

# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

SPECIAL ISSUE

## Tata Laksana Terkini Endometriosis

Hubungan Lama Rawat Inap dengan  
Kejadian Depresi pada Anak Usia 10-18 Tahun  
yang Dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
hal. 18



Profil *Pemphigus Vulgaris* di Instalasi Rawat Inap  
RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2014 - Desember 2019  
hal. 27



## 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 Kristiyanti, 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 Yudiatmoko, 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 Fitriicia 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](mailto:medicinus@dexagroup.com)

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

[www.dexa-medica.com](http://www.dexa-medica.com)

# Contents

- 2 Instruction for Authors
- 


## LEADING ARTICLE:

- 3 Tata Laksana Terkini Endometriosis
- 

## SEKILAS PRODUK

- 15 Pamorelin
- 

## RESEARCH

- 18 Hubungan Lama Rawat Inap  dengan Kejadian Depresi pada Anak Usia 10-18 Tahun yang Dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya
- 27 Profil *Pemphigus Vulgaris* di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2014 - Desember 2019
- 

## CASE REPORT

- 36 *Familial Erythema Annulare Centrifugum* pada Anak Usia 9 Tahun
- 44 Terapi Oral dan Tetes Mata Topikal pada *Green Nail Syndrome* Satu Kombinasi Laporan Kasus
- 

## MEDICAL REVIEW

- 50 Tata Laksana *Herpes Zoster*
- 61 The Promising Therapeutic Effects of *Nigella Sativa*
- 

## PATIENT COMPLIANCE

- 70 Resistansi *Clopidogrel*: Apa, Mengapa dan Bagaimana Selanjutnya?
- 

- 79 PERSPECTIVE
- 

## CONTRIBUTION

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

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

### ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given  
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English  
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-eruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement  
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part  
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume  
Turan I, Wredmark T, Fellender-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. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book  
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).  
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> 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 10<sup>th</sup> 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 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report  
Issued by funding/sponsoring agency:  
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860  
Issued by performing agency:  
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation  
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material  
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

### ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet  
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

# TATA LAKSANA TERKINI ENDOMETRIOSIS

**Dr. dr. Binarwan Halim, M.Ked(OG), MKM, Sp. OG(K), FICS<sup>1,2,3</sup>, dr. Timothy Adiwinata<sup>3</sup>**

*1. Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H. Adam Malik, Medan*

*2. Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, Medan*

*3. Klinik IVF Halim Fertility Center, RSIA Stella Maris, Medan*

## **ABSTRAK**

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi jinak yang sering dijumpai pada wanita usia reproduktif dengan insidensi sebesar 10%. Banyak teori mengenai terjadinya endometriosis, dan sampai sekarang etiopatogenesis kondisi ini masih kontroversial. Memahami berbagai kemungkinan patogenesis endometriosis dapat menjadi dasar tata laksana kondisi ini. Manajemen terapi saat ini masih berdasarkan gejala utama yang dialami oleh wanita dengan endometriosis, berupa nyeri dan infertilitas. Sejumlah terapi telah dikembangkan berdasarkan patogenesis endometriosis, ditinjau dari aspek imunologi, angiogenik, hormonal, genetik, neurogenesis lokal, serta sensitisasi sentral, namun hingga saat ini terapi yang ideal dan bersifat kuratif untuk endometriosis masih belum didapatkan.

**Kata kunci:** endometriosis, infertilitas, tata laksana terkini

## **ABSTRACT**

Endometriosis is a benign gynecological disease that is often found among women in reproductive age with 10% of incidence. There are many theories regarding development of endometriosis, and to date the etiopathogenesis of this disease is still controversial. Understanding the various pathogenesis of endometriosis is important for the management of endometriosis. The current management of endometriosis is still focused on the main symptoms experienced by the patients, such as pain and infertility. A number of therapeutic approaches have been developed based on the pathogenesis of endometriosis, in terms of immunological, angiogenic, hormonal, genetic, local neurogenesis, and central sensitization aspects. However, the ideal and curative treatment for endometriosis has not been found.

**Keywords:** endometriosis, infertility, current management

## **PENDAHULUAN**

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi jinak yang sering dijumpai pada wanita usia reproduktif dengan insidensi sebesar 10%. Beberapa teori patogenesis endometriosis telah diajukan, pemahaman patogenesis yang baik dapat meningkatkan pilihan pengobatan yang ada saat ini dan menjadi dasar pengembangan terapi baru. Manajemen terapi endometriosis saat ini masih berfokus pada penanganan gejala utama yang dialami pasien, yaitu nyeri dan infertilitas. Pengobatan nyeri terkait endometriosis saat ini didasarkan pada penekanan produksi estrogen, yang relatif masih memiliki beberapa keterbatasan.<sup>1</sup> Pengaruh endometriosis terhadap infertilitas juga merupakan suatu hal yang tidak dapat diabaikan, karena data menunjukkan bahwa endometriosis ditemukan pada 33% wanita dengan infertilitas.<sup>2</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi peningkatan minat dalam pengembangan dan pengujian farmakoterapi

baru untuk endometriosis dengan target terapi yang beragam, melibatkan aspek imunologi, angiogenik, hormonal, genetik, neurogenesis lokal, serta sensitisasi sentral dari patogenesis penyakit endometriosis, sehingga terapi ini memiliki potensi untuk lebih baik dalam menargetkan mekanisme yang dapat menghasilkan regresi penyakit.

