aktivitas lainnya yang berisiko tinggi terhadap penularan Covid-19.

Diagnosis Okupasi

Covid-19 bukan akibat kerja pada dokter yang bertugas di Departemen K3 RS.

KASUS 3

Seorang dokter laki-laki berusia 58 tahun, dr. L, bertugas sebagai dokter UGD di sebuah RS tipe C, mengeluhkan demam dan sesak nafas sejak tanggal 11 Juni 2020. Pada tanggal 19 Juni 2020, keluhan bertambah dan dr. L pun dirawat RS dengan diagnosis ARDS dengan pneumonia Covid-19 dan diabetes melitus. Pada tanggal 20 Juni 2020, dr. L meninggal dunia. Dokter L terdaftar sebagai anggota BPJS TK. Sesuai dengan Peraturan Presiden no. 7 tahun 2019 tentang PAK dan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/Menkes/327/2020 tentang penetapan *Coronavirus Disease*, manajemen RS membuat laporan Covid-19 akibat kerja dan mengajukan klaim kompensasi ke BPJS Ketenagakerjaan. Keluarga dr. L mendapatkan kompensasi PAK pada bulan Agustus 2020 berupa perlindungan Program Jaminan Kecelakaan Kerja (JKK), yang diberikan kepada ahli waris peserta, berupa santunan sebesar 60% x 80 x upah sebulan yang dilaporkan di BPJS Ketenagakerjaan, biaya pemakaman Rp.10.000.000,-; santunan berkala sebesar Rp.500.000,- per bulan selama 24 bulan (diberikan sekaligus Rp.12.000.000,-), serta beasiswa untuk 2 orang anak yang terdaftar di BPJS Ketenagakerjaan.³

Riwayat transmisi di tempat kerja

Unit Gawat Darurat di RS tempat dr. L bekerja melayani sekitar 50 pasien per hari. Sejak Covid-19 dinyatakan sebagai pandemi, UGD RS menerima pasien konfirmasi Covid-19. Tanggal 5 Juni, dr. L merawat pasien terkonfirmasi Covid-19 yang kemudian meninggal dunia dan pada tanggal 7 Juni 2020 dr. L juga merawat 3 orang pasien terkonfirmasi Covid-19. Saat bertugas dr. L menggunakan APD level 3. Tidak ada riwayat perjalanan dan kemungkinan kontak dengan SARS-CoV-2 di luar tempat kerja.

Diagnosis Okupasi

Covid-19 akibat kerja pada dokter yang bertugas di UGD.

Tabel 1. Ringkasan tujuh langkah diagnosis okupasi pada ketiga kasus

	Kasus 1	Kasus 2	Kasus 3
Diagnosis klinis	Covid-19	Covid-19	COVID-19 (ARDS + pneumonia bilateral + DM)
Pajanan kerja yang dialami	Melakukan asuhan keperawatan pasien konfirmasi COVID-19 di ICCU RS	Tidak terdapat bukti kontak di lingkungan kerja	Merawat pasien konfirmasi COVID-19 di UGD RS
Hubungan pajanan dan diagnosis klinis	Munculnya gejala saat masih merawat pasien konfirmasi COVID 19 (tiap hari kontak). Sejawat lain juga terinfeksi COVID 19	-	Munculnya gejala 5-7 hari setelah dugaan kontak
Besar pajanan	Kontak fisik pasien dalam jarak kurang dari 1 m, lebih dari 15 menit, setiap hari cukup untuk menimbulkan penularan	-	Kontak fisik pasien dalam jarak kurang dari 1 m, lebih dari 15 menit cukup untuk menimbulkan penularan

Faktor individu	Tidak terdapat faktor risiko individu yang mempermudah penularan atau keparahan	Tidak terdapat faktor risiko internal individu yang mempermudah penularan atau keparahan, namun suami yang tinggal serumah lebih dulu menderita COVID 19	Riwayat DM
Faktor lingkungan di luar tempat kerja	Tidak ditemukan kemungkinan kontak dengan COVID-19 di luar tempat kerja	Kontak dekat dalam rumah tangga (suami terkonfirmasi COVID 19)	Tidak ditemukan kemungkinan kontak dengan COVID-19 di luar tempat kerja
Diagnosis okupasi	COVID-19 akibat kerja pada perawat yang bertugas di ruang ICCU	COVID-19 bukan akibat kerja pada dokter yang bertugas di Departemen K3 RS	COVID-19 akibat kerja dengan fatalitas pada dokter yang bertugas di UGD

DISKUSI

Ketiga kasus di atas memberikan gambaran bagaimana penerapan 7 langkah diagnosis okupasi pada tenaga kesehatan yang terkonfirmasi Covid-19. Dari tiga kasus di atas, dua kasus dapat ditegakkan sebagai Covid-19 akibat kerja, di mana satu kasus mengalami fatalitas dan satu kasus sembuh sempurna sehingga dapat kembali bekerja seperti semula. Satu kasus lainnya merupakan kasus Covid-19 akibat penularan di lingkungan rumah tangga. Kasus Covid-19 akibat kerja yang mengalami fatalitas terjadi pada tenaga kesehatan yang merupakan anggota BPJS Ketenagakerjaan, sehingga serial kasus ini juga memberikan gambaran tentang kompensasi kematian pada kasus PAK.

Ketiga kasus di atas diinvestigasi menggunakan panduan tujuh langkah diagnosis okupasi, di mana penetapan diagnosis klinis dilakukan sebagai langkah pertama. Pada kasus ini seluruh kasus terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan pemeriksaan RT-PCR yang sekaligus memberi petunjuk bahwa pajanan yang dialami adalah SARS-CoV-2.⁹ Langkah pertama merupakan bagian yang krusial dalam diagnosis okupasi, di mana langkah-langkah selanjutnya tidak dapat dilakukan bila diagnosis klinis sebagai langkah pertama belum dapat ditegakkan. Bila diagnosis klinis belum tegak maka pajanan yang diduga sebagai penyebab PAK sulit untuk ditetapkan.

Kasus pertama adalah Covid-19 pada perawat yang memiliki riwayat merawat pasien terkonfirmasi Covid-19 dalam kurun waktu 14 hari sebelum munculnya gejala. Dengan informasi tersebut, empat unsur penting dalam langkah penegakkan diagnosis okupasi terpenuhi, yaitu tegaknya diagnosis klinis berupa Covid-19, adanya kontak dengan pajanan SARS-CoV-2 saat merawat pasien Covid-19, munculnya gejala sesuai dengan waktu perkiraan kontak, serta terpenuhinya kualitas kontak untuk terjadinya infeksi.^{7,8} Pada kasus ini, penegakkan diagnosis okupasi tidak problematik karena langkah pertama sampai dengan langkah keempat telah menunjukkan adanya hubungan sebab-akibat.

Penegakkan PAK juga dapat diperkuat oleh data epidemiologi dari berbagai studi. Tingginya angka kesakitan pada populasi pekerja tertentu dapat merupakan informasi berharga untuk mencurigai adanya PAK pada pekerjaan tertentu. Tingginya kejadian Covid-19 pada kelompok perawat merupakan salah satu data epidemiologi berharga untuk menduga PAK pada perawat yang menderita Covid-19. International Council of Nurses (ICN) dan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan bahwa perawat di fasilitas kesehatan merupakan kelompok tenaga kesehatan terbanyak yang mengalami Covid-19 akibat kerja.¹⁰ Kedekatan jarak dengan pasien serta lamanya waktu berada di dekat pasien merupakan faktor risiko terbesar yang mendukung tingginya angka penularan pada perawat.

Covid-19 pada kasus kedua tidak menunjukkan bukti adanya penularan di tempat kerja. Walaupun dr. P bekerja di rumah sakit, namun ia tidak memiliki riwayat merawat atau berada dalam situasi yang memungkinkan kontak dengan pasien terduga atau terkonfirmasi Covid-19. Rekan kerja dr. P juga tidak ada yang terkonfirmasi Covid-19 dalam kurun waktu 14 hari sebelum dr. P menunjukkan gejala. Di lain pihak, suami dr. P terkonfirmasi menderita Covid-19, yang gejalanya muncul 2 hari sebelum dr. P mengeluhkan gejala serupa, sehingga menguatkan adanya penularan di lingkungan domestik atau rumah tangga. CDC juga menjelaskan bahwa penularan dalam lingkungan rumah tangga merupakan kasus yang paling sering dan biasanya terjadi pada awal infeksi.¹¹ Pada kasus ini, Covid-19 pada dr. P tidak dapat diklasifikasikan sebagai PAK.

Kasus ketiga merupakan kasus fatalitas Covid-19 akibat kerja. Pada kasus ini, penularan terjadi di UGD, di mana tenaga kesehatan akan sangat intens berada dekat dengan pasien untuk memberikan tindakan pertolongan dan menegakkan diagnosis. Sebuah penelitian di Switzerland melaporkan bahwa tenaga kesehatan di UGD memiliki waktu terpendek untuk menunjukkan indeks positif terjadinya transmisi

dibanding aktivitas lainnya di rumah sakit, yaitu selama dua hari.¹² Dokter juga termasuk kelompok tenaga kesehatan yang sangat rentan tertular Covid-19 di tempat kerja. Studi di Jerman menunjukkan bahwa kelompok dokter menderita lebih parah saat terinfeksi Covid-19. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbagai tindakan medis dan pemeriksaan di area kepala yang menyebabkan peluang paparan virus yang lebih besar pada dokter.¹³

Pembelajaran tambahan pada kasus ketiga adalah bahwa pekerja atau petugas yang terdaftar sebagai peserta BPJS Ketenagakerjaan, terjamin dalam menjalankan tugasnya, sejak berangkat kerja, saat bekerja dan kembali ke rumahnya. Tenaga kesehatan yang mengalami Covid-19 akibat kerja berhak mendapatkan kompensasi dalam bentuk; (1) Santunan Sementara Tidak Masuk Bekerja/STMB berupa kompensasi lama hari saat tenaga kerja dinyatakan dokter yang merawat belum dapat bekerja atau menjalani pengobatannya, (2) Santunan Cacat Sebagian Fungsi yaitu keadaan berkurang atau hilangnya sebagian fungsi anggota badan yang secara langsung atau tidak langsung mengakibatkan berkurang atau hilangnya kemampuan pekerja untuk menjalankan pekerjaannya. Santunan ini diberikan apabila terjadi penurunan kemampuan fungsi organ tubuh sebagai dampak dari Covid-19 akibat kerja, berdasarkan perhitungan persentase cacat penurunan fungsi organ tubuh tersebut, kemudian (3) Santunan Meninggal akibat Covid-19 akibat kerja.^{1-3,14}

Serial kasus ini memberikan gambaran risiko Covid-19 pada tenaga kesehatan ditinjau dari segi aspek perlindungan kesehatan dan keselamatan kerja serta perlindungan dalam aspek ketenagakerjaan. Selain memberikan perlindungan bagi pekerja, penegakkan diagnosis okupasi juga dapat menjadi rujukan umpan balik atau evaluasi terhadap tindakan pencegahan yang sudah dilakukan di tempat kerja. Adanya PAK di kalangan pekerja merupakan sinyal diperlukannya peningkatan perlindungan bagi pekerja.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada guru kami Dr. dr. Astrid Sulistomo, MPH, Sp.Ok. dan Dr. dr. Dewi Soemarmo, MS, Sp.Ok. atas review dan masukan yang sangat bermanfaat sehingga artikel ini dapat dipublikasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peraturan Presiden Nomor 7 Tahun 2019. hukumonline.com/pusatdata. Accessed November 3, 2020. <https://www.hukumonline.com/pusatdata/detail/lt5c6280db02a31/node/183/peraturan-presiden-nomor-7-tahun-2019>
2. KMK 56, 2016 - Google Search. Accessed November 3, 2020. <https://www.google.com/search?q=KMK+56%2C+2016&oq=KMK+56%2C+2016&aqs=chrome..69i57j9122j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
3. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2015 Tentang Penyelenggaraan Program Jaminan Kecelakaan Kerja dan Jaminan Kematian.
4. International Council of Nurses. Protecting nurses from COVID-19 a top priority: A survey of ICN's national nursing associations. https://www.icn.ch/system/files/documents/2020-09/Analysis_COVID-19%20survey%20feedback_14.09.2020.pdf
5. PERDOKI (Perhimpunan Spesialis Kedokteran Okupasi Indonesia). Accessed February 10, 2021. <https://www.perdoki.or.id/public/publikasilain>
6. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5): 2000062.
7. McAloon C, Collins Á, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
8. Soemarmo D, Sulistomo A. *Tujuh Langkah Diagnosis Okupasi Sebagai Penentuan Penyakit Akibat Kerja*. Edisi ke-2. Perhimpunan Spesialis Kedokteran Okupasi Indonesia; 2014.
9. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. Accessed November 9, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
10. Kambhampati AK, O'Halloran AC, Whitaker M, Magill SS, Chea N, Chai SJ, et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel – COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.

2020;69(43):1576-83.

11. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA, et al. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households – Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1631-4.
12. Canova V, Schläpfer HL, Piso RJ, et al. Transmission risk of SARS-CoV-2 to healthcare workers –observational results of a primary care hospital contact tracing. *Swiss Medical Weekly.* 2020;150(1718) :w20257.
13. Nienhaus A, Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4881.
14. Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2003. hukumonline.com/pusatdata. Accessed November 3, 2020. <https://www.hukumonline.com/pusatdata/detail/13146/undangundang-nomor-13-tahun-2003>.

Granulomatosis Wegener dengan *Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies* (ANCA) Negatif pada Laki-laki Usia 38 Tahun

Achmad Satya Negara, Harijono Kariosentono, Endra Yustin Elistasari

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang : Granulomatosis Wegener atau granulomatosis dengan poliangiitis adalah vaskulitis nekrotikan sistemik yang menyerang pembuluh darah berukuran kecil dan sedang. Penyakit ini sering berkaitan dengan *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA). Faktor pencetus terjadinya granulomatosis Wegener antara lain faktor lingkungan, infeksi, obat-obatan dan genetik. Manifestasi klinis granulomatosis Wegener dapat berupa gejala tidak spesifik seperti nyeri otot, artralgia, demam, anoreksia dan penurunan berat badan. Wujud kelainan kulit granulomatosis Wegener dapat berupa vaskulitis leukositoklastik, purpura, ulkus dan nodul subkutan. Granulomatosis Wegener juga dapat menyerang berbagai organ.

Kasus : Seorang laki-laki berusia 38 tahun datang dengan keluhan muncul bercak kemerahan dan kaku pada wajah, tangan dan kaki. Status dermatologi pada regio fasialis tampak adanya *saddle nose* dan pada ekstremitas superior dan inferior tampak purpura multipel diskret. Pada pemeriksaan ANCA pasien didapatkan hasil negatif. Pemeriksaan gambaran histopatologi pada lapisan epidermis menunjukkan proliferasi padat sel-sel limfosit, perivaskular infiltrat dan sedikit sel neutrofil. Pada lapisan dermis didapatkan granuloma-granuloma yang terdiri atas banyak histiosit epiteloid dan makrofag berbuih serta pembuluh darah yang rusak dengan infiltrasi neutrofil pada dinding serta ekstrasvasi eritrosit.

Diskusi : Granulomatosis Wegener merupakan penyakit autoimun langka berupa inflamasi granulomatosis pada saluran pernapasan atas dan bawah serta vaskulitis sistemik yang berhubungan dengan ANCA. Gejala yang timbul pada granulomatosis Wegener berupa gejala ringan, namun dapat berkembang progresif dengan gambaran klinis yang lebih berat. Hasil pemeriksaan ANCA negatif tidak dapat langsung menyingkirkan diagnosis granulomatosis Wegener. Terapi awal granulomatosis Wegener berupa *cyclophosphamide* dan *glucocorticoid* yang diberikan selama 3-6 bulan. Pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya purpura pada seluruh tubuh setelah pemberian terapi selama lima minggu.

Kata kunci : granulomatosis Wegener, ANCA, autoimun

Abstract

Background : Wegener's granulomatosis or granulomatosis with polyangiitis is a systemic necrotizing vasculitis, which affects small- and medium-sized blood vessels. This disease is often associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Etiology of Wegener's granulomatosis may originate from infectious, environmental, chemical, toxic or pharmacological triggers in people who are genetically predisposed to this autoimmune disease. The disease can present with nonspecific symptoms such as malaise, myalgia, arthralgia, anorexia, and weight loss. Skin manifestations of Wegener's granulomatosis includes leukocytoclastic vasculitis, purpura, ulcer and subcutaneous nodul. It also known can affect different organs.

Case: A 38-year-old man came with a chief complaint of erythematous patches and stiffness on his face, body, arms and legs. The dermatological status showed a saddle nose and discrete multiple purpura on the superior and inferior extremities. ANCA examination result was negative. Histopathological examination of the epidermal layer showed dense proliferation of lymphocyte cells, perivascular infiltrates and a few neutrophil cells. In the dermis layer, there were granulomas consisting of many epitheloid histiocytes and foamy macrophages also damaged blood vessels with neutrophil infiltration on the walls and erythrocyte extravasation.

Discussion: Wegener's granulomatosis is a rare autoimmune disease of localized granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tract and systemic vasculitis associated with ANCA. Symptoms that arise in Wegener's granulomatosis are often mild at first, but may progress to a more severe clinical features. A negative ANCA examination cannot immediately rule out the diagnosis. Initial therapy for Wegener's granulomatosis are cyclophosphamide and glucocorticoids for 3-6 months. Patient showed clinical improvement with the reduction of purpura throughout the body after five weeks treatment.