### DEFINISI

Endometriosis adalah penyakit kronis yang ditandai dengan keberadaan jaringan endometrium yang terdiri dari kelenjar dan stroma, di luar rongga endometrium, yang berhubungan dengan timbulnya nyeri panggul dan infertilitas. Lesi endometriosis ektopik ini banyak ditemukan di rongga panggul seperti pada ovarium, ligamentum, peritoneum, usus, dan kandung kemih.<sup>3-5</sup> Definisi klasik yang sudah disebutkan sebelumnya sudah tidak lagi mencerminkan ruang lingkup dan manifestasi penyakit yang sebenarnya. Saat ini endometriosis lebih dianggap sebagai penyakit sistemik daripada penyakit lokal pada panggul, karena endometriosis juga memengaruhi metabolisme di hati dan jaringan adiposa sehingga mencetuskan kondisi inflamasi sistemik serta mengubah ekspresi gen di otak yang menyebabkan sensitisasi nyeri dan gangguan *mood*.<sup>6</sup>

### EPIDEMIOLOGI

Prevalensi dan insidensi endometriosis sulit untuk dihitung secara tepat karena saat ini belum terdapat metode diagnostik noninvasif yang dapat dilakukan dengan cepat. Perkiraan terbaik yang dapat diambil sebagai acuan adalah sekitar 10% wanita usia reproduktif menderita endometriosis,<sup>7</sup> atau secara kasar dapat diperkirakan terdapat 190 juta wanita usia reproduktif yang menderita endometriosis di seluruh dunia berdasarkan data populasi wanita usia reproduktif di dunia dari World Health Organization (WHO) tahun 2021.<sup>8</sup> Prevalensi endometriosis berkisar antara 2-11% pada wanita asimtomatik, 5-50% pada wanita dengan infertilitas, 5-21% pada pasien wanita yang menjalani rawat inap dengan indikasi nyeri pelvis. Untuk penderita endometriosis simtomatik, prevalensi berkisar antara 49-75% pada wanita dengan nyeri pelvis kronik.<sup>7</sup>

### FAKTOR RISIKO

Diagnosis yang terlambat dan onset gejala endometriosis dapat mengakibatkan tertundanya penanganan endometriosis secara dini sehingga memungkinkan perkembangan endometriosis menjadi derajat berat.<sup>7,9</sup> Profil genetik, aktivitas hormon, proses inflamasi, dan imunologi memainkan peran penting dalam manifestasi dan progresivitas endometriosis.<sup>10</sup> Beberapa penelitian mempelajari kaitan antara faktor risiko endometriosis yang spesifik dalam kelompok usia tertentu.

Tabel 1. Faktor risiko dan faktor protektif terhadap endometriosis<sup>7,9,11</sup>

Faktor Risiko	Faktor Protektif
Kelompok usia janin - anak : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paparan <i>diethylstilbestrol</i> (DES)</li> <li>• Berat badan lahir rendah</li> <li>• Kehamilan lewat waktu</li> <li>• <i>Menarche</i> yang terlalu dini</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivitas fisik pada kelompok usia anak-anak dan dewasa</li> <li>• Faktor makanan</li> <li>• Laktasi</li> <li>• Konsumsi buah sitrus</li> </ul>
Kelompok usia remaja – dewasa : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siklus menstruasi yang pendek</li> <li>• Indeks massa tubuh yang rendah</li> <li>• Rasio pinggang-pinggul yang rendah</li> <li>• Paritas yang rendah</li> <li>• Racun lingkungan</li> <li>• Kerja larut malam</li> <li>• Merokok</li> </ul>	

### PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Perjalanan penyakit endometriosis melibatkan interaksi endokrin, imunologi, proses inflamasi, dan proses proangiogenik.<sup>5</sup> Belum dapat ditentukan secara pasti apakah interaksi faktor-faktor tersebut bersifat kausal atau pendukung proses patogenesis dan patofisiologi endometriosis. Walaupun perjalanan penyakit endometriosis belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa teori berikut ini telah diajukan untuk menggambarannya.

#### Teori Menstruasi *Retrograde*

Teori menstruasi *retrograde* dikemukakan oleh Sampson.<sup>12</sup> Menstruasi *retrograde* menyatakan bahwa jaringan endometrium yang dilepaskan karena menstruasi diangkut melalui saluran tuba ke dalam rongga peritoneum di mana terjadi implantasi jaringan endometrium

ektopik pada permukaan organ-organ di dalam rongga panggul.<sup>4</sup>

### Teori Metaplasia Selomik

Endometriosis dapat ditemukan juga di diafragma, pleura, paru-paru, dan perikardium, di mana menstruasi *retrograde* tidak terjadi. Kondisi ini mengarah pada konsep metaplasia selomik dalam patogenesis endometriosis.<sup>13</sup> Teori metaplasia selomik menyatakan bahwa endometriosis dihasilkan dari perubahan metaplastik spontan pada sel mesotel yang berasal dari epitel selomik yang terletak di peritoneum dan pleura.<sup>12</sup>

### Teori Metastasis

Meskipun metaplasia selomik dapat menjelaskan endometriosis di rongga panggul, rongga dada, saluran kemih dan pencernaan, kanalis inguinalis, dan umbilikus, beberapa bukti penelitian menunjukkan bahwa penyebaran dapat terjadi melalui jalur vaskular atau limfatik dari sel-sel endometrium.<sup>12</sup>

### Teori Embryonic Rest

Jaringan endometrium ektopik juga pernah terdeteksi pada janin perempuan. Sel-sel residual duktus Wolffian atau Mullerian tidak terobliterasi dan berkembang menjadi lesi endometriotik yang merespons estrogen.<sup>12</sup>

### Teori Sel Punca

Sel punca atau *stem cell* terdapat di lapisan basalis endometrium, sehingga lapisan basalis endometrium tidak dilepaskan dari lapisan fungsional pada saat menstruasi. Sel punca bersifat *pluripotent*, yakni mampu berdiferensiasi menjadi satu atau lebih jenis sel khusus. Pada keadaan normal, sel punca endometrium tidak berdiferensiasi, diduga karena kurang responsif terhadap stimulus *steroid* ovarium. Sel punca endometrium memiliki asal dari sumsum tulang yang mendukung teori penyebaran hematogen dari sel-sel punca ini, di mana sel punca yang berdiferensiasi menjadi sel endometrium bermigrasi ke lokasi ektopik dan menjadi lesi endometriosis.<sup>12</sup>

### Teori Autoimun dan Defisiensi Imun

Endometriosis dapat timbul ketika terjadi defek pada sistem kekebalan tubuh. Teori ini didukung oleh fakta bahwa penyakit autoimun lebih sering ditemukan pada wanita dengan endometriosis. Beberapa perubahan sistem kekebalan tubuh pada wanita dengan endometriosis adalah peningkatan jumlah makrofag yang teraktivasi, penurunan imunitas seluler, dan penekanan fungsi sel *natural killer* (NK).<sup>12</sup>

## KLASIFIKASI

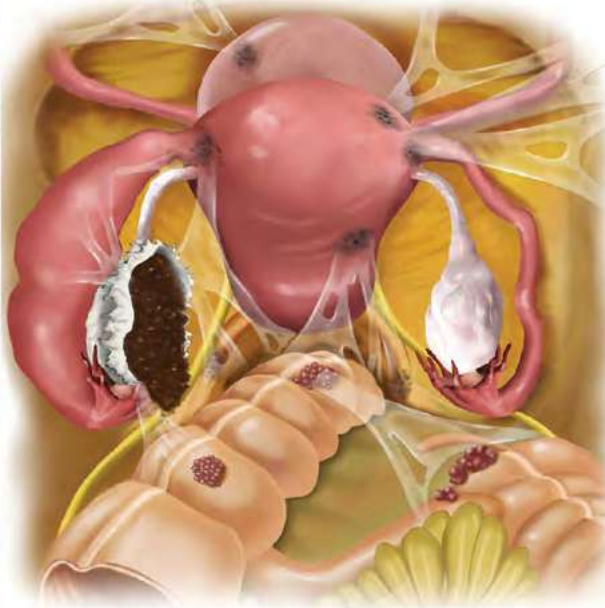
Konsensus World Endometriosis Society pada tahun 2014 memutuskan bahwa model klasifikasi penyakit endometriosis dapat menggunakan klasifikasi dari Revised American Society for Reproductive Medicine (r-ASRM), klasifikasi Enzian, dan *Endometriosis Fertility Index* (EFI). Hingga ditemukannya sistem klasifikasi yang lebih baik, ahli bedah sebaiknya menggunakan sistem klasifikasi endometriosis r-ASRM dan Enzian untuk mengoptimalkan informasi pascaoperasi. Derajat endometriosis dalam klasifikasi r-ASRM mempunyai korelasi yang terbatas dengan tingkat beratnya gejala dan infertilitas terkait endometriosis. Klasifikasi Enzian digunakan untuk menilai *deeply infiltrative endometriosis* (DIE).<sup>15,16</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi endometriosis berdasarkan lokasi<sup>14</sup>