Keywords : Wegener's granulomatosis, ANCA, autoimmune

I. PENDAHULUAN

Granulomatosis Wegener atau granulomatosis dengan poliangiitis merupakan suatu kelainan vaskulitis nekrotikan sistemik yang menyerang pembuluh darah kecil dan sedang serta berkaitan dengan *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA).¹ Granulomatosis Wegener termasuk dalam penyakit vaskulitis autoimun yang paling banyak ditemukan pada rentang usia 64-75 tahun dan jarang ditemukan pada anak-anak dan dewasa muda.² Pada tahun 2014, insidensi granulomatosis Wegener diperkirakan sebesar 5-10 kasus per juta populasi di seluruh dunia, namun tidak terdapat perbedaan prevalensi berdasarkan jenis kelamin. Belum terdapat data pasti mengenai prevalensi granulomatosis Wegener di Indonesia.^{2,3}

Etiologi granulomatosis Wegener masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan berasal dari proses autoimun.⁴ Faktor pencetus granulomatosis Wegener antara lain faktor lingkungan, infeksi, obat-obatan dan predisposisi genetik. Faktor lingkungan pemicu granulomatosis Wegener adalah polusi, merokok, paparan terhadap substansi tertentu seperti air raksa atau silika. Granulomatosis Wegener juga diduga berhubungan dengan agen infeksi seperti bakteri, jamur atau virus pada hidung, telinga dan saluran pernapasan. Agen infeksi yang banyak menyebabkan granulomatosis Wegener adalah *Staphylococcus aureus*. Beberapa obat diketahui dapat menyebabkan vaskulitis yang berkaitan dengan ANCA yaitu antibiotik (*cefotaxime*, *minocycline*), anti-tiroid (*methimazole*, *propylthiouracil*), *allopurinol*, *cocaine*, *phenytoin* dan *clozapine*. Profil ANCA merupakan faktor patogenik dalam proses inflamasi yang mendasari vaskulitis nekrotikans. Hasil pemeriksaan ANCA bergantung pada onset dan luas penyakit granulomatosis Wegener.¹¹ Pada kasus ini, didapatkan hasil negatif pada hasil pemeriksaan ANCA pasien, hal ini mungkin disebabkan karena gejala klinis pasien terjadi pada onset awal dan bersifat relatif ringan. Pasien granulomatosis Wegener yang mengalami gejala saluran pernapasan atas atau bentuk ringan sekitar 40% umumnya memiliki ANCA negatif. Granulomatosis Wegener juga diperkirakan berhubungan dengan faktor genetik.³ Penelitian Sarsat dan Thieblemont (2018) melaporkan polimorfisme gen yang memberikan kode $\alpha 1$ -antitrypsin dan *proteinase* (PR) 3 pada pasien granulomatosis Wegener.⁵

Manifestasi klinis granulomatosis Wegener dapat berupa gejala tidak spesifik seperti nyeri otot, artralgia, demam, anoreksia dan penurunan berat badan.⁶ Kelainan ini juga dapat menyerang berbagai organ seperti saluran pernapasan, ginjal, mata dan sistem saraf pusat.⁷ Granulomatosis Wegener dapat dibedakan menjadi dua yaitu bentuk umum dan bentuk terbatas. Pada bentuk umum terdapat

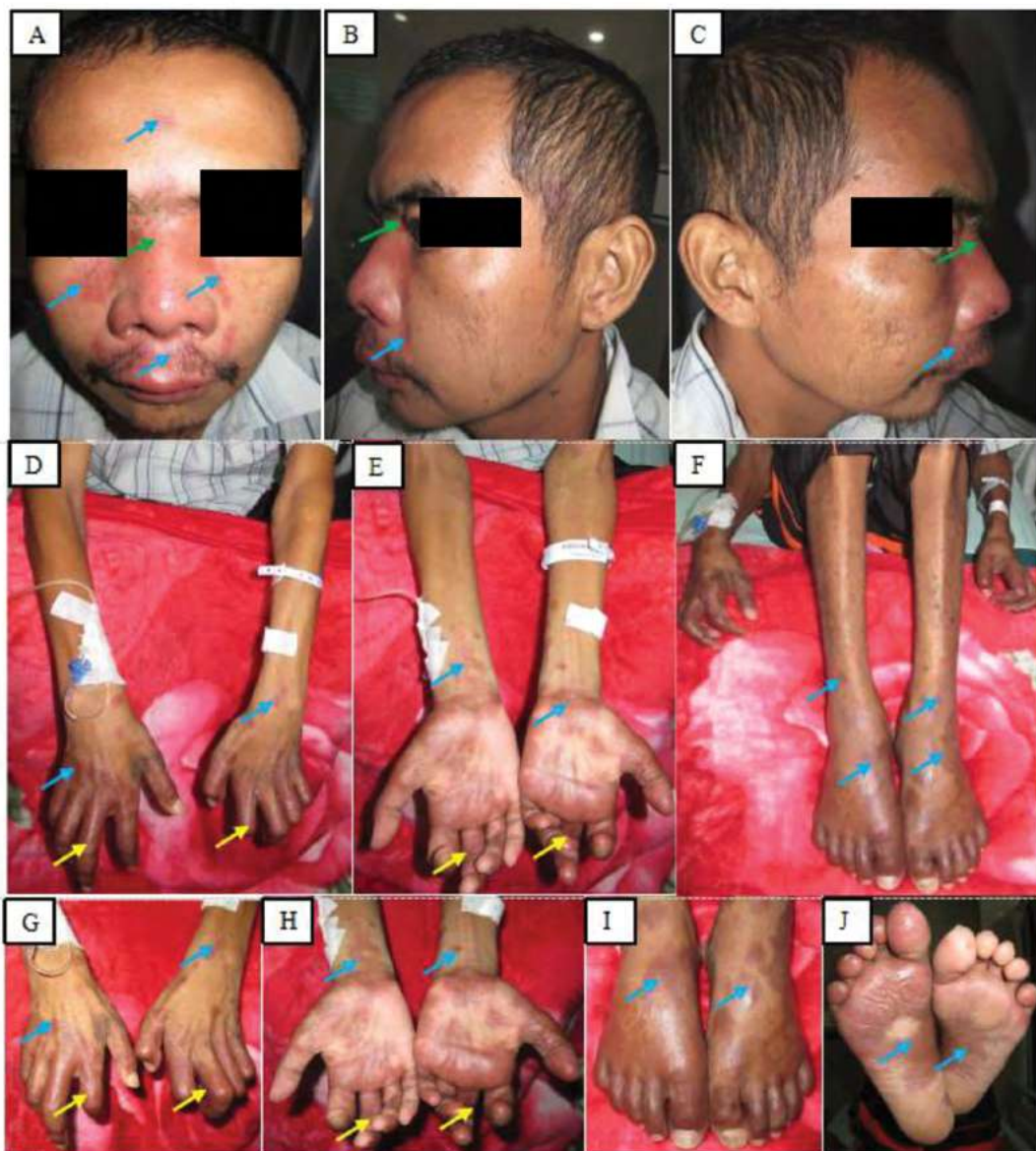
triad klasik yaitu vaskulitis, glomerulonefritis dan keterlibatan saluran napas, sementara pada bentuk terbatas tidak terdapat keterlibatan ginjal.² Gejala saluran pernapasan atas pada pasien granulomatosis Wegener dapat berupa peradangan pada hidung, hidung tersumbat, nyeri pada hidung, rinitis dan *saddle nose*.^{2,8} Ujud kelainan kulit dapat ditemukan pada 16-77% pasien granulomatosis Wegener berupa vaskulitis leukositoklastik, purpura, ulkus dan nodul subkutan.^{9,10} Kriteria American College of Rheumatology (ACR) tahun 1990 digunakan untuk menegakkan diagnosis granulomatosis Wegener meliputi (1) keterlibatan sinus seperti adanya sekret dari hidung, (2) terdapat nodul, infiltrasi atau kavitas dari pemeriksaan *rontgen* toraks, (3) hematuria dan (4) pada pemeriksaan histopatologi terdapat granuloma.^{2,8} Gambaran histopatologi lesi kulit granulomatosis Wegener dapat menunjukkan fokus granulomatosis, nekrosis, debu nuklear, sel plasma dan infiltrasi eosinofil.¹² Pasien pada kasus ini mengeluhkan munculnya bercak kemerahan disertai bengkak dan kekakuan pada wajah, tangan dan kaki. Pasien juga melaporkan adanya demam, hidung tersumbat, rinore dan nyeri sendi. Pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan untuk mendiagnosis granulomatosis Wegener antara lain pemeriksaan ANCA, biopsi histopatologi, dan pemeriksaan radiologi.²

Terapi granulomatosis Wegener terbagi menjadi dua fase, yaitu fase awal dan fase pemeliharaan.¹ Terapi awal granulomatosis Wegener berupa *cyclophosphamide* dan *glucocorticoid* selama 3-6 bulan dilanjutkan dengan fase pemeliharaan selama 12-24 bulan. Beberapa alternatif terapi meliputi *methotrexate*, *azathioprine* dan *mycophenolate mofetil*.^{6,13} Pada pasien ini diagnosis granulomatosis Wegener ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis berupa purpura multipel diskret dan *saddle nose* serta pada pemeriksaan histopatologi ditemukan gambaran granuloma. Terapi *corticosteroid* dan *immunosuppressant* yang diberikan pada pasien menghasilkan perbaikan klinis yang cukup bermakna setelah 5 minggu. Pasien granulomatosis Wegener berusia lanjut dengan insufisiensi renal mempunyai prognosis yang buruk.¹⁴ Berdasarkan uraian tersebut tujuan pelaporan kasus ini adalah untuk menegakkan diagnosis granulomatosis Wegener sehingga dapat dilakukan tata laksana yang tepat.

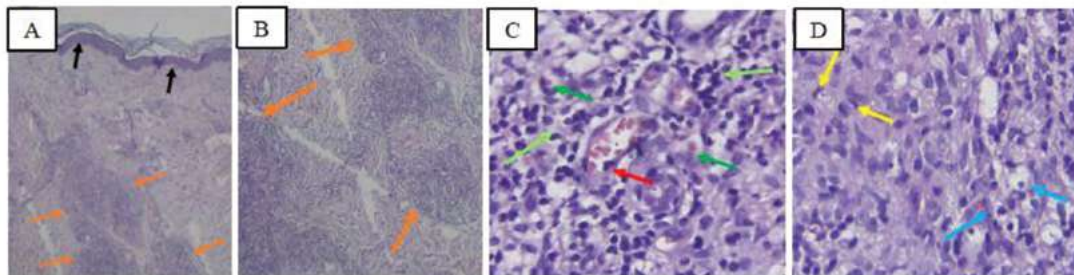
II. KASUS

Pasien laki-laki bernama Tn. F, berusia 38 tahun, berdomisili di Karanganyar, merupakan konsulan bagian penyakit dalam ke bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dengan keluhan muncul bercak kemerahan. Berdasarkan hasil autoanamnesis riwayat penyakit sekarang, pasien mengeluhkan munculnya bercak kemerahan serta pengelupasan pada wajah, tangan dan kaki sejak 3 bulan yang lalu. Dua bulan kemudian kemerahan kulit semakin meluas disertai bengkak serta kekakuan pada tangan dan kaki sehingga sulit untuk digerakkan. Tujuh hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh demam, hidung tersumbat, keluar cairan bening dari hidung, serta tangan dan kaki terasa nyeri jika digerakkan. Keluhan pasien dirasakan belum membaik setelah berobat ke puskesmas, kemudian pasien memeriksakan diri ke instalasi gawat darurat (IGD) RSDM Surakarta untuk pemeriksaan lebih lanjut. Hasil anamnesis riwayat penyakit terdahulu pasien tidak pernah mengalami sakit kulit serupa sebelumnya, tidak memiliki riwayat alergi dan atopi, tetapi memiliki riwayat diabetes melitus namun tidak rutin mengonsumsi obat. Tidak ada anggota keluarga yang mengalami sakit kulit serupa dengan pasien. Pasien memiliki kebiasaan merokok sebanyak 4 batang per hari selama lebih dari 10 tahun.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien kesadaran *compos mentis*, tinggi badan 165 cm, berat badan 60 kg, dan tanda vital pasien dalam batas normal. Status dermatologi regio fasialis tampak purpura multipel diskret dan pada hidung tampak *saddle nose*. Regio ekstremitas superior dan inferior tampak purpura multipel diskret dengan sklerodaktili pada tangan (**gambar 1**). Pada pemeriksaan fenomena Raynaud didapatkan hasil suhu tangan kembali ke normal lebih dari 20 menit, sedangkan pemeriksaan sensoris dengan kapas dan jarum pada kedua tangan didapatkan hipoestesia. Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, pasien kami diagnosis banding dengan granulomatosis Wegener, skleroderma sistemik dan kusta.



Gambar 1. Status lokalis. (A-C) Regio fasialis tampak purpura multipel diskret (panah biru) dan *saddle nose* (panah hijau), (D-J) Regio ekstremitas superior dan inferior tampak purpura multipel diskret (panah biru) dan pada kedua tangan didapatkan sklerodaktili (panah kuning).



Gambar 2. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). (A) Pada lapisan epidermis tampak pendataran *rete ridges* (panah hitam) dan pada lapisan dermis tampak granuloma (panah oranye) (HE, 4x). (B) Pada lapisan dermis tengah hingga bawah tampak granuloma multipel (panah oranye) (HE, 4x). (C-D) Pada lapisan dermis tampak infiltrasi neutrofil pada dinding pembuluh darah (panah merah), ekstrasvasi eritrosit (panah hijau tua), infiltrat sel radang perivaskuler dengan dominan limfosit (panah hijau muda), sel histiosit epiteloid (panah kuning) dan makrofag berbuih (panah biru) (HE, 40x).

Pada pasien dilakukan pemeriksaan penunjang *slit-skin smear* cuping telinga dan area lesi, dan hasilnya tidak didapatkan bakteri tahan asam. Pemeriksaan ANCA dan *antinuclear antibodies* (ANA) pada pasien menunjukkan hasil negatif. Pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) didapatkan *parenchymal kidney* pada kedua ginjal. Pemeriksaan biopsi histopatologi diambil dari jaringan kulit tangan dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). Pada pemeriksaan gambaran histopatologi lapisan epidermis tampak proliferasi padat sel-sel limfosit, perivaskular infiltrat dan sedikit sel neutrofil. Pada lapisan dermis didapatkan granuloma-granuloma yang terdiri atas banyak histiosit epiteloid dan makrofag berbuih serta pembuluh darah yang rusak dengan infiltrasi neutrofil pada dinding serta ekstrasvasi eritrosit (**gambar 2**). Pada pemeriksaan kultur sekret hidung pada pasien ditemukan adanya bakteri *S. aureus* dan pada pemeriksaan diaskopi pada regio fasialis dan ekstremitas superior dan inferior didapatkan hasil positif (*nonblanching*). Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan histopatologi, pasien kami diagnosis kerja dengan granulomatosis Wegener.

Pasien diberikan terapi dengan *topical corticosteroid mometasone furoate* 0,1% sehari dua kali pada area lesi kemerahan dan urea 10% pada area seluruh tubuh. Terapi dari bagian penyakit dalam antara lain infus NaCl 0,9% 20 tpm, *ampicillin* intravena 1 g tiap 6 jam, *methylprednisolone* intravena 62,5 mg tiap 12 jam, *paracetamol* 500 mg tiap 8 jam, KSR 600 mg tiap 8 jam, CaCO_3 tablet tiap 8 jam, *gabapentin* 300 mg tiap 8 jam, dan *azathioprine* 50 mg tiap 12 jam.

III. PEMBAHASAN

Granulomatosis Wegener merupakan salah satu penyakit autoimun langka berupa inflamasi granulomatosis pada saluran pernapasan atas dan bawah disertai vaskulitis sistemik.¹¹ Prevalensi keseluruhan granulomatosis Wegener di Eropa, Inggris dan Jepang berkisar antara 20-160 kasus per juta populasi dengan insidensi puncak ditemukan pada usia dekade keempat hingga keenam, dapat ditemukan pada berbagai jenis ras, dan tidak terdapat perbedaan prevalensi dari jenis kelamin pada granulomatosis Wegener.^{15,16,17} Pasien pada kasus ini berjenis kelamin laki-laki dengan usia 38 tahun.

Etiologi granulomatosis Wegener belum diketahui secara pasti namun diperkirakan bersifat idiopatik dan disebabkan oleh satu atau lebih antigen seperti infeksi atau paparan terhadap lingkungan terutama pada pasien dengan faktor predisposisi genetik.¹⁸ *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada penderita granulomatosis Wegener, di mana infeksi saluran pernapasan atas terjadi sebelum gejala awal granulomatosis Wegener.¹⁹ Invasi bakteri *S. aureus* pada saluran pernapasan menyebabkan proliferasi sel T dan sel B, sekresi imunoglobulin, serta pelepasan *cytokines*.²⁰ Pelepasan *cytokine interleukin* (IL)-1 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) menyebabkan pelepasan *proteinase* (PR)3 dan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi kerusakan oksidatif dan proteolitik pada sel endotel vaskular.¹⁹ *Staphylococcus aureus* juga melepaskan protein dengan urutan peptida yang meniru rantai gen PR3. Antibodi yang beredar pada rantai gen PR3 kemudian bereaksi silang dengan urutan anti-peptida PR3 sehingga berfungsi sebagai autoantibodi. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa ANCA yang mengikat dan mengaktifkan neutrofil akan menyebabkan pelepasan oksigen radikal, *cytokine* proinflamasi serta dapat membentuk kompleks imun. Hal ini akan membunuh sel endotel vaskular secara langsung sehingga terjadi vaskulitis.²⁰ Pasien pada kasus ini mengeluh hidung tersumbat dan keluar cairan dari hidung sekitar satu minggu sebelum pemeriksaan yang tidak kunjung membaik serta pada pemeriksaan kultur sekret hidung didapatkan adanya bakteri *S. aureus*.

Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan perubahan respons imun yang terjadi pada penyakit

granulomatosis Wegener. Kandungan dalam asap rokok memengaruhi respons imun berupa terganggunya fungsi sel T dan peningkatan limfosit sitotoksik *cluster of differentiation* (CD) 8+ sehingga terjadi efek imunosupresi.²¹ Nikotin merupakan salah satu komponen utama asap rokok dengan efek langsung pada epitel hidung, sel endotelial dan keratinosit yang mengganggu fungsi sel T dan *Fas/Fas ligand* pada limfosit.^{22,23} *Carbon monoxide* dapat menghambat apoptosis sel otot polos vaskular, trombosis dan mekanisme terjadinya vaskulitis.²⁴ Pasien pada kasus ini diketahui memiliki kebiasaan merokok 4 batang per hari selama lebih dari 10 tahun.

Manifestasi kulit granulomatosis Wegener dapat berupa purpura, nodul, papul, ulserasi dan nodul subkutaneus yang menyerupai eritema nodosum profunda.^{10,17} Pada beberapa pasien didapatkan lesi mukosa oral dan hipertrofi gusi "*raspberry*".¹⁷ Pada kasus ini didapatkan bercak kemerahan disertai pengelupasan pada beberapa area kulit. Ujung kelainan kulit regio fasialis tampak purpura multipel diskret dan pada hidung tampak *saddle nose* serta regio ekstremitas superior dan inferior pasien juga tampak adanya purpura multipel diskret. *Saddle nose* merupakan deformitas yang terjadi akibat edema berulang dan kerusakan kartilago hidung akibat fibroblas pada pasien granulomatosis Wegener.^{23,25} Kesel dkk. (2012) melaporkan bahwa fibroblas melepaskan *cytokine* proinflamasi seperti IL-6 dan IL-8 serta *matrix metalloproteinase* (MMP)-1, MMP-3, MMP-13 yang menyebabkan terjadinya kerusakan kartilago hidung pasien granulomatosis Wegener.²⁵

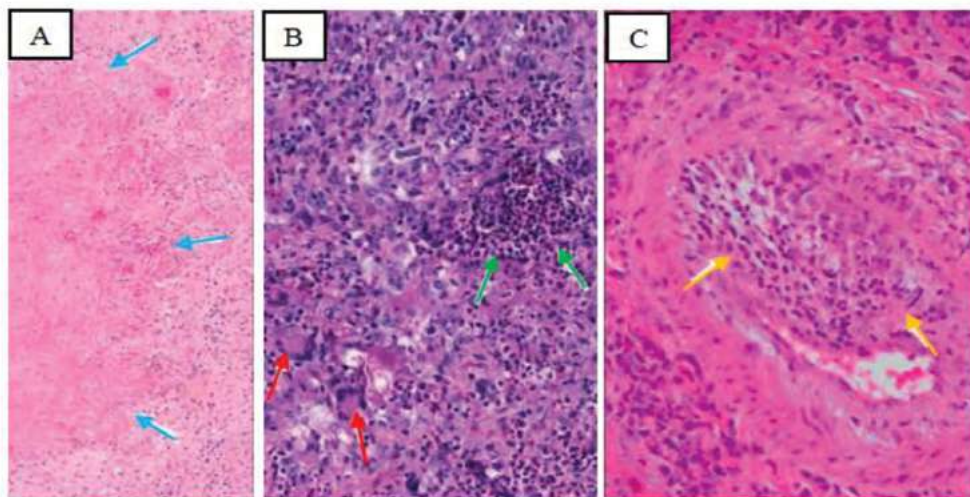
Gejala yang timbul pada granulomatosis Wegener awalnya berupa gejala ringan nonspesifik seperti pilek berulang disertai sekret, nyeri otot, artralgia, anoreksia, nyeri otot dan penurunan berat badan yang dapat berkembang progresif dengan gambaran klinis yang lebih berat.^{2,24} Morillo dkk. (2012) melaporkan gejala klinis yang paling banyak ditemukan pada penderita granulomatosis Wegener adalah keterlibatan saluran pernapasan atas serta gejala pada telinga, hidung dan tenggorokan (THT) seperti sinusitis, rinore maupun perforasi septum nasal.²⁶ Infeksi berulang pada hidung, sinus dan duktus nasoklarimal sering ditemukan dan berperan dalam hilangnya fungsi sawar pada hidung, stenosis duktus serta defisiensi imun.²⁴ Gejala pada paru-paru meliputi batuk, sesak napas, nyeri dada dan muntah darah. Perdarahan alveolus merupakan salah satu manifestasi klinis yang parah dan dapat menyebabkan gagal napas pada penderita granulomatosis Wegener.¹⁴ Manifestasi khas granulomatosis Wegener pada ginjal yaitu glomerulonefritis nekrotikans segmental fokal yang kadang disertai adanya mikrohematuria dan proteinuria.^{1,14} Keterlibatan mata juga ditemukan pada 14-60% kasus granulomatosis Wegener antara lain episkleritis nodular nekrotikans, skleritis, ulserasi kornea dan vaskulitis retina.¹ Manifestasi sistemik granulomatosis Wegener juga dapat ditemukan pada jantung berupa perikarditis, efusi perikardia, kardiomiopati, penyakit jantung iskemik dan gagal jantung. Manifestasi granulomatosis Wegener lainnya pada sistem saraf seperti mononeuritis dan neuropati serta saluran pencernaan jarang ditemukan.^{1,3} Pasien pada kasus ini juga mengeluh demam, hidung tersumbat, keluar cairan bening dari telinga, arthralgia, serta pada pemeriksaan USG ginjal didapatkan *parenchymal kidney disease* bilateral yang mengarah pada keterlibatan sistemik granulomatosis Wegener pada ginjal.

Diagnosis banding pada kasus ini adalah skleroderma sistemik dan kusta. Skleroderma sistemik merupakan penyakit jaringan ikat kronis yang ditandai dengan mikroangiopati, inflamasi, serta fibrosis pada kulit dan organ internal.²⁷ Etiologi skleroderma sistemik belum diketahui namun diperkirakan terjadi akibat faktor genetik dan lingkungan seperti agen infeksi *cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* serta *parvovirus B19*.²⁸ Kriteria diagnosis skleroderma sistemik berdasarkan American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism meliputi adanya penebalan kulit kedua tangan dan jari, lesi ujung jari, sklerodaktili, telangiectasia, fenomena Raynaud, hipertensi arteri pulmonal, kelainan kapiler kuku serta pemeriksaan antibodi ANA antisentromer, antitopoisomerase I dan anti-RNA *polimerase* III. Kriteria American College of Rheumatology harus terpenuhi dengan jumlah skor ≥ 9 untuk penegakkan diagnosis skleroderma sistemik.^{28,29} Fenomena Raynaud merupakan fenomena vasospastik yang dapat disebabkan oleh dingin atau stres dan biasa terjadi pada jari tangan, kaki serta jarang pada hidung, telinga atau puting payudara.³⁰ Pemeriksaan stimulasi dingin dapat digunakan untuk memicu gejala fenomena Raynaud yaitu dengan memasukkan tangan ke dalam air es selama beberapa menit dan menghitung waktu yang diperlukan suhu tangan kembali normal.³⁰ Pemeriksaan fenomena Raynaud pasien didapatkan hasil positif, di mana suhu tangan kembali ke suhu normal setelah lebih dari 20 menit. Kulit sklerosis merupakan manifestasi kulit pada skleroderma sistemik yang diawali dengan *nonpitting* edema pada jari-jari tangan, kemudian terjadi penebalan dan menyebabkan sklerodaktili.³¹ Pasien pada kasus ini mengeluhkan adanya kekakuan pada tangan dan kaki. Pemeriksaan ANA pada pasien ini didapatkan hasil negatif. Penilaian skor menurut kriteria American College of Rheumatology pada pasien ini adalah 7 sehingga diagnosis skleroderma sistemik dapat disingkirkan.

Kusta merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, yang terutama menyerang makrofag dalam jaringan kulit dan sel *Schwann* saraf perifer.³² Berdasarkan 8th report of the WHO Expert Committee, diagnosis kusta perlu dipertimbangkan apabila terdapat manifestasi kulit kemerahan, penurunan sensasi pada bercak dan rasa kesemutan serta nodul pada wajah atau daun telinga.³³ Klasifikasi Ridley-Jopling berdasarkan gambaran klinis, histopatologis, bakteriologis dan imunopatologis membagi kusta menjadi 5 spektrum klinis yaitu *true tuberculoid* (TT), *borderline tuberculoid* (BT), *midborderline* (BB), *borderline lepromatous* (BL) dan *lepromatous leprosy* (LL).³⁴ Kusta tipe LL mempunyai gambaran klinis berupa bercak kemerahan atau kecoklatan, hipopigmentasi berbatas tegas,

multipel dan simetris.^{35,36} Gambaran klinis tipe LL lain yang dapat ditemukan adalah keterlibatan mukosa hidung yang mengarah terhadap destruksi septum dan deformitas tulang hidung yang disebut *saddle nose*.³³ Pada kasus ini terdapat bercak kemerahan pada wajah disertai kekakuan pada tangan dan kaki serta ditemukan adanya *saddle nose*. Pada pemeriksaan sensoris didapatkan adanya hipoestesi pada kedua tangan namun pada pemeriksaan *slit-skin smear* BTA tidak didapatkan bakteri tahan asam, sehingga diagnosis banding kusta dapat disingkirkan.

Penegakkan diagnosis granulomatosis Wegener dapat menggunakan beberapa pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan biopsi histopatologi, pemeriksaan ANCA terhadap *proteinase 3* (PR3) dan *myeloperoxidase* (MPO) serta pemeriksaan radiologi.³⁷ Gambaran histopatologi granulomatosis Wegener bervariasi dan tidak spesifik. Beberapa gambaran tersebut antara lain gambaran inflamasi akut dan kronis, fokus granuloma, deposisi *collagen*, nekrosis, sel plasma dan infiltrat eosinofil, limfosit serta histiosit yang membentuk reaksi granulomatosa dengan sel raksasa multinuklear (**gambar 3**).^{5,6,12} Pasien pada kasus ini menunjukkan gambaran histopatologi sesuai dengan teori, di mana lapisan epidermis tampak proliferasi padat sel-sel limfosit, perivaskular infiltrat dan sedikit sel neutrofil. Lapisan dermis menunjukkan granuloma-granuloma yang terdiri atas banyak histiosit epiteloid dan makrofag berbuih serta pembuluh darah yang rusak dengan infiltrasi neutrofil pada dinding serta ekstrasvasi eritrosit.



Gambar 3. Pemeriksaan histopatologi granulomatosis Wegener. (A) Lapisan epidermis menunjukkan gambaran nekrosis (panah biru) (HE, 4x), (B) Lapisan dermis tampak proses inflamasi dengan mikroabses (panah hijau) dan sel raksasa multinuklear di dalam granuloma dengan batas tidak tegas (panah merah) (HE, 40x), (C) vaskulitis arteriolar dengan infiltrasi limfosit, sel plasma dan histiosit (panah kuning) (HE, 40x).⁶

Pemeriksaan ANCA merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan untuk menegakkan diagnosis granulomatosis Wegener.³⁸ *Antineutrophil cytoplasmic antibodies* merupakan antibodi yang dapat mengenali antigen pada granula azurofilik dalam sitoplasma neutrofil.³⁹ Dua target utama pemeriksaan ANCA adalah PR3 dan MPO dimana PR3 dapat ditemukan pada permukaan neutrofil sementara MPO tidak ditemukan.⁵ Pasien granulomatosis Wegener umumnya berhubungan dengan PR3-ANCA, di mana diperkirakan 82-94% menunjukkan hasil positif, namun demikian sensitivitas pemeriksaan ANCA terbatas serta tergantung pada perluasan aktivitas penyakit.^{38,39} Hasil pemeriksaan ANCA negatif ditemukan pada 10-20% kasus dan pada 40% pasien dengan granulomatosis Wegener ringan sehingga hasil negatif tidak dapat langsung menyingkirkan diagnosis granulomatosis Wegener.^{2,12,39} Hasil negatif dapat disebabkan oleh dua kemungkinan, yaitu apabila titer belum mencukupi atau kasus granulomatosis Wegener terjadi pada onset awal.² Kim dkk. (2013) melaporkan kasus granulomatosis Wegener dengan hasil pemeriksaan ANCA negatif.¹¹ Hal ini serupa dengan pasien pada kasus ini di mana pemeriksaan ANCA dan *antinuclear antibodies* (ANA) menunjukkan hasil negatif. Hasil ANCA negatif pada pasien ini mungkin disebabkan karena gejala klinis pasien terjadi pada onset awal dan bersifat relatif ringan.

Pemeriksaan radiologi dapat digunakan untuk melihat keterlibatan penyakit pada berbagai organ. Keterlibatan ginjal ditemukan pada

sekitar 80-90% pasien granulomatosis Wegener.⁶ Granulomatosis Wegener dapat menyebabkan glomerulonefritis nekrotikans segmental yang tidak terlihat dengan menggunakan pemeriksaan radiologi namun dapat bermanifestasi klinis pada proteinuria, mikrohematuria, dan hipertensi.⁴⁰ Leung dkk. (2004) melaporkan manifestasi granulomatosis Wegener yang langka berupa massa multipel pada kedua ginjal.⁴¹ Proteinuria maupun hematuria tidak ditemukan pada kasus ini. Pemeriksaan USG pada pasien kasus ini menunjukkan adanya *parenchymal kidney disease* pada kedua ginjal yang menandakan adanya kelainan pada ginjal pasien namun tidak spesifik dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut.

Terapi granulomatosis Wegener terdiri atas 2 fase yaitu fase awal selama 3-6 bulan untuk mencapai remisi dan fase pemeliharaan selama 12-24 bulan untuk mencegah terjadinya kekambuhan.⁷ Terapi standar baku emas untuk granulomatosis Wegener adalah kombinasi *corticosteroid* dan *immunosuppressant*, namun dapat juga diberikan salah satunya.² Pemberian *cyclophosphamide* dan *corticosteroid* merupakan terapi yang efektif untuk granulomatosis Wegener aktif.²⁵ Dosis *corticosteroid* oral awal yang direkomendasikan sebesar 1 mg/kg/hari dan pada kasus yang lebih berat dapat diberikan injeksi *methylprednisolone* dengan dosis 15 mg/kg/hari selama 3 hari pertama sebelum pemberian per oral.¹ Pemberian *cyclophosphamide* dengan dosis 2 mg/kg/hari sebagai terapi granulomatosis Wegener dapat disesuaikan dengan respons terapi.¹⁴ Terapi *cyclophosphamide* dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti infeksi pneumonia *Pneumocystic jiroveci*, sistitis, mielodisplasia, infertilitas dan efek teratogenik.⁴² Terapi fase pemeliharaan granulomatosis Wegener mengombinasikan *corticosteroid* oral dengan *azathioprine* atau *methotrexate*.¹ Pemberian *azathioprine* dengan dosis awal 2-3 mg/kg/hari disesuaikan dengan respons terapi pasien dapat dinaikkan hingga 25 mg per minggu. Efek samping *azathioprine* meliputi mielosupresi dan hepatotoksitas yang berhubungan dengan mutasi *thiopurine methyltransferase*.^{14,43} Efek samping *azathioprine* pada pemberian jangka panjang relatif lebih ringan dibandingkan *cyclophosphamide*. *Methotrexate* diberikan dengan dosis mingguan sebesar 0,3 mg/kg namun efek samping seperti toksisitas hepar, pneumonia, hipersensitivitas dan hipoplasia medular sementara dapat terjadi pada pemberian *methotrexate*. Pagnoux dkk. (2008) melaporkan bahwa pemberian *azathioprine* dan *methotrexate* selama 12 minggu memiliki efektivitas yang serupa sebagai terapi fase pemeliharaan pasien granulomatosis Wegener.⁴⁴ Pemberian *immunoglobulin* intravena dengan dosis 2 g/kg setiap bulan direkomendasikan untuk pasien granulomatosis Wegener yang mengalami kekambuhan dan menderita insufisiensi renal.¹⁵ Efek samping terapi granulomatosis Wegener meliputi peningkatan risiko keganasan, terjadinya kegagalan organ, infeksi, osteoporosis, penyakit kardiovaskular dan gastritis. Kejadian infeksi pada dua bulan pertama terapi granulomatosis Wegener cukup sering ditemukan, seperti infeksi jamur yang dapat diatasi dengan pemberian *nystatin*. Pemberian antagonis reseptor histamin-2 dan *proton pump inhibitor* dapat diberikan untuk mencegah terjadinya gastritis yang disebabkan oleh penggunaan *steroid* dosis tinggi. Vitamin D, kalsium dan *bisphosphonate* dapat diberikan untuk mencegah osteoporosis.^{13,45} Pasien pada kasus ini mendapatkan terapi dari departemen penyakit dalam berupa infus NaCl 0,9% 20 tpm, *ampicillin* intravena 1 g tiap 6 jam, *methylprednisolone* intravena 62,5 mg tiap 12 jam, *paracetamol* 500 mg tiap 8 jam, KSR 600 mg tiap 8 jam, CaCO_3 tablet tiap 8 jam, *gabapentin* 300 mg tiap 8 jam, *azathioprine* 50 mg tiap 12 jam. Pasien juga mendapatkan *mometasone* 0,1% topikal sehari dua kali pada area lesi kemerahan dan urea 10% pada area seluruh tubuh. Pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya purpura pada seluruh tubuh pada lima minggu pertama setelah mendapatkan terapi (**gambar 4**).



Gambar 4. Status lokalis. (A) Pada regio fasialis tampak *saddle nose* dan purpura multipel diskret. (B-D) Pada regio ekstremitas superior dan inferior tampak purpura multipel diskret, (E-H) 5 minggu setelah pemberian terapi didapatkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya purpura multipel diskret.