No	Klasifikasi Endometriosis
1.	Endometriosis peritoneum superfisial
2.	Endometrioma
3.	Endometriosis susukan dalam
4.	Adenomioma

Klasifikasi r-ASRM tidak menilai keterampilan dan upaya yang dibutuhkan ahli bedah dalam pengangkatan endometriosis, oleh karena itu klasifikasi endometriosis yang baru telah dibentuk oleh American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) tahun 2021, yang secara akurat memberikan informasi tingkat kesulitan pembedahan yang dibutuhkan dalam pengangkatan endometriosis di rongga panggul. Klasifikasi AAGL 2021 mempunyai korelasi yang baik antara tingkat klasifikasi dengan beratnya gejala, walaupun terdapat keterbatasan yaitu tidak dapat diterapkan pada endometriosis di luar rongga panggul.<sup>17</sup>

<b>Superficial</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	2
≥ 3 cm	4
<b>Vagina (muscularis)</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
<b>Left Ovary</b>	<b>Score</b>
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
<b>Left Ureter</b>	<b>Score</b>
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
<b>Left Fallopian Tube</b>	<b>Score</b>
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
<b>Cul-de-sac obliteration</b>	<b>Score</b>
Partial	6
Complete	9
<b>Rectum/ Sigmoid colon</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	7
≥ 3 cm	9
<b>Rectovaginal septum</b>	<b>Score</b>
Present	8



<b>Retrocervical</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	5
≥ 3 cm	8
<b>Bladder/ detrusor</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
<b>Right Ovary</b>	<b>Score</b>
Superficial	2
< 3 cm	5
≥ 3 cm	7
<b>Right Ureter</b>	<b>Score</b>
Extrinsic	6
Intrinsic	8
Hydroureter	9
<b>Right Fallopian Tube</b>	<b>Score</b>
Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4
Severe immobility	6
Complete obstruction	7
<b>Small bowel/ Cecum</b>	<b>Score</b>
< 3 cm	6
≥ 3 cm	8
<b>Appendix</b>	<b>Score</b>
Present	5

AAGL Endometriosis Stage	Total Score
Stage 1	≤8
Stage 2	9 to 15
Stage 3	16 to 21
Stage 4	>21

Gambar 1. Klasifikasi American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) 2021<sup>17</sup>

**DIAGNOSIS**

Laparoskopi telah menjadi landasan diagnosis yang akurat dari endometriosis terdahulu, namun dengan perkembangan paradigma modern, individu dengan nyeri panggul, dismenorea, tumor kistik di ovarium, ataupun infertilitas, diagnosis endometriosis sudah dapat ditegakkan secara klinis dan sebaiknya segera diterapi secara medikamentosa tanpa melewati tahap laparoskopi diagnostik.<sup>18</sup>

Tabel 3. Gejala klinis endometriosis

Gejala Klinis Utama <sup>19-21</sup>	Rekomendasi ESHRE 2021 <sup>22</sup>
Gejala lokal (panggul) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyeri panggul</li> <li>• Dismenorea</li> <li>• Dispareunia</li> <li>• Infertilitas</li> <li>• Tumor kistik ovarium</li> </ul> Gejala penyerta : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Fatigue</i></li> <li>• Diskezia</li> <li>• Perut kembung, mual, dan nyeri perut saat menstruasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dismenorea, dispareunia, disuria, diskezia</li> <li>• Perdarahan rektal atau hematuria yang terasa nyeri</li> <li>• Nyeri ujung bahu, <i>fatigue</i></li> <li>• Pneumotoraks katamenial</li> <li>• Nyeri dada, batuk, <i>hemoptysis</i> siklik</li> <li>• Nyeri dan bengkak pada bekas luka secara siklik</li> </ul>

\* ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

Tabel 4. Pemeriksaan fisik endometriosis<sup>22-24</sup>

1. Inspeksi vagina: lesi proliferaatif merah yang berdarah jika disentuh
2. Pemeriksaan bimanual:
  - Menilai ukuran, posisi, dan mobilitas dari uterus
  - Palpasi nodul endometriosis
  - Palpasi ligamentum sakrouterina, vagina, ruang rektovagina, cavum Douglas, adneksa, kolon rektosigmoid, dan kandung kemih