Granulomatosis Wegener merupakan penyakit yang memiliki prognosis buruk apabila tidak mendapatkan terapi.¹ Prognosis granulomatosis Wegener berhubungan dengan beberapa faktor seperti usia lanjut dan komplikasi organ sehingga memiliki tingkat mortalitas sebesar 90% pada dua tahun pertama.^{14,18} Penyebab utama mortalitas pada pasien granulomatosis Wegener adalah infeksi (32%) dan gagal ginjal (18%). Kekambuhan sering terjadi pada pasien granulomatosis Wegener, di mana diperkirakan 25% pasien mengalami kekambuhan dalam waktu 2 tahun dan lebih dari 50% pasien dalam 5 tahun.¹ Pada kasus ini kami melakukan *follow-up* selama lima minggu setelah pemberian terapi awal dan kontrol setiap satu bulan.

RINGKASAN

Seorang pria berusia 38 tahun, konsulan dari bagian penyakit dalam datang ke poliklinik ilmu kesehatan kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan keluhan muncul bercak kemerahan dan kaku pada wajah, tangan dan kaki. Dari hasil autoanamnesis, pemeriksaan laboratorium, histopatologi dan radiologi pasien didiagnosis dengan granulomatosis Wegener. Pemeriksaan ANCA pasien ini didapatkan hasil negatif. Hasil negatif pasien ini mungkin disebabkan karena gejala klinis pasien terjadi pada onset awal dan bersifat ringan. Pasien pada kasus ini mendapatkan terapi dari departemen penyakit dalam berupa infus NaCl 0,9% 20 tpm, *ampicillin* intravena 1 gr tiap 6 jam, *methylprednisolone* intravena 62,5 mg tiap 12 jam, *paracetamol* 500 mg tiap 8 jam, KSR 600 mg tiap 8 jam, CaCO_3 tablet tiap 8 jam, *gabapentin* 300 mg tiap 8 jam, *azathioprine* 50 mg tiap 12 jam. Pasien juga mendapatkan *mometasone* 0,1% topikal sehari dua kali pada area lesi kemerahan dan urea 10% pada area seluruh tubuh. Lima minggu setelah pemberian terapi pasien menunjukkan perbaikan yang ditandai dengan lesi kulit yang semakin berkurang serta bercak kemerahan menghilang. Terapi fase awal granulomatosis Wegener adalah kombinasi *corticosteroid* dan *cyclophosphamide*, namun dapat juga diberikan salah satunya. Terapi fase pemeliharaan berupa *corticosteroid* dan *azathioprine* atau *methotrexate*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Comarmond C and Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-5.
2. Sudibyo TKAP, Mulya DP, Budiono E, Satiti S, Rosalia LP. Meningoensefalitis pada Wegener's granulomatosis dengan ANCA negatif: laporan kasus. *JPDI* 2019;6(3):150-5.
3. Lutalo PMK dan D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014;48(1):94-8.
4. Moosig F, Lamprecht P, Gross WL. Wegener's granulomatosis: the current view. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2008;35(1):19-21.
5. Sarsat VW and Thieblemont N. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): a proteinase-3 driven disease? *Joint Bone Spine.* 2018;85(2):185-9.
6. Guevara DL, Cerda F, Carreno MA, Piottante A, Bitar P. Update in the study of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Rev Chil Radiol.* 2019;25(1):26-34.
7. Jokar M and Mirfeizi Z. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): An analysis of 59 patients. *Rheum Resc.* 2017;2(4):115-8.
8. Mota A, Lotfi AS, Jamshidi AR, Najavand S. Alpha 1-antitrypsin activity is markedly decreased in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* 2014;34(4):553-8.
9. Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis : a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol.* 2007;34(1):739-47.
10. Lima AM, Rocha SP, Ferraz FHRP, Torraca PFS, Santiago CMR. Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's granulomatosis - case report. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):101-3.
11. Kim SH, Park J, Bae JH, Cho MS, Park KD, Jeong JH. ANCA-negative Wegener's granulomatosis with multiple lower cranial nerve palsies. *J Korean Med Sci.* 2013;28(11):1690-6.
12. Isa H, Lightman S, Luthert PJ, Rose GE, Verity DH, Taylor SRJ. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophtalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(7):684-9.
13. Graves N. Wegener granulomatosis. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2006;19(4):342-4.
14. Guillevin L dan Mahr A. Wegener's granulomatosis. *Orphan Ency.* 2004;3(1):1-5.
15. Panupattanapong S, Stwalley DL, White AJ, Olsen MA, French AR, Hartman ME. Epidemiology and outcomes of granulomatosis with polyangiitis (GPA) in pediatric and working-age adults populations in the United States: analysis of

- a large national claims database. *Arthr Rheum*. 2018;70(12):2067-76.
16. Kubaisi B, Samra KA, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): an updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):61-9.
 17. Pagnoux C. Granulomatosis with polyangiitis. Dalam: Sinico RA, Guillemin L, penyunting. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis*. Edisi ke-1. Switzerland : Springer;2020. pp.97-120.
 18. Popa ER dan Tervaert JWC. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Int Med*. 2003;42(9):771-80.
 19. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Tervaert JWC. *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res*. 2002;4(2):77-9.
 20. Carnevale C, Tagle DA, Echegaray PS, Til-Perez G, Barberan MT. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective analysis of 19 patients and review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(2):165-71.
 21. Mohammad AJ dan Segelmark M. Association of cigarette smoking with organ damage in primary systemic vasculitis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):51-6.
 22. Haubitz M, Woywodt A, Groot K, Haller H, Goebel U. Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1500-2.
 23. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;5(5):429-44.
 24. Ito O, Yano T, Ito M. Can a saddle nose deformity of granulomatosis with polyangiitis be repaired? *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(6):1463-4.
 25. Kesel N, Kohler D, Herich L, Laudien M, Ulrich KH, Jungel A, dkk. Cartilage destruction in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) is mediated by human fibroblasts after transplantation into immunodeficient mice. *Am J Pathol*. 2012;180(5):2144-55.
 26. Morillo MM, Grados D, Hans DN, Mateo L, Holgado S, Olive A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): description of 15 cases. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):15-9.
 27. Viswanath V, Phiske MM, Gopalani VV. Systemic sclerosis: current concepts in pathogenesis and therapeutic aspects of dermatological manifestations. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):255-68.
 28. Franco KR, Diaz AJM, Restrepo JDH, Melendez GL. Systemic scleroderma: an approach from plastic surgery. *Rev Fac Med*. 2018;66(2):237-45.
 29. Hughes M. Early diagnosis and management of systemic sclerosis. *Prescriber*. 2018;29(7):27-33.
 30. Hazrina S dan Mustofa S. Fenomena Raynaud dan pekerja dengan paparan getaran mekanik. *J Agromedicine*. 2018;5(1):489-93.
 31. Krieg T dan Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(3):14-8
 32. Degang Y, Nakamura K, Akama T, Ishido Y, Luo Y, Ishii N, dkk. Leprosy as a model of immunity. *Future Microbiol*. 2014;9(1): 43-54.
 33. Kumar B, Uprety S, Dogra S. Clinical diagnosis of leprosy. Dalam: Scollard DM, Gillis TP, penyunting. *International Textbook of Leprosy*. Edisi ke-1. USA: American Leprosy Mission; 2017. pp.1-24.
 34. Junior IAR, Gresta LT, Noviello MM, Cartelle CT, Lyon S, Arantes RME. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2016;45(1):118-22.
 35. Lastoria JC. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-18.

36. Salgado CG, de Brito AC, Salgado UI, Spencer JC. Leprosy. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. United States: McGraw-Hill; 2019. pp.2892-919.
37. Muller K dan Lin JH. Orbital granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): clinical and pathologic findings. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1110-4.
38. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of externa nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2002;112(4):731-7.
39. Kashiwagi T, Hayama N, Fujita E, Hara K, Mii A, Masuda Y, dkk. A case of double ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *CEN Case Rep*. 2012;1:104-11.
40. Sichani MM, Hadi M, Talebi A, Khalighinejad P. Renal solid mass as a rare presentation of Wegener's granulomatosis: a case report. *Urol Case Rep*. 2012;79(3):1-3.
41. Leung N, Ytterberg SR, Blute ML, Lager DJ, Specks U, Fervenza FC. Wegener's granulomatosis presenting as multiple bilateral renal masses. *Nephrol Dial Trans*. 2004;19(1):984-7.
42. Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):31-4.
43. Keller ER, Schmitt WH, Gross WL. Azathioprine toxicity mimicking a relapse of Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2001;40(7):831-2.
44. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(1):2790-803.
45. Geetha D, Kallenberg C, Stone JH, Salama AD, Appel GB, Duna G, Brunetta P, Jayne D. Current therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: the role of rituximab. *J Nephrol*. 2015;28(2):17-27.

Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Hipertensi pada Remaja di Indonesia

Nina Widyasari

Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga Surabaya

Abstrak

Prevalensi penyakit tidak menular (PTM) semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang menjadi masalah serius dan termasuk dalam sepuluh penyakit kronis dengan angka kejadian tertinggi di Amerika. Umumnya hipertensi terjadi pada orang dengan usia lanjut, namun data menunjukkan bahwa hipertensi juga dapat muncul sejak remaja. Sayangnya, remaja pada umumnya tidak menyadari bahwa mereka menderita hipertensi, sehingga berpeluang menjadi masalah serius di kemudian hari serta dapat berlanjut hingga usia dewasa dan berdampak pada peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas. Tujuan dari kajian literatur ini adalah menganalisis berbagai faktor yang memengaruhi kejadian hipertensi pada remaja di Indonesia. Artikel-artikel yang diperoleh melalui mesin pencari merupakan artikel penelitian *cross-sectional* dengan responden berusia antara 11-19 tahun dan area penelitian di Indonesia. Kriteria inklusi artikel yang dipilih adalah subjek remaja dengan hipertensi atau ancaman hipertensi. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian hipertensi pada remaja di Indonesia, antara lain kualitas tidur, indeks massa tubuh terhadap usia (IMT/U), pola asupan gizi, merokok, aktivitas fisik, serta riwayat hipertensi dalam keluarga. Remaja dengan kualitas tidur buruk memiliki risiko hipertensi 4,1 kali lebih besar, IMT/U yang tinggi memiliki risiko hipertensi sebesar 4,85 kali, merokok memiliki potensi hipertensi di masa yang akan datang, sementara remaja dengan riwayat hipertensi dalam keluarga memiliki risiko hipertensi sebesar 3,9 kali. IMT/U merupakan faktor dominan terhadap risiko hipertensi pada remaja. Deteksi dini hipertensi pada remaja perlu diperhatikan guna mencegah risiko penyakit kardiovaskular yang tidak diinginkan.

Kata kunci: *risiko hipertensi, remaja, Indonesia*

PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit akibat gaya hidup yang tidak sehat di Indonesia semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Transisi epidemiologi telah terjadi, salah satunya berupa perubahan pola penyakit dan kematian. Jika pada mulanya penyakit didominasi oleh infeksi, kini terjadi pergeseran menjadi penyakit tidak menular (PTM).¹ Salah satu PTM yang menjadi masalah serius adalah hipertensi. Penyakit ini lebih sering disebut sebagai *the silent killer* karena seringkali muncul tanpa disertai tanda atau gejala. Sebelumnya hipertensi lebih banyak terjadi pada orang dengan usia lanjut, akan tetapi berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa hipertensi dapat muncul sejak usia remaja dan prevalensinya meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Banyak orang yang belum menyadari bahwa hipertensi yang terjadi pada masa remaja dapat terus berlanjut hingga usia dewasa dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas.² Angka morbiditas pada penyakit tidak menular juga semakin tinggi. Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang memberikan kontribusi terhadap setidaknya 45% kematian akibat penyakit jantung, dan 51% kematian akibat *stroke*.³ Menurut profil kesehatan Indonesia tahun 2017, prevalensi hipertensi akan semakin meningkat seiring dengan pertambahan umur. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Essouma, et al. (2015) bahwa remaja dengan tekanan darah tinggi memiliki risiko tinggi hipertensi saat dewasa.⁴

Berdasarkan Riskesdas tahun 2013, prevalensi hipertensi nasional adalah sebesar 25,8%. Berdasarkan data tersebut dari 25,8% orang

yang mengalami hipertensi hanya 1/3 yang terdiagnosis, sementara 2/3 lainnya tidak terdiagnosis. Pada tahun 2018 prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun adalah sebesar 34,1% (Riskesmas 2018). Sayangnya, sebagian besar penderita hipertensi tidak menyadarinya.⁵

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa klasifikasi tekanan darah pada usia remaja berbeda dengan tekanan darah pada usia dewasa karena tekanan darah meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Klasifikasi tekanan darah pada remaja didasarkan pada kurva persentil, di mana remaja diklasifikasikan mengalami hipertensi apabila ditemukan tekanan darah sebesar 130-139/80-89 mmHg atau >95 persentil ditambah 11 mmHg.^{6,7} Hipertensi yang paling sering terjadi adalah hipertensi yang muncul tanpa gejala.

Hipertensi pada usia remaja termasuk dalam sepuluh penyakit kronis tertinggi di Amerika. Publikasi terbaru dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) menunjukkan bahwa 1 dari 10 anak usia 8-17 tahun mengalami prehipertensi dan hipertensi.⁸ Berdasarkan data *The Brazilian Study of Cardiovascular Risks in Adolescents* (ERICA), prevalensi hipertensi pada remaja usia 12-17 tahun sebesar 9,6%.⁹ Kejadian hipertensi pada remaja juga ditemukan di Indonesia. Berdasarkan pedoman JNC VII 2003 dalam laporan Riskesmas tahun 2013 didapatkan prevalensi hipertensi terbatas pada usia 15-17 tahun secara nasional sebesar 5,3% (laki-laki 6,0% dan perempuan 4,7%).⁵ Berdasarkan penelitian di Jakarta pada populasi siswa SMA diperoleh 15,5% remaja mengalami hipertensi.¹⁰ Begitu pula berdasarkan penelitian di Depok yang dilakukan pada siswa SMA diperoleh 42,4% remaja mengalami hipertensi.¹¹ Secara global, penyakit kardiovaskular menjadi penyebab dari sekitar 17 juta kematian per tahun. Hampir sepertiga dari total jumlah tersebut, komplikasi hipertensi terhitung 9,4 juta kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Menurut laporan Dinas Kesehatan Surabaya pada tahun 2017, tren penyakit tidak menular peringkat pertama di kota Surabaya adalah hipertensi, dengan jumlah kasus yang meningkat tajam dari tahun 2015-2016 (23.263 menjadi 72.754 orang).

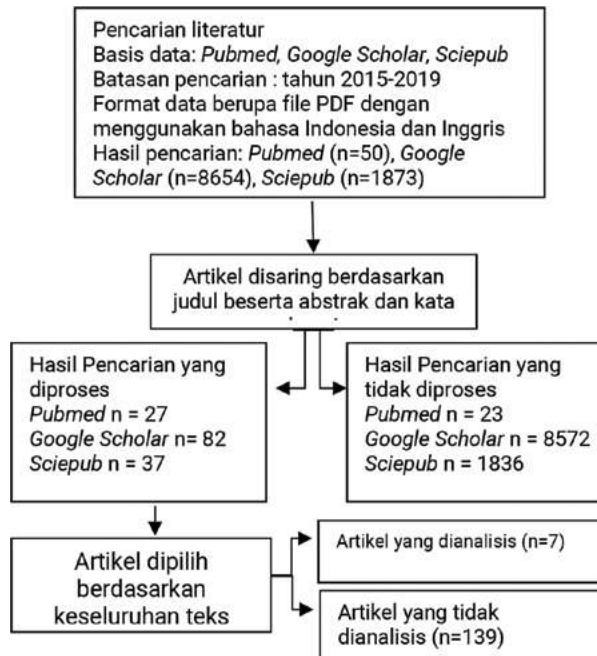
Banyak faktor yang dapat menjadi penyebab hipertensi pada remaja. Faktor risiko tersebut dibedakan menjadi dua, yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat hipertensi dalam keluarga, jenis kelamin, dan berat badan lahir rendah, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah meliputi obesitas, asupan natrium berlebih, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan rendahnya kualitas tidur.^{12,13} Kejadian hipertensi pada remaja banyak yang diawali dengan kegemukan atau obesitas. Hasil penelitian pada hewan menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara obesitas dan hipertensi. *The Framingham Heart Study* dalam Sumayku dkk (2014) menyatakan bahwa 65% faktor risiko hipertensi pada wanita dan 78% pada pria berkaitan erat dengan obesitas.¹⁴ Status gizi pada remaja dapat dinilai berdasarkan indeks massa tubuh (IMT/U). Oleh karena itu, dilakukan analisis hubungan IMT/U terhadap hipertensi pada populasi remaja.

Hipertensi pada remaja juga dipengaruhi oleh riwayat hipertensi dalam keluarga, seperti pada kasus yang ditemukan di Korea Selatan, yaitu adanya riwayat hipertensi keluarga merupakan faktor dominan kejadian hipertensi pada remaja.¹⁵ Faktor genetik dan faktor pola asuh dalam keluarga juga dapat memengaruhi riwayat hipertensi dalam keluarga.^{16,17} Terdapat berbagai faktor yang dapat memengaruhi riwayat hipertensi dalam keluarga sebagai faktor risiko dalam kejadian hipertensi pada remaja sehingga dilakukan analisis terhadap faktor risiko tersebut. Faktor gaya hidup seperti kualitas tidur yang kurang baik juga diketahui memiliki pengaruh terhadap kejadian hipertensi pada remaja.¹⁸

Tujuan kajian literatur ini adalah untuk menganalisis hubungan dari berbagai faktor risiko terhadap kejadian hipertensi pada remaja di Indonesia. Faktor tersebut meliputi pola tidur, indeks massa tubuh menurut umur (IMT/U), dan riwayat dalam keluarga. Kajian literatur ini diharapkan dapat memberikan gambaran hubungan faktor-faktor risiko penyebab hipertensi terhadap kejadian hipertensi pada remaja, sehingga tindakan preventif dapat dilakukan untuk mencegah kejadian hipertensi pada remaja.