### Penanda Biokimia

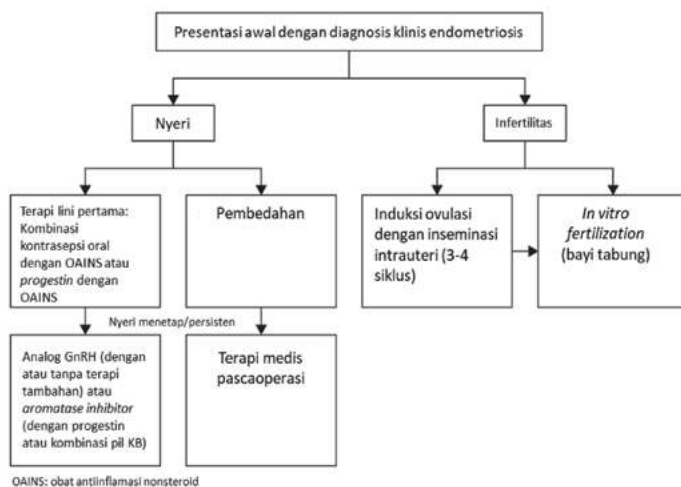
Penanda biokimia yang paling banyak dikembangkan untuk diagnosis endometriosis adalah *cancer antigen-125* (CA-125), *cancer antigene-199* (CA-199), *interleukin-6* (IL-6), dan *urocortin*.<sup>25,26</sup> CA-125 secara signifikan berkaitan dengan adhesi pelvis, di mana nilai CA-125  $\geq 35$  U/ml mempunyai risiko 5,4 kali lebih besar untuk mengalami adhesi berat, sedangkan CA-125  $>65$  U/ml dianggap berkorelasi dengan endometriosis stadium lanjut.<sup>27</sup> Nilai CA-125 dapat digunakan untuk melakukan *follow-up* progresivitas endometriosis selama terapi. Terdapat banyak biomolekul yang dikembangkan sebagai penanda biokimia endometriosis, namun belum ada yang memiliki sensitivitas dan *specificity* yang teruji, oleh karena itu, penanda biokimia saat ini hanya menjadi pelengkap metode diagnosis selain pencitraan atau laparoskopi. Pendekatan diagnostik baru seperti *micro-RNA* (miRNA) yang berada dalam peredaran darah sistemik telah dianggap sebagai kandidat *biomarker* yang menjanjikan karena stabil dalam sirkulasi dan memiliki profil ekspresi yang sangat spesifik.<sup>28,29</sup> Terdapat enam miRNA yang dapat digunakan untuk membedakan antara endometriosis dan patologi ginekologi lainnya, yaitu miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p, miR-451a, miR-3613-5p, and let-7b.<sup>30</sup>

### Pencitraan

Pencitraan pada wanita dengan dugaan endometriosis perlu dipertimbangkan jika hasil pemeriksaan fisik normal. Hasil pencitraan yang normal tidak mengeksklusi diagnosis endometriosis, terutama endometriosis superfisial. Pencitraan untuk endometriosis dapat dilakukan dengan ultrasonografi (USG) transvaginal dan *magnetic resonance imaging* (MRI), terutama untuk endometriosis susukan dalam.<sup>22,23</sup>

### TATA LAKSANA

Tata laksana endometriosis dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan gejala utama, yaitu nyeri terkait endometriosis dan infertilitas.<sup>22</sup> Tata laksana medikamentosa dan pembedahan, keduanya memberi hasil yang efektif dalam penanganan nyeri terkait endometriosis.<sup>18</sup> Tata laksana medikamentosa yang tersedia saat ini hanya sebatas memodulasi gejala dengan cara menekan fungsi ovulasi atau menginduksi kondisi hipoestrogenik, namun belum terdapat terapi yang mampu mengintervensi patofisiologi endometriosis secara langsung dengan profil keamanan yang baik dan kandungan efek kontrasepsi yang tidak diinginkan pada wanita yang merencanakan kehamilan.<sup>1,31</sup>

Gambar 2. Algoritma tata laksana endometriosis<sup>6</sup>



## MANAJEMEN NYERI ENDOMETRIOSIS

### Analgesik

Analgesik yang diberikan adalah *paracetamol* dan obat *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID). NSAID dapat digunakan sebagai lini pertama untuk mengatasi gejala nyeri terkait endometriosis, karena dapat menghambat produksi *prostaglandin*, yang berkontribusi terhadap peradangan dan nyeri terkait endometriosis.<sup>22,32</sup>

### Terapi Hormonal

Pengobatan hormonal menjadi pilihan terapi lini pertama untuk pasien yang tidak memiliki keinginan untuk hamil segera. Saat ini, pengobatan hormonal adalah obat yang paling efektif untuk pengobatan endometriosis, dengan cara penghambatan aksis hipotalamus-pituitari-ovarium dan pseudodesidualisasi yang menghambat proses implantasi jaringan endometriotik ektopik.<sup>33</sup>

**Tabel 5.** Terapi hormonal endometriosis<sup>34,35</sup>

- Progestogen
- Antiprogestogen
- Pil kontrasepsi kombinasi (PKK)
- Agonis *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)
- Antagonis GnRH, *levonorgestrel intrauterine system* (LNG-IUS)
- *Danazol*
- *Aromatase inhibitor*