METODE

Penelitian dilakukan menggunakan metode *literature review* menggunakan sumber data penelitian dari literatur berupa publikasi jurnal di Indonesia. Pencarian dan pembahasan literatur dilakukan oleh dua orang penulis secara independen. Artikel yang dipilih merupakan artikel penelitian dengan metode *cross-sectional* dengan responden remaja di Indonesia. Kriteria inklusi yang digunakan adalah remaja dengan hipertensi, usia 11-19 tahun (World Health Organization).



Gambar 1. Skema Alur Pencarian Artikel

HASIL

Penelitian yang dipilih merupakan penelitian pada remaja menggunakan data primer di Indonesia. Penelusuran artikel dilakukan menggunakan beberapa *search engine*, diantaranya Google, Google Scholar, Pubmed, dan Sciepub. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel adalah hipertensi, *hypertension*, remaja, *adolescent*, faktor risiko, *risk factor*, Indonesia, obesitas, *obesity*, dan *overweight*. Dalam pencarian artikel digunakan batasan tahun yaitu tahun 2015 hingga 2019. Artikel yang digunakan berbahasa Indonesia dan Inggris dengan format PDF dan merupakan artikel tidak berbayar. Berdasarkan hasil pencarian melalui *search engine* menggunakan kata kunci yang dimaksud dan setelah disaring berdasarkan kriteria inklusi, diperoleh 14 artikel yang sesuai. Terdapat tujuh artikel yang dianalisis. Berdasarkan artikel-artikel yang dianalisis, ditemukan terdapat berbagai faktor risiko baik yang berhubungan dan yang tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi remaja. Proses selanjutnya adalah pengelompokan data berdasarkan variabel yang ingin dibahas. Selanjutnya dilakukan sintesis data untuk memperoleh faktor determinan penyebab hipertensi pada remaja di Indonesia. Penelitian di Mandailing Natal, Sumatera Utara dengan pengukuran kualitas tidur menggunakan *The Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) menunjukkan bahwa 86,7% remaja hipertensi memiliki waktu tidur <5 jam per hari. Rata-rata tekanan darah sistolik pada kelompok dengan kualitas tidur yang buruk lebih tinggi ($114,9 \pm 11,7$ mmHg) dibandingkan dengan kelompok dengan kualitas tidur yang baik ($109,5 \pm 10,5$ mmHg). Begitu pula dengan rata-rata tekanan darah diastolik, kelompok dengan kualitas tidur yang buruk memiliki rata-rata tekanan darah diastolik lebih tinggi ($74 \pm 9,1$ mmHg) dibandingkan dengan kelompok dengan kualitas tidur yang baik ($69,9 \pm 7,5$ mmHg).¹⁹

Hasil uji menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan faktor risiko kualitas tidur memiliki *p value* = 0,001.¹⁹ Nilai tersebut menunjukkan bahwa kualitas tidur berhubungan dan memiliki pengaruh terhadap kejadian hipertensi pada remaja di Mandailing Natal, Sumatera Utara. Selain itu, diperoleh nilai *Relative Risk* (RR) pada remaja dengan kualitas tidur yang buruk sebesar 4,1 (95% CI 1,8-9,2).¹⁹ Nilai tersebut menunjukkan bahwa remaja dengan kualitas tidur yang buruk memiliki risiko 4,1 kali lebih besar mengalami hipertensi dibandingkan dengan remaja yang memiliki kualitas tidur yang baik.

Penelitian lainnya di Padang menggunakan metode penilaian serupa, yaitu *The Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). Penelitian ini

menemukan adanya hubungan antara kualitas tidur dengan tekanan darah. Rata-rata tekanan darah sistolik pada kelompok dengan kualitas tidur yang buruk lebih tinggi ($116,83 \pm 8,926$ mmHg) dibandingkan dengan kelompok dengan kualitas tidur yang baik ($108,51 \pm 8,269$ mmHg). Begitu pula dengan rata-rata tekanan darah diastolik, kelompok dengan kualitas tidur yang buruk memiliki rata-rata tekanan darah diastolik lebih tinggi ($74,99 \pm 6,891$ mmHg) dibandingkan dengan kelompok dengan kualitas tidur yang baik ($68,93 \pm 7,656$ mmHg). Hasil uji menggunakan uji-T menunjukkan faktor risiko kualitas tidur memiliki p value = 0,000.²⁰ Nilai tersebut menunjukkan bahwa kualitas tidur berhubungan dan memengaruhi terhadap tekanan darah.

Penelitian di Pekanbaru menemukan faktor risiko lain yang berhubungan dengan tekanan darah remaja, yaitu IMT/U. Penelitian tersebut dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson yang menunjukkan korelasi IMT/U dengan tekanan darah sistolik (p value = 0,0000) dan dengan tekanan darah diastolik (p value = 0,0107). Nilai tersebut menunjukkan faktor risiko IMT/U berkorelasi dan berpengaruh terhadap tekanan darah pada remaja di Pekanbaru. Penelitian ini juga menganalisis mengenai hubungan aktivitas fisik dengan tekanan darah. Namun, tidak terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan tekanan sistolik ($p=0,829$) dan diastolik ($p=0,643$).²¹ Penelitian lainnya yang dilakukan di Kecamatan Pineleng Hasil analisis dengan uji *Chi-square* menyatakan nilai signifikansi 0,001 ($<0,005$) yang dapat diinterpretasikan sebagai adanya hubungan bermakna antara berat badan dengan tekanan darah pada siswa SMP di Kecamatan Pineleng.²²

Penelitian di Depok menggunakan uji *Chi-square* dan uji regresi logistik ganda untuk menganalisis hubungan IMT/U, asupan zat gizi mikro (natrium, kalium, dan kalsium), stres, jenis kelamin dan riwayat hipertensi dalam keluarga. Hasil uji menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan faktor risiko IMT/U memiliki p value = 0,001 dan hasil uji regresi logistik ganda memiliki p value = 0,005.¹¹ Kedua nilai tersebut menunjukkan bahwa IMT/U berhubungan dan memiliki pengaruh terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Hasil uji regresi logistik ganda menunjukkan nilai *Odds Ratio* (OR) pada remaja dengan gizi lebih sebesar 3,51 (95% CI 1,420-7,094).¹¹ Nilai tersebut menunjukkan bahwa remaja dengan status gizi lebih memiliki risiko 3,51 kali untuk mengalami hipertensi dibandingkan dengan remaja yang memiliki status gizi normal. Berdasarkan penelitian tersebut juga ditemukan bahwa riwayat hipertensi keluarga memiliki hubungan dengan hipertensi remaja. Hasil uji menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan faktor risiko riwayat hipertensi keluarga memiliki p value = 0,005 dan hasil uji regresi logistik ganda memiliki p value = 0,003.¹¹ Kedua nilai tersebut menunjukkan adanya hubungan antara riwayat hipertensi keluarga dengan kejadian hipertensi pada remaja. Hasil uji regresi logistik ganda menunjukkan nilai OR pada remaja yang memiliki riwayat hipertensi keluarga sebesar 3,884 (95% CI 1,588-9,498).¹¹ Nilai tersebut menunjukkan bahwa remaja yang memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga berpeluang mengalami hipertensi 3,9 kali lebih besar dibandingkan dengan remaja yang tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga. Sedangkan hubungan asupan natrium (p value = 0,048), asupan kalium (p value = 0,580), asupan kalsium (p value = 0,225), stres (p value = 0,102), dan jenis kelamin (p value = 0,076) tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan hipertensi pada remaja.

Penelitian di Pangkal Pinang menggunakan uji regresi linier ganda menunjukkan IMT/U memiliki p value = $<0,001$. Hal tersebut menunjukkan bahwa IMT/U berhubungan dan memiliki pengaruh terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Diperoleh nilai OR pada remaja dengan status gizi lebih sebesar 4,85 (95% CI 3,03-6,66).²³ Nilai tersebut menunjukkan bahwa remaja dengan status gizi lebih memiliki risiko 4,85 kali untuk mengalami hipertensi dibandingkan dengan remaja yang memiliki status gizi normal. Selain itu, ditemukan bahwa jenis kelamin (p value = 0,017) memiliki hubungan yang signifikan dengan hipertensi pada remaja yang mana tekanan darah pada laki-laki cenderung lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Sedangkan asupan natrium (p value = 0,076), riwayat hipertensi keluarga (p value = 0,481), dan aktivitas fisik (p value = 0,592) menunjukkan tidak adanya hubungan dengan hipertensi pada remaja.²³

Penelitian di Jakarta Pusat menganalisis beberapa faktor risiko terkait hipertensi remaja. Hasil uji menggunakan uji *Chi-square* menunjukkan faktor risiko riwayat hipertensi keluarga memiliki p value = 0,0012. Nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat hipertensi dalam keluarga terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Diperoleh nilai OR pada remaja dengan riwayat hipertensi dalam keluarga sebesar 2,69 (95% CI 1,20-6,02). Nilai tersebut menunjukkan bahwa remaja dengan riwayat hipertensi keluarga berpeluang mengalami hipertensi 2,69 kali lebih besar dibandingkan dengan remaja yang tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga. Selain itu, ditemukan bahwa kegemukan memiliki hubungan yang signifikan dengan hipertensi (p value $<0,001$). Diperoleh OR pada remaja dengan kegemukan sebesar 6,57 (95% CI 2,99-14,43) yang menunjukkan bahwa remaja dengan kegemukan memiliki risiko 6,57 kali lebih besar untuk mengalami hipertensi. Sedangkan jenis kelamin (p value = 0,119), berat lahir rendah (p value = 0,64), ras (p value = 1,000), aktivitas fisik (p value = 1,216), dan kebiasaan merokok (p value = 0,298) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian hipertensi pada remaja.²⁴

Penelitian di Surabaya menggunakan desain penelitian kuantitatif yang menggunakan metode deskriptif korelasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Teknik pengumpulan data dilakukan dengan menyebarkan kuesioner dan pengukuran. Kuesioner yang digunakan yaitu

kuesioner *food recall 24 hours*, merokok, *Depression Anxiety Stress Scales (DASS 42)*, *Adolescent Physical Activity Recall Questionnaire (APARQ)* yang diisi oleh subjek remaja. Dari hasil penelitian didapatkan hubungan antara jenis kelamin dengan hipertensi pada remaja dengan $p \text{ value} = 0,281$ yang menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan terhadap kejadian hipertensi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat keluarga tidak memiliki hubungan terhadap kejadian hipertensi ($p \text{ value} = 0,792$). Terlihat bahwa adanya riwayat hipertensi pada keluarga tidak meningkatkan level hipertensi pada remaja. Selain itu didapatkan lebih banyak remaja yang hipertensi tanpa riwayat hipertensi dalam keluarga. Jumlah remaja pada hipertensi tingkat 1 dengan riwayat hipertensi remaja dan tanpa riwayat hipertensi sebanding. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa riwayat keluarga mempunyai hubungan yang negatif dengan risiko hipertensi.²³ Fitriany dkk. (2015) memaparkan hasil penelitiannya bahwa tidak ada perbedaan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik pada remaja dengan dan tanpa riwayat hipertensi dalam keluarga.²⁵ Dari segi indeks massa tubuh (IMT), penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara IMT dengan kejadian hipertensi pada remaja ($p \text{ value} = 0,000$; $R = 0,355$). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara konsumsi natrium terhadap kejadian hipertensi ($p \text{ value} = 0,152$).

Pengaruh faktor merokok terhadap hipertensi menunjukkan $p \text{ value} = 0,698$, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dengan kejadian hipertensi pada remaja. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fitriana, Lipoeto, dan Triana (2013) bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara merokok dengan kejadian hipertensi pada remaja.²⁶

Analisis faktor pengaruh stress psikogenik terhadap hipertensi menunjukkan $p \text{ value} = 0,345$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara stres psikogenik dengan kejadian hipertensi pada remaja. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Hanifah (2016) bahwa stres tidak berhubungan dengan tekanan darah pada remaja.²⁷ Stres meningkatkan resistansi vaskular perifer dan curah jantung serta menstimulasi aktivitas sistem saraf simpatis. Stresor dapat berasal dari banyak hal, seperti suara, infeksi, peradangan, nyeri, berkurangnya suplai oksigen, panas, dingin, trauma, pengerahan tenaga berkepanjangan, respons pada peristiwa kehidupan, obesitas, usia tua, obat-obatan, penyakit, pembedahan dan pengobatan medis dapat memicu respons stres (Black & Hawks, 2014).

Faktor status ekonomi orangtua terhadap kejadian hipertensi pada remaja menghasilkan analisis $p \text{ value} = 0,945$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara ekonomi orangtua terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Aktivitas fisik pada remaja menunjukkan $p \text{ value} = 0,047$; $R = -0,178$. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara aktivitas fisik terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Pada Tabel 2 terlihat bahwa responden dengan aktivitas fisik yang rendah memiliki jumlah hipertensi tingkat 1 lebih banyak (5,6%) daripada responden dengan aktivitas fisik sedang dan tinggi (0,8% dan 1,6%). Kekuatan hubungan antar variabel sangat rendah dan negatif atau berbanding terbalik, sehingga semakin rendah aktivitas fisik maka risiko hipertensi semakin tinggi. Pada penelitian ini, aktivitas dilakukan di luar waktu pengambilan data penelitian. Remaja dengan aktivitas fisik yang tinggi ditemukan memiliki tekanan darah pada nilai yang semakin normal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fitriana, Lipoeto, dan Triana (2013) bahwa terdapat hubungan antara aktivitas fisik dengan kejadian hipertensi, di mana risiko hipertensi remaja yang tidak aktif melakukan aktivitas 7,86 kali lebih besar dibandingkan remaja yang aktif melakukan aktivitas.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nasution *et al*, ditemukan bahwa kualitas tidur memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian hipertensi pada remaja.¹⁹ Penelitian ini selaras dengan penelitian di Turki yang menunjukkan bahwa kualitas tidur yang buruk berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan hipertensi pada remaja.²⁸ Sebuah penelitian di Lituania, Eropa juga menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan kualitas tidur yang buruk pada remaja.¹⁸

Kualitas tidur merupakan salah satu faktor risiko hipertensi pada remaja yang dapat diubah.²⁹ Hal ini sesuai dengan penelitian di Padang yang menunjukkan bahwa remaja dengan kualitas tidur yang buruk memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan remaja dengan kualitas tidur yang baik. Selain itu, hasil uji statistik menunjukkan adanya hubungan antara kualitas tidur dengan tekanan darah.²⁰ Kualitas tidur yang buruk dapat mengubah hormon *cortisol* dan perubahan sistem saraf otonom dengan aktivasi peningkatan simpatis atau penurunan parasimpatis sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.^{30,31}

Hasil yang berbeda ditunjukkan pada penelitian Sabiq (2017) pada siswa SMA berumur 15-17 tahun. Hasil penelitian ini memperlihatkan tidak terdapat hubungan signifikan antara kualitas tidur terhadap peningkatan tekanan darah pada remaja di SMA Negeri 2 Lhokseumawe dengan $p \text{ value} = 0,231$.³² Masalah hipertensi tidak hanya dipengaruhi oleh kualitas tidur saja namun masih banyak faktor lain yang dapat memengaruhi seperti faktor genetik.

Penelitian di Pekanbaru menunjukkan bahwa indeks massa tubuh menurut umur (IMT/U) memiliki hubungan yang signifikan dengan tekanan darah. Berdasarkan penelitian tersebut, diprediksikan setiap kenaikan IMT/U sebesar 1 kg/m² maka nilai tekanan darah sistolik dan diastolik akan meningkat masing-masing sebesar 2,339 mmHg dan 0,979 mmHg.²¹ Begitu juga dengan penelitian di Pangkal Pinang, IMT/U memiliki korelasi yang kuat dengan hipertensi pada remaja. Peningkatan IMT/U sebesar 1 kg/m² diprediksikan dapat meningkatkan tekanan darah sebesar 4,85 mmHg.²³ Temuan ini sesuai dengan penelitian *cross-sectional* di Amerika pada 714.922 remaja berusia 16-19 tahun. Diprediksikan bahwa kenaikan IMT sebesar 1 kg/m² dapat meningkatkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar 3 mmHg. Kenaikan IMT sebesar 1 kg/m² diprediksikan dapat menghasilkan tekanan darah sistolik di atas 130 mmHg.³

Penelitian lainnya di Semarang juga menunjukkan bahwa IMT/U memiliki hubungan yang signifikan dengan tekanan darah. Setelah dilakukan analisis multivariat dengan variabel indikator status gizi lainnya seperti lingkaran pinggang, rasio lingkaran pinggang tinggi badan, dan lingkaran leher, diperoleh bahwa IMT/U merupakan indikator yang paling berpengaruh terhadap tekanan darah baik pada remaja laki-laki maupun remaja perempuan.^{34,35} Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Depok, yang menunjukkan bahwa IMT/U memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian hipertensi pada remaja. Remaja dengan status gizi lebih memiliki risiko 3,51 kali untuk mengalami hipertensi dibandingkan dengan remaja dengan status gizi normal.¹¹ Hasil ini sesuai dengan penelitian di Nigeria dan Malaysia yang menunjukkan bahwa IMT/U merupakan indikator status gizi yang paling berpengaruh dibanding indikator status gizi lainnya terhadap tekanan darah.^{33,36} Temuan ini juga sesuai dengan penelitian di Makassar yang menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas dengan kejadian hipertensi. Remaja dengan kelebihan berat badan memiliki risiko mengalami hipertensi lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan remaja dengan status gizi normal.³⁷

IMT/U merupakan salah satu pengukuran yang digunakan untuk mendeteksi kegemukan dan obesitas. Terdapat beberapa kemungkinan jalur patofisiologis yang menjelaskan kaitan antara tingginya IMT dengan peningkatan tekanan darah dan hipertensi. Pada kondisi obesitas, terjadi resistansi insulin dan gangguan fungsi endotel pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi dan reabsorpsi natrium di ginjal yang menyebabkan peningkatan tekanan darah hingga menjadi hipertensi. Insulin meningkatkan produksi *norepinephrine* yang dapat meningkatkan tekanan darah.¹¹ Kalil dan Haynes dalam Brady menyatakan bahwa peningkatan IMT yang terkait dengan peningkatan jumlah *norepinephrine* di ginjal menunjukkan hubungan antara aktivasi sistem saraf simpatis yang berhubungan dengan obesitas dan pelepasan renin.³⁸ Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis menyebabkan peningkatan tekanan darah dengan meningkatkan aktivitas sistem *renin angiotensin aldosterone* (RAA). Aktivitas RAA meningkatkan tekanan darah secara langsung (vasokonstriksi yang dimediasi *angiotensin II* dan aktivasi sistem saraf simpatis lebih lanjut) dan secara tidak langsung (*angiotensin II* dan reabsorpsi tubular air dan garam yang dimediasi oleh *angiotensin II* dan *aldosterone*).

Berdasarkan penelitian Angesti *et al* di Depok, ditemukan bahwa riwayat hipertensi dalam keluarga memiliki hubungan signifikan dengan hipertensi pada remaja.¹¹ Berdasarkan hasil analisis regresi logistik diperoleh bahwa riwayat hipertensi keluarga merupakan faktor dominan hipertensi pada remaja, dan remaja dengan riwayat hipertensi dalam keluarga memiliki risiko mengalami hipertensi 3,9 kali lebih besar dibandingkan dengan remaja yang tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga. Hasil ini sesuai dengan penelitian Yoo dan Park yang menemukan riwayat hipertensi dalam keluarga memiliki hubungan signifikan dengan hipertensi pada remaja, dan remaja dengan riwayat hipertensi keluarga memiliki risiko 3,05 lebih besar untuk mengalami hipertensi.¹⁵ Selain itu, riwayat hipertensi dalam keluarga merupakan faktor dominan terhadap kejadian hipertensi pada remaja.

Penelitian Pardede *et al*. di Jakarta Pusat menunjukkan riwayat hipertensi keluarga memiliki hubungan yang signifikan dengan hipertensi.³⁹ Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Christofaro *et al*. di Brazil. Remaja dengan salah satu orang tua yang mengalami hipertensi memiliki risiko lebih besar untuk mengalami hipertensi dan risiko ini meningkat pada remaja dengan kedua orang tua yang mengalami hipertensi. Pola hidup orang tua memiliki pengaruh terhadap risiko hipertensi pada orang tua yang secara tidak langsung berpengaruh pada kemungkinan anak mereka mengalami hipertensi. Sebuah penelitian di Sri Lanka menunjukkan bahwa riwayat penyakit hipertensi dalam keluarga merupakan riwayat penyakit yang berpengaruh terhadap tekanan darah remaja dibandingkan dengan riwayat penyakit tidak menular lainnya seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular. Akan tetapi, hasil berbeda ditemukan pada penelitian Zuhrotul Fitria (2019), di mana ditemukan riwayat hipertensi pada keluarga tidak meningkatkan risiko hipertensi pada remaja, selain itu didapatkan lebih banyak remaja yang hipertensi tanpa riwayat penyakit yang sama dalam keluarga.³⁵ Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa riwayat keluarga mempunyai hubungan yang negatif dengan risiko hipertensi.²³

Hubungan riwayat hipertensi keluarga terhadap kejadian hipertensi pada remaja bukan hanya disebabkan pengaruh dari pola hidup orang

tua, tetapi juga dapat disebabkan oleh pengaruh genetik. Faktor genetik yang berperan pada kejadian hipertensi dapat diturunkan secara Mendelian atau hipertensi monogenik (*monogenic hypertension*) dan hipertensi yang dipengaruhi banyak gen (*polygenic hypertension*). Hipertensi monogenik terjadi karena mutasi gen yang merupakan akibat dari gangguan protein tubulus ginjal yang berperan dalam gangguan transpor natrium. Sedangkan hipertensi poligenik disebabkan oleh beberapa gen mayor dan banyak gen minor. Beberapa gen melibatkan sistem yang berperan pada mekanisme terjadinya hipertensi, yaitu sistem *renin angiotensin aldosterone* (RAA), sistem imun, inflamasi, dan *G-protein/signal transduction pathway system*. Hubungan antara faktor genetik dengan kejadian hipertensi memberikan hasil yang beragam, karena dipengaruhi berbagai faktor lain seperti ras, latar belakang, dan lingkungan yang berbeda. Hipertensi merupakan penyakit dengan etiologi multifaktorial, sehingga teori hipertensi poligenik dinilai lebih berperan dalam terjadinya hipertensi.¹¹

Terdapat beberapa faktor risiko yang tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian hipertensi, yaitu asupan zat gizi mikro (natrium, kalium, dan kalsium), stres, jenis kelamin, aktivitas fisik, berat lahir rendah, dan kebiasaan merokok.^{11,23,35} Penelitian di Depok menunjukkan bahwa asupan natrium, kalium, dan kalsium tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian hipertensi.¹¹ Hasil temuan tersebut sesuai dengan penelitian di Pangkal Pinang yang juga menunjukkan bahwa asupan natrium tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian hipertensi. Hubungan antara asupan natrium dengan risiko kejadian hipertensi sangat dipengaruhi oleh sensitivitas tubuh seorang individu terhadap jumlah natrium yang masuk ke dalam tubuh, sehingga setiap tubuh dapat memberikan hasil yang berbeda.²³

Menurut profil kesehatan Indonesia 2017, prevalensi penduduk dengan tekanan darah tinggi secara nasional sebesar 30,9%. Prevalensi tekanan darah tinggi pada perempuan (32,9%) lebih tinggi dibanding dengan laki-laki (28,7%).⁴⁰ Penelitian di Pangkal Pinang menunjukkan bahwa jenis kelamin memiliki hubungan dengan hipertensi sedangkan penelitian di Depok menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak memiliki hubungan dengan hipertensi, dan hasil yang sama juga diperoleh pada penelitian Zahrotul Fitria (2019).³⁵ Perbedaan hasil dari kedua penelitian tersebut dapat disebabkan karena pada penelitian di Depok ditemukan lebih banyak perempuan (n=29) yang mengalami hipertensi dibandingkan laki-laki (n=32) dengan selisih yang sangat kecil.^{10,11} Sedangkan pada penelitian di Pangkal Pinang ditemukan lebih banyak laki-laki (n=17) yang mengalami hipertensi dibandingkan perempuan (n=10) dengan selisih yang lebih banyak sehingga diperoleh hubungan yang bermakna.²³ Laki-laki memiliki tekanan darah sistolik 10-14 mmHg lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan.⁴¹ Hormon androgen pada laki-laki memberikan pengaruh peningkatan darah lebih tinggi dibandingkan perempuan. Selain itu, akumulasi lemak visceral yang lebih tinggi pada laki-laki berhubungan dengan tingginya aktivitas simpatik. Komponen dalam lemak visceral dapat mengkatalisis perubahan *angiotensin I* menjadi *angiotensin II* yang berperan dalam peningkatan tekanan darah.^{42,43}

Hasil penelitian Zahrotul Fitria (2019) menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara merokok dengan kejadian hipertensi pada remaja. Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan, terdapat 5 responden dengan status merokok ringan dan 3 dari 5 responden mengalami prehipertensi. Berdasarkan data ini dapat diambil kesimpulan bahwa responden dengan status merokok dapat meningkatkan risiko hipertensi. Dua responden dengan status merokok masih dengan tekanan darah yang normal dapat kemungkinan karena jumlah rokok yang dikonsumsi lebih sedikit daripada yang telah memasuki level prehipertensi. Pada penelitian ini juga didapatkan data bahwa terdapat subjek laki-laki yang pernah mengonsumsi rokok tetapi saat data diambil subjek sudah berhenti merokok. Hal ini kemungkinan jika tekanan darah sudah kembali normal setelah tidak lagi terpapar zat-zat kimia pada rokok.³⁵ Penelitian Tiya Yuliana (2017) menunjukkan bahwa nilai *mean rank* kelompok perokok aktif sebesar 47,33 dan perokok pasif sebesar 39,67, setelah dianalisis menunjukan nilai $p = 0,150$ ($p > 0,05$). Konsumsi rokok akan berdampak pada tekanan darah 10-20 tahun yang akan datang. Zat-zat kimia yang terkandung dalam batang rokok seperti nikotin dan karbon monoksida yang masuk dalam aliran darah dapat menaikkan tekanan darah.⁴⁴

KESIMPULAN

Dalam memahami penyebab hipertensi terdapat beberapa faktor risiko yang saling berkaitan dengan kejadian hipertensi pada remaja di Indonesia. Kualitas tidur, IMT/U, pola asupan gizi, kebiasaan merokok, aktivitas fisik dan riwayat hipertensi dalam keluarga berpengaruh terhadap kejadian hipertensi pada remaja. Remaja dengan kualitas tidur yang buruk memiliki risiko 4,1 kali lebih besar dibanding remaja dengan kualitas tidur yang baik, remaja dengan nilai IMT/U yang tinggi memiliki risiko hipertensi yang lebih besar yaitu 4,85 kali dibanding remaja dengan IMT/U normal, faktor merokok memiliki potensi memicu hipertensi dalam jangka panjang, selain itu remaja dengan riwayat hipertensi dalam keluarga memiliki risiko 3,9 kali lebih besar untuk mengalami hipertensi. IMT/U merupakan faktor dominan terhadap risiko hipertensi pada remaja.

SARAN

Permasalahan hipertensi perlu mendapatkan perhatian khusus terlebih pada usia remaja karena tekanan darah akan semakin meningkat

seiring dengan pertambahan usia. Salah satu tindakan pencegahan hipertensi pada remaja adalah menjaga status gizi yang normal dengan menerapkan konsep gizi seimbang, dan meningkatkan aktivitas fisik dan olahraga, atau dengan kata lain penerapan pola hidup sehat dianjurkan untuk diterapkan dalam kehidupan sehari-hari. Selain itu, peningkatan pengetahuan tentang hipertensi pada para remaja juga perlu diberikan sehingga remaja memahami faktor risiko hipertensi, terlebih jika terdapat riwayat hipertensi di dalam keluarga dan dapat lebih memperhatikan kondisi kesehatannya khususnya kondisi tekanan darah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dosen pembimbing Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, serta teman-teman yang telah memberikan saran, komentar, dan dukungan dalam menyelesaikan penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lasianjayani T & Martini S. Hubungan antara obesitas dan perilaku merokok terhadap kejadian hipertensi. *J Berk Epidemiol*. 2014;2(3):286-96.
2. Kurnianingtyas B, Suyatno S, & Kartasurya M. Faktor risiko kejadian hipertensi pada siswa SMA di kota Semarang tahun 2016. *J Kesehat Masy*. 2017;5(2):70-7.
3. Day WH. *A Global Brief on Hyper Tension World Health Day 2013*. Geneva: World Health Organization; 2013.
4. Essouma M, Noubiap JJN, Bigna JJR, et al. Hypertension prevalence , incidence and risk factors among children and adolescents in Africa : a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2015;5(9):1-5; doi:10.1136/bmjopen-2015-008472
5. Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
6. Varda NM. Hypertension in Adolescent. *Health* 2016;8(11):1065-74.
7. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140(3):e20171904
8. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and Trends in Dyslipidemia and Blood Pressure Among US Children and Adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3216
9. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* 2016;50(suppl 1):9s
10. Nurmayanti & Achmad EK. Studi Validasi Ukuran Antropometri dan Komposisi Lemak Tubuh Terhadap Tekanan Darah Pada Siswa-Siswi Di SMAK 2 Penabur Jakarta Tahun 2014 *Univ Indones*. 2014:1-20
11. Angesti AN, Triyanti T, & Sartika RAD. Riwayat Hipertensi Keluarga Sebagai Faktor Dominan Hipertensi pada Remaja Kelas XI SMA Sejahtera 1 Depok Tahun 2017. *Bul penelit kesehat*. 2018;46(1):1-10.
12. Nuraini B. Risk factors of hypertension. *J Major*. 2015;4(5):10-19.
13. Anyaegbu EL, Dharmidharka VR. Hypertension in the Teenager. *Pediatr Clin North Am* 2014;61(1):131-51. doi:10.1016/j.pcl.2013.09.011
14. Sumayku IM, Pandelaki K, & Wongkar MCP. Hubungan indeks massa tubuh dan lingkar pinggang dengan tekanan darah pada mahasiswa fakultas kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *J e-Clinic* 2014;2(2):1-5.
15. Yoo JE & Park HS. Relationship between parental hypertension and cardiometabolic risk factors in adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19(7):678-83. doi: 10.1111/jch.12991.
16. Naha NK, John M, Cherian VJ. Prevalence of hypertension and risk factors among school children in Kerala, India. *Int J Contemp Pediatr*. 2016;3(3):931-38.
17. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Hipertensi. 2014.

18. Dulskiene V, Kuciene R, Medzioniene J, Benetis R. Association between obesity and high blood pressure among Lithuanian adolescents: a cross-sectional study. *Ital J Pediatr*. 2014;10(4):102.
19. Nasution ATP, Ramayati R, Sofyani S, et al. Quality of sleep and hypertension in adolescents. *Paediatr Indones*. 2016;56(5):272-6. doi:10.14238/pi56.5.2016.272-6
20. Luthfi M, Azmi S, Erkadius E. Hubungan Kualitas Tidur dengan Tekanan Darah pada Pelajar Kelas 2 SMA Negeri 10 Padang. *jurnal.fk.unand*. 2017;6(2):318-23.
21. Marlina Y, Huriyati E, Sunarto Y. Indeks massa tubuh dan aktivitas fisik dengan tekanan darah pada pelajar SMA. *J Gizi Klin Indones*. 2016;12(4):160-6.
22. Kalangie VM, Warouw SM, Umboh A. Hubungan berat badan dengan tekanan darah pada siswa SMP di Kecamatan Pineleng. *J e-Clinic* 2016;4(1):1-5.
23. Yusrizal M, Indarto D, Akhyar M. Risk of Hypertension in Adolescents with Over Nutritional Status in Pangkal Pinang, Indonesia. *Journal of Epidemiology and Public Health* 2016;1(1):27-36.
24. Pardede SO, Yunilasari, Setyanto DB. Prevalence and Factors that Influence Hypertension in Adolescents in Central Jakarta. *Am J Clin Med Res*. 2017;5(4):43-8. doi:10.12691/ajcmr-5-4-1
25. Fitriany J, Ramayati R, et al. Blood pressure and lipid profiles in adolescents with hypertensive parents. *Paediatr Indones*. 2016;55(6):333-8.
26. Fitriana R, Lipoeto NI, Triana V. Faktor risiko kejadian hipertensi pada remaja di wilayah kerja puskesmas. *J Kesehat Masy*. 2013;7(1):10-5.
27. Hanifah R, et al. Hubungan stres dan asupan natrium terhadap tekanan darah pada remaja SMA di kota Yogyakarta. *UGM*. 2016.
28. Bal C, Öztürk A, Çiçek B, et al. The Relationship Between Blood Pressure and Sleep Duration in Turkish Children : A Cross-Sectional Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):51-8.
29. Ewald DR & Haldeman LA. Risk Factors in Adolescent Hypertension. *Glob Pediatr Heal*. 2016;3:1-26. doi:10.1177/2333794X15625159
30. Amanda H, Prastiwi S, Sutriningsih A. Hubungan kualitas tidur dengan tingkat kekambuhan hipertensi pada lansia di kelurahan Tlogomas kota Malang. *Nurs News*. 2017;2(3):437-47.
31. Castro-Diehl C, Roux AVD, et al. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures : The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep* 2016;39(11):1927-40.
32. Sabiq A, Fitriany J, Mauliza M. Hubungan kualitas tidur dengan peningkatan tekanan darah pada remaja di Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 2 Lhokseumawe. Ahmad Sabiq, Julia Fitriany, Mauliza. *Averrous*. 2017;3(1):1-15. <https://ojs.unimal.ac.id/index.php/averrous/article/view/447>.
33. Chorin E, Hassidim A, Hartal M, et al. Trends in Adolescents Obesity and the Association between BMI and Blood Pressure : A Cross-Sectional Study in 714,922 Healthy Teenagers. *Am J Hypertens*. 2015;28(9):1157-63. doi:10.1093/ajh/hpv007
34. Novianingsih E, Kartini A. Hubungan antara beberapa indikator status gizi dengan tekanan darah pada remaja. *J Nutr Coll*. 2012;1(1):169-75.
35. Suryawan ZF. Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Hipertensi Pada Remaja. *J Keperawatan Muhammadiyah*. 2019;4(1):136-49.
36. Ononamadu CJ, Ezekwesili CN, Onyeukwu OF, et al. Comparative analysis of anthropometric indices of obesity as correlates and potential predictors of risk for hypertension and prehypertension in a population in Nigeria. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(2):92-9. doi:10.5830/CVJA-2016-061

DAFTAR PUSTAKA

37. Kautsar F, Syam A, Salam A. Obesitas, asupan natrium dan kalium terhadap tekanan darah. *J MKMI*. 2014;10(4):187-92.
38. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Front Pediatr*. 2017;25(5):1-7. doi:10.3389/fped.2017.00197
39. Christofaro DGD, Mesas AE, Dias RMR, et al. Association between hypertension in adolescents and the health risk factors of their parents: An epidemiological family study. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12(3):182-9. doi:10.1016/j.jash.2017.12.011
40. Kementrian Kesehatan Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia 2017*; 2017.
41. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and Gender Differences in Control of Blood Pressure. *Clin Sci*. 2015;125(7):311-8. doi:10.1042/CS20130140.Sex
42. De Moraes ACF, Lacerda MB, Moreno LA, et al. Prevalence of High Blood Pressure in 122,053 Adolescents: A Systematic Review and Meta-Regression. *Med*. 2014;93(27):1-10. doi:10.1097/MD.0000000000000232
43. Weisinger RS, Begg DP, Chen N, et al. The problem of obesity: is there a role for antagonists of the renin-angiotensin system? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(Suppl 1):359-67.
44. Yuliana T, Hartoyo M, Nurulita U. Perbedaan tekanan darah berdasarkan status merokok (studi di rusun Rawa Sawah Besar Kaligawe Semarang). *e-journal stikes telogorejo*. 2017. <http://ejournal.stikestelogorejo.ac.id/index.php/ilmukeperawatan/article/view/655>.