Meskipun bervariasi, terapi hormonal ini memiliki kemampuan yang tidak jauh berbeda dalam mengatasi gejala nyeri dan memberikan tingkat perbaikan klinis. Namun dalam praktik klinis, masing-masing terapi mempunyai implikasi yang berbeda, mengingat tidak ada terapi hormonal yang bebas dari efek samping,<sup>34</sup> seperti adanya kandungan efek kontrasepsi yang tidak dianjurkan bagi wanita yang berencana untuk hamil. Pedoman ESHRE tahun 2021 merekomendasikan penggunaan progestogen, PKK, agonis GnRH, atau antagonis GnRH untuk mengatasi gejala nyeri terkait endometriosis.<sup>22,31,35</sup>

### Pil Kontrasepsi Kombinasi

Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) digunakan untuk mengurangi gejala dispareunia, dismenorea, dan nyeri di luar haid.<sup>22</sup> PKK yang digunakan secara kontinu akan menghambat menstruasi dan menghasilkan pengurangan nyeri terkait endometriosis yang lebih besar dibandingkan dengan yang diminum secara siklik.<sup>31,36</sup> PKK berpotensi membuat suasana tubuh seperti dalam keadaan hamil, hal ini disebut dengan keadaan *pseudopregnancy*.

### Progesterone

*Medroxyprogesterone acetate* (MPA), *levonorgestrel intrauterine system* (LNG-IUS), dan *dienogest* bekerja melalui mekanisme desidualisasi dan atrofi endometrium.<sup>37</sup> LNG-IUS dan implan subdermal *etonogestrel* merupakan pilihan terapi *progesterone* untuk mengatasi nyeri akibat endometriosis (rekomendasi B).<sup>22</sup>

### Agonis GnRH

Agonis GnRH seperti *nafarelin*, *leuprolide*, *buserelin*, *goserelin*, atau *triptorelin* digunakan sebagai salah satu pilihan dalam mengurangi nyeri terkait endometriosis, dan digunakan sebagai terapi lini kedua (rekomendasi A)<sup>23</sup> karena penekanan efek samping yang belum tentu efektif oleh PKK.<sup>31</sup> Di samping itu agonis GnRH sering digunakan sebagai terapi endometriosis derajat berat sebelum dilakukan stimulasi ovarium pada program bayi tabung. Agonis GnRH dapat dikombinasi dengan PKK untuk mencegah efek samping kondisi hipoestrogenik seperti menurunnya densitas tulang (rekomendasi B).<sup>22</sup> Penggunaan agonis GnRH ini menyebabkan penekanan estrogen yang mirip dengan kondisi menopause atau yang disebut sebagai keadaan *pseudomenopause*.

### Antagonis GnRH

*Elagolix* berpotensi menjadi terapi endometriosis dibandingkan *relugolix* dan *degarelix*, karena telah terbukti mengurangi nyeri jangka pendek secara signifikan pada dismenorea dan nyeri panggul nonmenstruasi.<sup>38</sup> Potensi efek samping yang ada pada golongan ini antara lain kemerahan pada kulit, nyeri kepala, insomnia, dan kadar lipid serum yang tinggi.<sup>39</sup> Antagonis GnRH dapat diberikan secara oral untuk mengurangi nyeri terkait endometriosis, meskipun bukti ilmiah mengenai dosis atau durasi pengobatan masih terbatas (rekomendasi B).<sup>22</sup>

### Danazol

*Danazol* bukan pilihan utama pada tata laksana nyeri terkait endometriosis karena potensi efek sampingnya yang berat (rekomendasi A) seperti akne, edema, *vaginal spotting*, penambahan berat badan, kram otot, dan penambahan rambut wajah.<sup>22,23</sup>

### Aromatase inhibitor

*Aromatase inhibitor* direkomendasikan pada wanita dengan nyeri terkait endometriosis *refractory* terhadap pembedahan atau terapi medis lainnya. *Aromatase inhibitor* diberikan dalam kombinasi dengan PKK, *progestogen*, agonis GnRH, atau antagonis GnRH (rekomendasi C).<sup>22</sup> Pemeriksaan *bone mass density* (BMD) secara berkala direkomendasikan karena *aromatase inhibitor* berpotensi menyebabkan gejala menopause dan mengurangi densitas tulang.<sup>40,41</sup>

### Pembedahan

Manajemen bedah merupakan salah satu pilihan untuk mereduksi nyeri terkait endometriosis, hal ini dipertimbangkan setelah perawatan konservatif tidak berhasil.<sup>22</sup> Manajemen bedah untuk endometriosis dapat berupa eksisi dan/atau ablasi lesi endometriosis, kistektomi, hingga histerektomi dengan atau tanpa ooforektomi.<sup>18</sup>