Terapi Probiotik pada Akne Vulgaris

Reti Anggraeni, Arie Kusumawardani

Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Akne vulgaris (AV) adalah penyakit inflamasi kronik kulit yang mengenai unit pilosebacea dan mengakibatkan kelainan noninflamasi berupa komedo terbuka (*blackhead*) dan komedo tertutup (*whitehead*) serta adanya tanda inflamasi seperti papul, pustul dan nodul. Banyak faktor yang berkontribusi terhadap patogenesis AV termasuk mikrobioma kulit seperti *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan *Malassezia spp.* yang dikaitkan dengan perkembangan AV melalui pengaruhnya terhadap sekresi sebum, pembentukan komedo dan respons inflamasi. Terapi antibiotik dengan target *P. acnes* telah lama menjadi terapi utama AV di mana terapi tersebut ternyata dapat mempengaruhi komposisi dari mikrobioma kulit. Seiring dengan meningkatnya resistansi antibiotik, pengetahuan tentang mikrobioma kulit yang terkait dengan AV menjadi sangat relevan dan penting untuk menjadi dasar alternatif pilihan terapi AV.

Kata Kunci: *akne vulgaris, probiotik*

ABSTRACT

Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory of the skin that affects pilosebaceous unit and results in non-inflammatory abnormalities in the form of open comedones (blackhead) and closed comedones (whitehead) and also inflammatory lesions such as papules, pustules and nodules. Many factors contribute to the pathogenesis of AV including skin microbiomes like *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) and *Malassezia spp.* which is associated through its effect on sebum secretion, comedones formation and inflammatory response. Antibiotic therapy with the target of *P. acnes* has long been the mainstay of AV therapy where it can actually affect the composition of skin microbiomes. As antibiotic resistance increases, knowledge of skin microbiomes associated with AV becomes very relevant and important to be an alternative basis for AV therapy.

Keywords: *acne vulgrais, probiotic*

PENDAHULUAN

Akne vulgaris (AV) merupakan penyakit inflamasi kronik kulit yang mengenai unit pilosebacea dan mengakibatkan kelainan berupa komedo, papul, pustul dan nodul.¹ Akne vulgaris dapat terjadi di area mana saja di seluruh tubuh tetapi paling sering terjadi di area yang mengandung banyak kelenjar pilosebacea seperti pada wajah, dada dan punggung.² Banyak faktor yang berkontribusi terhadap AV termasuk mikroba kulit. Mikrobioma kulit dalam folikel terdiri dari beragam kelompok mikroorganisme seperti *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dan *Malassezia spp.* yang dikaitkan dengan perkembangan AV melalui pengaruhnya terhadap sekresi sebum, pembentukan komedo dan respons inflamasi.³

Terapi antibiotik seperti *macrolides*, *clindamycin*, dan *tetracycline*, dengan target *P. acnes* telah lama menjadi terapi utama AV selama empat dekade terakhir di mana terapi tersebut dapat mempengaruhi komposisi dari mikrobioma kulit. Seiring dengan meningkatnya resistansi antibiotik, pengetahuan tentang mikrobioma kulit yang terkait dengan AV menjadi sangat relevan dan penting untuk menjadi dasar alternatif pilihan terapi AV.³

Derajat keparahan lesi AV dipengaruhi oleh efek inflamasi sistemik, stres oksidatif, kadar glikemik, kadar lipid jaringan, bakteri patogen, kadar neuropeptida dan neurotransmitter yang meregulasi emosi. Keadaan ini dimediasi oleh mikroba usus, baik secara langsung maupun tidak langsung. Probiotik secara oral maupun topikal dapat mengubah permeabilitas usus sehingga dapat menurunkan bakteri patogen penyebab AV. Bakteri patogen meningkatkan permeabilitas usus sehingga meningkatkan mediator inflamasi yang berperan dalam terjadinya AV. Pemberian probiotik dapat menurunkan bakteri patogen, tanda-tanda inflamasi sistemik dan stres oksidatif sehingga dapat mengurangi terjadinya AV.⁴

Beberapa tahun terakhir, probiotik telah diketahui turut berperan dalam mempertahankan kesehatan usus karena mengandung bakteri hidup. Probiotik bekerja sebagai pelindung kulit, memiliki sifat antimikrobal dan mencegah terjadinya reaksi inflamasi.⁴ Resistansi terhadap antibiotik semakin meningkat sehingga para ahli mencari pilihan terapi lain dengan mengembangkan terapi probiotik. Terapi ini dapat digunakan sebagai pilihan terapi atau terapi tambahan pada AV. Makalah ini akan membahas tentang terapi probiotik baik oral maupun topikal sebagai salah satu alternatif terapi AV.

Pengertian Mikrobioma dan Mikrobiota

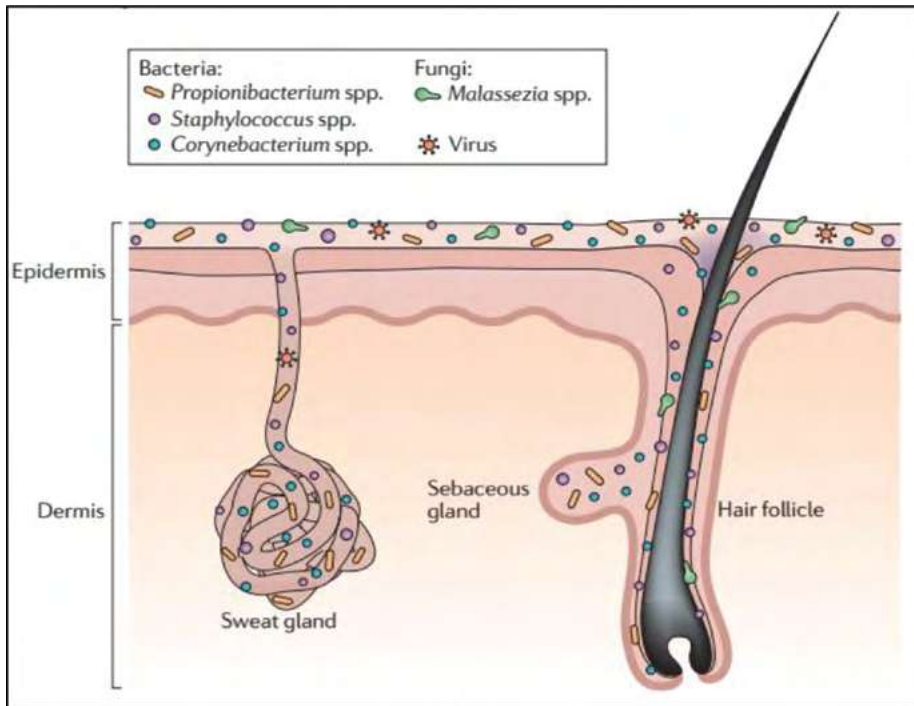
Mikrobioma adalah seluruh mikroba yang hidup di tubuh manusia, hewan, tumbuhan dan sebagainya. Tubuh manusia sebagian besar terdiri atas mikroba.⁵ Joshua Lederberg pertama kali menggunakan kata mikrobioma untuk menggambarkan komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbiosis atau patogen yang secara langsung menempati suatu ruang di tubuh.⁶ Istilah mikrobioma kemudian digunakan lebih luas terhadap kelompok mikroba yang spesifik terhadap hospes atau didapat dari lingkungan. Boon, dkk mendefinisikan mikrobioma sebagai sekumpulan gen hospes atau lingkungannya sehingga menunjukkan adanya hubungan taksonomi dengan fungsi anggota komunitas mikroba tersebut.⁷ Terdapat sekitar 10-100 triliun mikrobioma pada manusia di mana setiap 10 miliar sel tubuh manusia terdapat 10 sel mikroba hidup di dalamnya.^{8,9}

Mikrobioma yang berasosiasi dengan manusia disebut mikrobiota. Namun penggunaan kata mikrobioma dan mikrobiota sering digunakan bersamaan. Jumlah mikrobioma pada manusia paling banyak terdapat di usus. Peran mikrobioma adalah membantu mencerna makanan, mengatur sistem imun dan perlindungan terhadap bakteri patogen. Setiap individu memiliki respons yang berbeda pada metabolisme mikrobioma.⁵ Disfungsi mikrobioma dapat menimbulkan penyakit seperti penyakit autoimun (diabetes, *rheumatoid arthritis*, distrofi otot, *multiple sclerosis* dan fibromialgia) serta penyakit infeksi. Akumulasi mikroba agen penyebab penyakit akan menyebabkan perubahan aktivitas gen dan metabolisme yang akan menyebabkan terjadinya abnormalitas sistem imun yang akan menyerang zat dan jaringan yang pada keadaan normal memang terdapat di dalam tubuh.¹⁰

Mikrobioma pada Kulit

Beberapa area tubuh memiliki beragam lingkungan mikro, paparan sinar ultraviolet, derajat keasaman (pH), suhu, kelembaban dan kandungan sebum yang berbeda. Berdasarkan karakteristik ini, area tubuh tersebut dikelompokkan menjadi area berminyak atau sebasea (wajah, dada dan punggung); area lembab atau *moist* (lipatan siku, lipatan lutut dan selangkangan) dan area kering atau *dry* (lengan volar dan telapak tangan). Area-area tersebut dipengaruhi oleh kelenjar keringat dan folikel rambut kelenjar sebasea.¹¹

Daerah yang mengandung banyak kelenjar sebasea didominasi oleh *Propionibacterium* lipofilik sedangkan *Staphylococcus* dan *Corynebacterium* banyak terdapat di area tubuh yang lembab seperti lipatan siku dan kaki. Berbeda dengan bakteri, komposisi jamur hampir serupa di seluruh tubuh. Jamur dari genus *Malassezia* paling banyak terdapat di area lengan sedangkan area kaki lebih bervariasi, terdiri dari campuran *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* dan lainnya. Bakteri merupakan mikroba utama pada seluruh area tubuh sedangkan jamur adalah kedua terbanyak.¹²



Gambar 1. Fisiologi kulit dan flora normal¹³

Berbeda dengan bakteri dan jamur, kolonisasi virus *deoxyribonucleic acid* (DNA) lebih tergantung pada individu dibanding lokasi anatomi. Dikarenakan tidak adanya penanda gen yang dapat digunakan secara universal, keberagaman virus dapat dikenali dengan *purified viral-like particle* atau *shotgun metagenomic sequencing*. Sedangkan virus DNA dapat dikenali hanya dengan *sequencing ribonucleic acid* (RNA) yang tidak didapatkan dari kulit pasien sehat. Virus eukariotik juga berperan pada penyakit kulit, seperti pada penemuan sel poliomavirus Merkel, jenis onkovirus yang menyebabkan sel kanker yang agresif tetapi jarang terjadi.^{14,15}

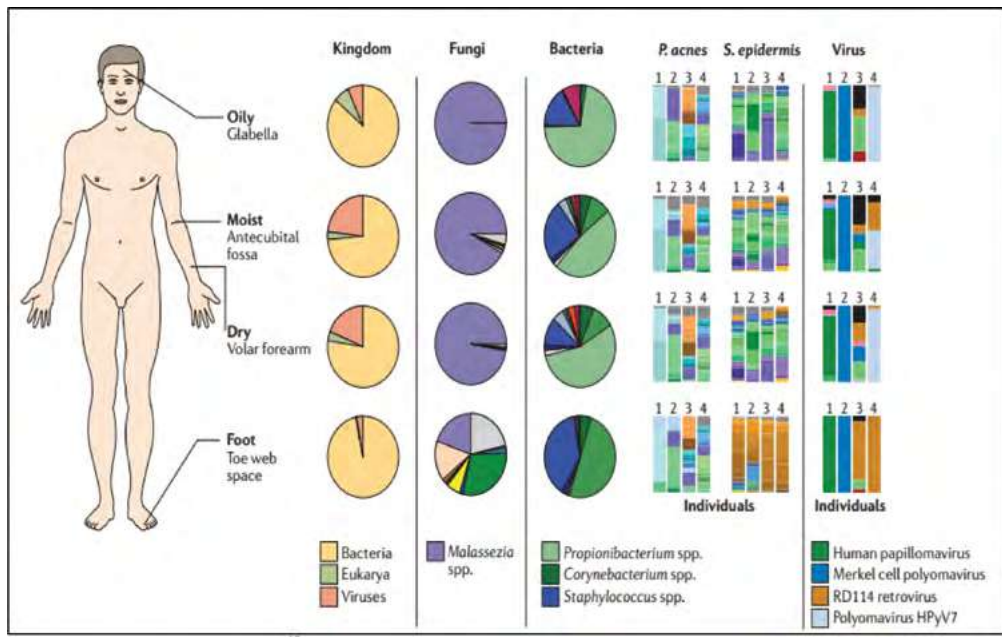
Melalui penelitian sampling longitudinal, mikrobioma kulit relatif stabil walaupun terjadi perubahan pada lingkungan sekitar. Kestabilan ini tergantung pada pertahanan mikroba itu sendiri. Mikroba pada usus dapat bertahan selama satu tahun atau lebih. Bakteri dan jamur pada area sebasea adalah yang paling stabil sedangkan area kaki adalah yang paling tidak stabil dan virus DNA eukariotik berubah setiap waktu.¹⁵

Jenis mikroorganisme yang didapat di setiap lapisan berbeda, tergantung pada metode pengambilan sampel yang digunakan (*swab*, biopsi, kerokan kulit menggunakan gelas objek atau selotip). Meskipun sebagian besar bakteri hampir sama pada permukaan kulit, beberapa mikroorganisme berbeda terdapat pada lapisan kulit yang lebih dalam, hal ini menekankan pentingnya mempertahankan teknik pengambilan sampel yang sama selama penelitian.^{16,17}

PROBIOTIK, PREBIOTIK DAN SINBIOTIK

Berdasarkan diskusi panel Food and Agriculture Organization of the United Nations yang didukung oleh World Health Organization (1965), probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang memadai dapat memberikan manfaat kesehatan pada tubuh hospes.¹⁸ Probiotik dapat mempertahankan keseimbangan mikroorganisme menguntungkan dan mengeleminasi mikroorganisme patogen melalui *competitive exclusion*. Keseimbangan populasi bakteri dalam saluran pencernaan hanya dapat dicapai apabila komposisi antara "bakteri baik" yang menguntungkan (seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli*) dan "bakteri jahat" yang merugikan (seperti *Clostridia* dan *Escheherichia coli*) setidaknya 85% berbanding 15%. Dengan komposisi tersebut fungsi *barrier effect* mikroflora yang menguntungkan bisa teroptimalkan dengan cara mencegah terbentuknya koloni bakteri patogen.¹⁹ Mikroorganisme yang paling sering digunakan adalah *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pronionibacterium* dan beberapa jenis yeast seperti *Saccharomyces boulardii*.²⁰

Prebiotik merupakan substrat atau bahan makanan bagi bakteri probiotik yang akan membantu meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas satu atau lebih bakteri probiotik yang berada dalam usus sehingga diperoleh kondisi fisiologis dan metabolik yang dapat memberikan perlindungan pada kesehatan saluran pencernaan. Syarat suatu bahan dianggap sebagai prebiotik adalah harus tahan terhadap kerusakan oleh enzim mamalia dan penyerapan usus, harus dapat difermentasi oleh mikrobiota usus dan harus mampu merangsang pertumbuhan atau aktivitas bakteri usus yang berkaitan erat dengan kesehatan hospes. Prebiotik biasanya menargetkan pada aktivitas *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Sedangkan sinbiotik merupakan probiotik dan prebiotik yang dikombinasikan dalam produk makanan.²¹



Gambar 2. Mikrobioma pada kulit¹³

MIKROBIOMA PADA AKNE VULGARIS

Kulit berfungsi sebagai *barrier* dari perkembangan mikroorganisme dengan memproduksi protease, lisoenzim dan peptida antimikroba. Suhu, pH, kelembaban dan sekresi kelenjar sebacea juga terdiri dari beragam kolonisasi bakteri. Mikrobiota pada kulit didominasi oleh kelas *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* sedangkan spesies yang paling banyak dari kelas tersebut adalah *Staphylococcus* (*Firmicutes*), *Corynebacterium* dan *Propionibacterium* (*Actinobacteria*).¹¹

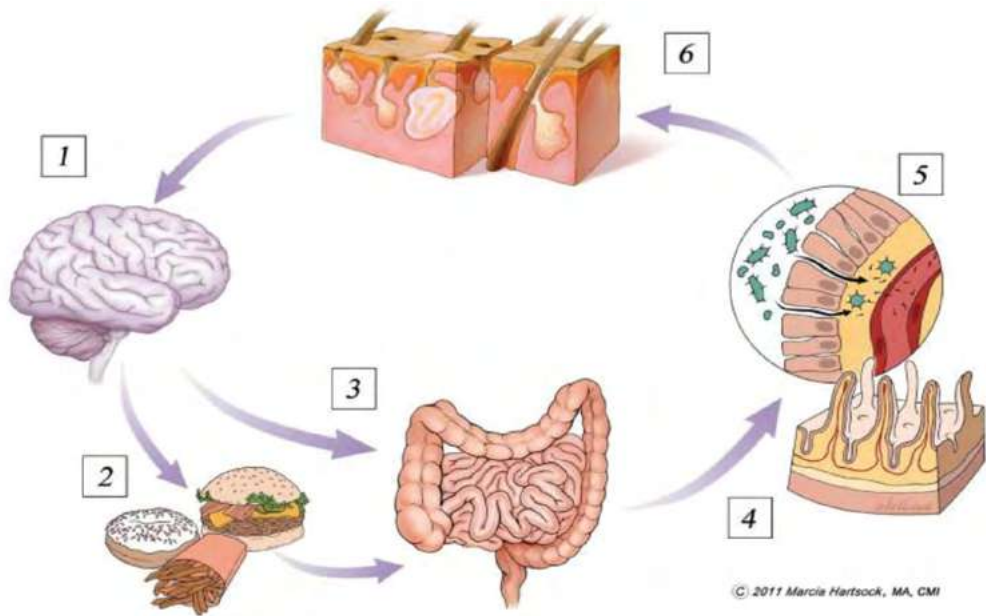
Selama masa remaja, hormon androgen, seperti *testosterone*, *dehydroepiandrosterone sulfate*, *insulin growth factor type-1* (IGF-1), menyebabkan peningkatan produksi sebum dan kolonisasi *P. acnes* di dalam kelenjar sebacea. Perubahan kualitatif dan peningkatan jumlah *P. acnes* adalah faktor penting dalam patofisiologi AV.²² Sebuah penelitian membandingkan jumlah *P. acnes* dengan bakteri lain pada pasien AV dan individu sehat ternyata hasilnya adalah sama, yaitu sama-sama ditemukan *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Propionibacterium humerusii* dan *Propionibacterium granulosum*. Jumlah *P. acnes* sebanding pada dua kelompok tersebut tetapi ditemukan adanya galur berbeda yang hanya ditemukan pada pasien AV yaitu galur *Ribotype* (RT)-4 dan RT-5 dan saat ini diduga berperan penting pada patogenesis AV.²³

Mekanisme Probiotik pada Terapi Akne Vulgaris

Bidang dermatologi terus menyelidiki hubungan antara kulit dan sistem tubuh lainnya. Teori *brain-gut-skin-axis* menguraikan hubungan antara kulit, sistem pencernaan dan kesehatan mental. Mikrobioma usus bereaksi terhadap berbagai rangsangan yang menghasilkan respons sistemik. Dengan mengubah mikrobioma pada saluran cerna diharapkan dapat mengurangi inflamasi sistemik yang terjadi sehingga akan menurunkan tingkat keparahan dari penyakit peradangan kulit seperti pada AV.²⁴ Berdasarkan hasil penelitian pada 13.000 orang dewasa, tampak bahwa pasien AV lebih sering terkena gangguan gastrointestinal seperti konstipasi, halitosis dan *gastric reflux*. Sebanyak 37% gejala perut kembung dihubungkan dengan AV.²⁵

Hubungan antara Otak, Saluran Cerna dan Kulit (*Brain-Gut-Skin Axis*)

Stokes and Pillsbury menyatakan bahwa kulit dipengaruhi oleh keadaan emosi dan saraf melalui mekanisme saluran cerna. Terdapat hubungan antara keadaan emosi seperti depresi, cemas dan takut dengan perubahan fungsi saluran cerna (Gambar 3). Perubahan tersebut mengakibatkan perubahan mikroflora normal sehingga memicu terjadinya reaksi inflamasi baik lokal maupun sistemik. Kelainan kulit yang dapat terjadi antara lain AV, eritema, urtikaria dan dermatitis. Sebanyak kurang lebih 40% pasien AV mengalami *hypochlorhydria* yaitu keadaan turunnya keasaman lambung sehingga memudahkan migrasi bakteri dari kolon menuju bagian distal usus halus, seiring dengan pergantian mikroflora normal usus. Migrasi ini menginduksi terjadinya stres dan peningkatan permeabilitas usus kemudian terjadi inflamasi lokal dan sistemik. Prinsip penanganannya adalah mengakhiri siklus yang dipicu oleh stres dan memberikan terapi mikroba yang telah dikultur yaitu *Bacillus acidophilus*. Hasilnya adalah perbaikan pada gangguan mental, gangguan saluran cerna dan erupsi kulit yang terjadi.²⁶



Gambar 3. Jalur potensial otak-saluran cerna-kulit pada akne vulgaris. (1) Gangguan psikologis atau kombinasi dengan (2) diet tinggi lemak, makanan olahan tanpa serat, menyebabkan perubahan pada (3) motilitas usus dan mikrobiota (4) Kehilangan biofilm mikroba normal (khususnya *Bifidobacterium*) menyebabkan permeabilitas usus dan pengeluaran endotoksin (5) Inflamasi dan stres oksidatif meningkat, substansi P meningkat, sensitivitas insulin menurun karena endotoksemia (6) Pada individu yang rentan secara genetik terhadap AV, jalur ini akan meningkatkan kemungkinan produksi sebum yang berlebih, eksaserbasi lesi AV dan bertambahnya tekanan psikologis. Probiotik dan antimikroba berperan dalam memutus siklus ini pada tingkat saluran cerna atau usus.⁴

Hypochlorhydria merupakan salah satu faktor risiko berkembangnya bakteri usus secara berlebihan. Gejala yang timbul seringkali ringan seperti perut kembung, diare, nyeri perut dan konstipasi sedangkan fibromyalgia, *chronic fatigue syndrome* dan malabsorpsi protein, lemak, karbohidrat, vitamin B dan mikronutrien lain jarang terjadi. Bakteri yang berlebihan juga memerlukan nutrisi, memproduksi metabolit yang toksik dan menyebabkan cedera pada *enterocytes* usus halus serta meningkatkan permeabilitas usus. Pengobatan yang diberikan akan mengembalikan pertahanan usus yang normal.²⁷

Penelitian lain menunjukkan bahwa stres secara psikologis akan memperpendek jangka waktu bakteri normal berada di usus halus, memicu pertumbuhan berlebihan bakteri patogen dan mengubah permeabilitas usus. Eradikasi bakteri patogen akan mengurangi gejala-gejala emosi seperti depresi dan kecemasan. Penelitian baru-baru ini, melaporkan prevalensi bakteri patogen pada pasien AV rosasea adalah 10 kali lebih besar dibandingkan kontrol. Pemberian probiotik secara oral telah terbukti menurunkan bakteri patogen. Berdasarkan penelitian terdahulu, pasien AV cenderung memiliki peningkatan reaktivitas terhadap bakteri yang terdapat dalam feses. Sekitar 66% dari 57 pasien AV menunjukkan reaktivitas positif terhadap bakteri *coliforms* dalam feses.²⁸

Beberapa tahun terakhir, probiotik telah diketahui turut berperan dalam mempertahankan kesehatan usus karena mengandung bakteri

hidup yang menguntungkan. Probiotik oral maupun topikal dapat digunakan pula untuk mencegah AV. Probiotik bekerja sebagai pelindung kulit, memiliki sifat antimikrobal dan mencegah terjadinya reaksi inflamasi.⁴

TERAPI PROBIOTIK PADA AKNE VULGARIS

Probiotik Oral

Sejak tahun 1930, para ahli sudah merekomendasikan *L. acidophilus* untuk mengobati AV namun hanya sedikit penelitian mengenai efikasinya. Dr. Silver (1961) melakukan penelitian pada 300 pasien AV dengan memberikan probiotik oral yang berisi campuran *L. acidophilus* dan *L. bulgaricus* selama 8 hari, *washout* selama 2 minggu kemudian diberikan kembali selama 8 hari. Hasil penelitian didapatkan 80% pasien menunjukan perbaikan. Hasil penelitian tersebut diduga terdapat hubungan antara AV dengan proses metabolisme pada saluran cerna.²⁹

Sebuah penelitian lain di Italia menggunakan 250 mg *L. acidophilus* dan *B. bifidum* oral sebagai terapi tambahan pada 20 orang pasien AV dan hasilnya terjadi perbaikan lesi, peningkatan toleransi dan tingkat kepatuhan terhadap antibiotik yang digunakan.³⁰ Probiotik juga memperpendek waktu penyembuhan. Penelitian pada 56 pasien AV menunjukan bahwa pemberian minuman fermentasi yang mengandung *Lactobacillus* selama lebih dari 12 minggu, dapat mengurangi gejala klinis AV. Konsumsi minuman probiotik juga menurunkan jumlah lesi AV yang berkaitan dengan penurunan produksi sebum. Walaupun penambahan laktoferin pada minuman probiotik lebih efektif dalam menurunkan jumlah lesi inflamasi tetapi manfaat yang sama juga didapat dari minuman yang hanya mengandung probiotik saja, hal ini menunjukkan bahwa probiotik memang memiliki peran dalam terapi AV.³¹

Prebiotik dan probiotik dapat menurunkan tanda-tanda inflamasi sistemik dan stres oksidatif. Tingginya kadar lipid peroksidatif pada AV membuat kebutuhan antioksidan dalam darah cukup besar. Peran probiotik untuk menangani keadaan tersebut adalah dengan membatasi stres oksidatif sistemik. Probiotik oral dapat mengatur pelepasan *cytokines* inflamasi dalam kulit dan menurunkan *interleukin-1α*. Pengaturan ini merupakan suatu hal yang menguntungkan dalam penanganan AV.³²

Probiotik Topikal

Dengan semakin banyaknya bukti keberhasilan probiotik sistemik dalam pengobatan AV, penelitian tentang manfaat probiotik topikal pun meningkat. Serupa dengan probiotik oral, penggunaan probiotik topikal sudah dilakukan pada awal tahun 1900-an, hanya saja tidak dilakukan uji klinik saat itu.³³ Baru pada tahun 1999, Di Marzio, dkk melakukan uji klinik pertama yang mengevaluasi probiotik topikal dan efeknya terhadap produksi *ceramide* di kulit. *Ceramide* adalah molekul lipid berlipin yang terdiri dari 50% dari matriks lipid dalam ruang antar sel stratum korneum. Kandungan *ceramide* yang rendah didapatkan pada orang tua, dermatitis atopik, psoriasis dan AV.³⁴

Bakteri *Streptococcus thermophilus*, bakteri yang banyak ditemukan di yogurt, dapat meningkatkan produksi *ceramide* bila digunakan pada kulit selama 7 hari. Salah satu *ceramide sphingolipid* yaitu *phytosphingosine*, memiliki aktivitas antiinflamasi dan antimikroba melawan *P. acnes*. Rendahnya kadar *sphingolipid* pada pasien AV dan hilangnya kandungan *ceramide* saat musim dingin akan meningkatkan risiko terjadinya AV. Pemberian topikal *phytosphingosine* 0,2% dapat mengurangi lesi inflamasi AV berupa papul dan pustul sebanyak 89% dalam 2 bulan penelitian.³⁵

Bifidobacterium longum dan *Lactobacillus paracasei* dapat meredakan peradangan kulit yang dimediasi oleh substansi P yang merupakan mediator utama stres yang diinduksi oleh amplifikasi pada peradangan dan produksi sebum pada pasien AV.³⁶ Penelitian di Korea melaporkan penggunaan pelembap probiotik dari bakteri *Enterococcus faecalis* selama 8 minggu dapat menurunkan lebih dari 50% inflamasi akibat AV.³⁷ Beberapa bakteri juga mensekresi peptida antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan *P. acnes*. *Streptococcus salivarius* menghambat *P. acnes* dengan mensekresikan *bacteriocin-like inhibitory substance*. Bakteri ini menghambat beberapa jalur inflamasi dan mengaktifkan imunomodulator, *inhibitor* kompetitif terhadap *binding site* serta mencegah kolonisasi bakteri jenis lain yang patogen.³⁸

Penelitian yang lebih baru berfokus pada mekanisme peptida antimikroba (PAM) yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan menghambat pertumbuhan bakteri, jamur, virus dan tumor serta dapat mengatasi resistensi sehingga menjadikan PAM sebagai target baru yang potensial untuk pengobatan terapeutik AV di masa depan.³⁹

KESIMPULAN

Akne vulgaris sejatinya bukan merupakan penyakit saluran cerna namun tampaknya cukup banyak bukti yang menunjukkan bahwa mikroba usus dan integritas saluran cerna merupakan faktor yang berkontribusi dalam proses terjadinya AV. Probiotik oral dan topikal muncul sebagai pilihan pengobatan yang menarik atau digunakan sebagai terapi adjuvan pada AV. Meskipun penelitian tambahan masih perlu dilakukan, uji klinik yang dilakukan sejauh ini terus memberikan bukti bahwa probiotik dapat menyembuhkan lesi AV dengan efek

sampling yang sangat minimal. Pada tahun-tahun mendatang, formulasi probiotik memiliki potensi untuk menjadi komponen terapi AV yang fundamental dan dapat meningkatkan kemanjuran terapi AV yang sudah ada saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Das S, Reynolds R. Recent Advances In Acne Pathogenesis: Implications For Therapy. *American Journal Clinic Dermatology*. 2014;15(6):479-88.
2. Seaton E. Pathogenesis And Recommended Management Of Acne. *Prescriber*. 2011;22(21):46-57.
3. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019:1-10.
4. Bowe W, Logan A. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathology*. 2011:1-11.
5. Dietert R, Dietert J. Review: the microbiome and sustainable healthcare. *Healthcare*. 2015;3:100-29.
6. Lederberg J, McCray A. Ome Sweet Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
7. Boon E, Meehan C, Whidden C, Wong D, Langille M, Beiko R. Interactions in the microbiome: communities of organisms and communities of genes. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;38:1-59.
8. Ursell L, Metcalf J, Parfrey L, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70:S38-44.
9. Houtman J, highlander S. The human microbiome: your own personal ecosystem. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-79.
10. Hair M, Sharpe J. *Fast facts about the human microbiome* Washington: University of Washington: Center for ecogenetics & Environmental Health; Tersedia dari: http://depts.washington.edu/ceeh/downloads/FF_Microbiome.pdf. Diakses tanggal 07 Maret 2020.
11. Grice E, Segre J. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244-53.
12. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013;498:367-70.
13. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018:1-13.
14. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore P. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096-100.
15. Hannigan G, Meisel J, Tyldsley A, Zheng Q, Hodkinson B, SanMiguel A, et al. The human skin doublestranded dna virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*. 2015;6:e01578-15.
16. Nakatsuji T, Chiang H, Jiang S, Nagarajan H, Zengler K, Gallo R. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431-9.
17. Zeeuwen P, Boekhorst J, Bogaard E, Koning Hd, Kerkhof Pvd, Saulnier D, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol*. 2012;13:R101.
18. FAO/WHO. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. 2002. Tersedia dari: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Diakses tanggal 05 Maret 2020.
19. Lee Y. Effects of Diet on Gut Microbiota Profile and the Implications for Health and Disease. *Biosci Microbiota Food Health*.

- 2013;32(1):1-12.
20. Sanchez B, Delgado S, Blanco-Miguez A, Lourenco A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:1.
21. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-35.
22. Findley K, Grice E. The skin microbiome: a focus on pathogens and their association with skin disease. *PLoS Patholog*. 2014;10(10):e1004436.
23. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2152-60.
24. Porubsky C, Glass A, Comeau V, Buckley C, Goodman M, Kober M. The Role of Probiotics in Acne and Rosacea. *IntechOpen*. 2018:1-16.
25. Zhang H, Liao W, Chao W, Chen Q, Zeng H, Wu C, et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol*. 2008;3(9):555-61.
26. Stokes J, Pillsbury D. The effect on the skin of emotional and nervous states: III. Theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism. *Arch Derm Syphilol*. 1930;22:962-93.
27. Ghoshal U, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):103-20.
28. Strickler A, Kolmer J, Schamberg J. Complement fixation in acne vulgaris. *J Cutaneous Dis*. 1916;34:166-78.
29. Siver R. Lactobacillus for the control of acne. *J Med Soc New Jersey*. 1961;59:52-3.
30. Marchetti F, Capizzi R, Tulli A. Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. *Clin Ter*. 1987(122):339-43.
31. Kim J, Ko Y, Park Y, Kim N, Ha W, Cho Y. Dietary effect of lactoferrinenriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010(26):902-9.
32. Cazzola M, Tompkins T, Matera M. Immunomodulatory impact of a synbiotic in T(h)1 and T(h)2 models of infection. *Ther Adv Respir Dis*. 2010(4):259-70.
33. Peyri J. Topical bacteriotherapy of the skin. *J Cutaneous Dis*. 1912;30:688-9.
34. Breiden B, Sandhoff K. The role of sphingolipid metabolism in cutaneous permeability barrier formation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):441-52.
35. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting H. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci*. 2007;29:181-90.
36. Lee W, Jung H, Lee H, Kim B, Lee S, Kim dW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2008(300):311-6.
37. Kang B, Lee JSG, Kim J, Kim S, Han Y, Kang H, et al. Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalis SL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol*. 2009(47):101-9.
38. Brook I. Bacterial interference. *Crit Rev Microbiol*. 1999(25):155-72.
39. Zhang Z, Mu L, Tang J, Duan Z, Wang F, Wei L, et al. A small peptide with therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *pLoS One*. 2013;8(8):e72923.