**Tabel 6.** Tingkat Kesulitan Manajemen Bedah Endometriosis<sup>17</sup>

Tingkat kerumitan pembedahan	
Prosedur tingkat bedah	
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eksisi atau pengeringan implan superfisial</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>stripping</i> endometrioma ovarium</li> <li>• pembedahan usus buntu</li> <li>• endometriosis susukan dalam yang tidak melibatkan usus, vagina, ureter, atau kandung kemih muskularis</li> <li>• lisis adhesi padat yang tidak melibatkan usus atau ureter</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lisis adhesi padat yang melibatkan usus atau ureter</li> <li>• eksisi lesi muskularis kandung kemih yang membutuhkan penjahitan</li> <li>• ureterolisis</li> <li>• eksisi lesi usus dengan mencukur atau reseksi <i>disc</i> saja</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eksisi lesi usus yang membutuhkan reseksi usus <i>full-thickness</i></li> <li>• eksisi lesi ureter yang membutuhkan reimplantasi atau reanastomosis</li> </ul>

## TATA LAKSANA INFERTILITAS TERKAIT ENDOMETRIOSIS

### Medikamentosa

Terapi hormonal tidak direkomendasikan pada kasus endometriosis pada wanita yang merencanakan kehamilan, kecuali bagi yang memutuskan untuk tidak segera hamil (rekomendasi C).<sup>22,42,43</sup> Adapun terapi hormonal seperti agonis GnRH dengan protokol *ultralong* bermanfaat untuk menjaga kualitas oosit dan dapat merekrut lebih banyak folikel sehingga dapat meningkatkan keberhasilan kehamilan bahkan pada wanita dengan endometriosis tingkat III-IV.<sup>44-46</sup> Agonis GnRH dapat diberikan sebagai tambahan terapi pada tindakan fertilisasi *in vitro* (FIV), *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI), dan *cryopreservation* untuk pelestarian kesuburan wanita.<sup>47</sup>

### Pembedahan

Manajemen bedah yang dapat meningkatkan kemungkinan kehamilan spontan antara lain eksisi atau ablasi lesi endometriosis, adhesiolisis untuk endometriosis yang tidak melibatkan usus, kandung kemih atau ureter, dan eksisi dinding kista endometrioma dengan memperhitungkan cadangan ovarium.<sup>48</sup> Dalam tata laksana infertilitas, sebaiknya tidak diberikan terapi penekan hormon pascaoperasi dengan tujuan tunggal untuk meningkatkan peluang kehamilan di masa depan (rekomendasi C). Laparoskopi operatif dapat ditawarkan sebagai pilihan tata laksana untuk infertilitas terkait endometriosis tingkat I/II (rekomendasi C), begitu juga dengan *deeply infiltrative endometriosis* (DIE) meskipun belum ada bukti yang meyakinkan (rekomendasi D).<sup>22</sup>

### Fertilisasi *in vitro* (FIV) dan Inseminasi Buatan

Tindakan ini merupakan teknik yang tepat pada kasus infertilitas yang berhubungan dengan endometriosis, terutama jika terdapat gangguan fungsi tuba, faktor infertilitas pria, skor *endometriosis fertility index* (EFI) rendah, dan/atau *refractory* terhadap pengobatan lain (rekomendasi C). Infertilitas dengan endometriosis tingkat I/II atau tingkat III/IV dengan tuba paten, dapat diatasi dengan inseminasi buatan (*intrauterine insemination*/IUI) yang dikombinasikan dengan terapi obat untuk stimulasi ovarium (rekomendasi D).

Tingkat kekambuhan endometriosis pasca-FIV tidak meningkat dibandingkan dengan wanita yang tidak menjalani FIV (rekomendasi B). Setelah operasi, skor EFI harus dinilai dalam menentukan tingkat keberhasilan teknologi reproduksi berbantu (TRB).<sup>22</sup> Inseminasi buatan dengan stimulasi ovarium merupakan penanganan infertilitas yang sering dilakukan sebagai alternatif dari tindakan FIV yang lebih invasif,<sup>49</sup> dan dapat digunakan sebagai tata laksana lini pertama untuk infertilitas yang tidak dapat dijelaskan.<sup>50</sup>

Sampai saat ini belum ada rekomendasi yang dapat dibuat untuk intervensi nonmedikamentosa dalam menangani gejala nyeri dan infertilitas terkait endometriosis secara spesifik. Pengobatan tradisional Tiongkok (*Chinese traditional medicine*), terapi nutrisi, elektroterapi, akupunktur, fisioterapi, olahraga, dan intervensi psikologis telah dipelajari untuk mengurangi gejala nyeri terkait endometriosis atau meningkatkan kualitas hidup pada wanita dengan endometriosis, namun hasilnya masih kontroversial.<sup>22</sup>

### PENGEMBANGAN TERAPI BARU UNTUK ENDOMETRIOSIS

Sejumlah terapi yang sedang dikembangkan mempunyai target terapi yang spesifik yaitu aspek imunologi, angiogenik, hormonal, genetik, neurogenesis lokal, dan sensitisasi sentral dari patogenesis penyakit endometriosis dengan harapan memiliki potensi yang lebih baik dalam menghasilkan regresi penyakit.<sup>1,31</sup>

**Tabel 7.** Terapi endometriosis yang sedang dikembangkan

- Agen anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): *cabergoline*, *romidepsin*, *quinagolide*<sup>1,31</sup>
- Terapi imunomodulator: *disease-modifying antirheumatic drugs*/DMARDs (*leflunomide*, *hydroxychloroquine*); *cytokines* (*interferon α-2β*, *IL-2*)<sup>51</sup>
- Penghambatan komplemen dan sel *natural killer* (NK)<sup>52</sup>
- Inhibisi reseptor nyeri *transient receptor potential vanilloid* (TRPV) dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA)<sup>53</sup>
- Aktivasi reseptor *cannabinoid* CB1R dan CB2R<sup>53</sup>
- Stimulasi nervus vagal<sup>54</sup>
- Fitokimia: *epigallocatechin gallate*, *curcumin*, *puerarin*, *ginsenoside*, dan *resveratrol*<sup>54</sup>
- *Resveratrol*, *polydatin*, *cabergoline*, dan *simvastatin* berpotensi mereduksi nyeri terkait endometriosis melalui mekanisme antioksidan<sup>55</sup>

### Kesimpulan

Diagnosis endometriosis secara klinis dapat menjadi dasar dimulainya terapi secara dini, sehingga progresivitas penyakit ke derajat yang lebih berat dapat dicegah, serta metode diagnostik invasif seperti laparoskopi dapat dihindari. Endometriosis merupakan penyakit sistemik yang membutuhkan penanganan jangka panjang, baik dengan terapi medikamentosa maupun terapi pembedahan yang merupakan pertimbangan akhir. Terapi yang tersedia untuk nyeri terkait endometriosis saat ini adalah analgesik, hormonal, eksisi/ablasi, kistektomi, dan histerektomi dengan atau tanpa ooforektomi. Terapi yang tersedia untuk infertilitas terkait endometriosis adalah agonis GnRH, eksisi/ablasi, adhesiolisis, dan fertilisasi *in vitro*. Terdapat banyak metode diagnostik dan terapi baru yang sedang dikembangkan. Dibutuhkan pendekatan pengambilan keputusan secara bersama dan mempertimbangkan preferensi individu, efek samping, kemanjuran individu, biaya, dan ketersediaan terapi dalam memilih tata laksana hormonal dan bedah. Manajemen endometriosis modern harus mencakup pendekatan yang berfokus pada pasien untuk menjaga kesejahteraan secara keseluruhan seperti manajemen stres, peningkatan kualitas hidup, serta mengatasi semua manifestasi yang bersifat kronis dan sistemik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bedaiwy MA, Alfaraaj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):555-65.
2. Berek JS, PJA H. *Berek & Novak's Gynecology 15<sup>th</sup> Ed*. Wolters Kluwer Health; 2012.
3. Caughey TLC& AB. *Blueprints Obstetrics & Gynecology*. Vol 148. 7<sup>th</sup> Ed. (Hauber M, ed.). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2018.
4. Speroff, Marc A. Fritz L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Vol 148. 8<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011.
5. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1).
6. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021;397(10276):839-52.
7. Shafir AL, Farland L V., Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51(July):1-15.
8. Organization WH. Women of reproductive age (15-49 years) population (thousands). Published 2021. Available on URL [https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/women-of-reproductive-age-\(15-49-years\)-population-\(thousands\)](https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/women-of-reproductive-age-(15-49-years)-population-(thousands)), cited Nov 2021.
9. Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, et al. Early-Life Factors, in-Utero Exposures and Endometriosis Risk: A Meta-Analysis. *Reprod Biomed Online* 2020;41(2):279-89.
10. Parasar P, Ozcan P, Terry KL, Terry KL. Endometriosis : Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017;6(1):34-41.
11. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(4):715-27.
12. Chopra S. Endometriosis: An Enigma. (Chopra S, ed.). Taylor & Francis Group, LLC; 2020.
13. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis : A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(1):30-43.
14. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, et al. Estrogen receptors and endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):1-17.
15. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017;32(2):315-24.
16. Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:111-8.
17. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1941-50.
18. Carlyle D, Khader T, Lam D, Vadivelu N, Shiwochan D, Yonghee C. Endometriosis Pain Management: a Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(9).
19. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol*. 2016;209;3-8.
20. Chiantera V, Abesadze E, Mechsner S. How to understand the complexity of endometriosis-related pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* 2017;9(1):30-8.
21. Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.
22. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of women with endometriosis. Available on URL <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx> cited Nov 2021.
23. Supriyadi A, Haryadi D, Sauqi H, et al. Konsensus Tatalaksana Nyeri Endometriosis. Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertil Indones. Available on URL [https://staff.ui.ac.id/system/files/users/kemal.harzif/publication/konsensus\\_endometriosis.pdf](https://staff.ui.ac.id/system/files/users/kemal.harzif/publication/konsensus_endometriosis.pdf) cited Nov 2021.
24. Thomas A. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):480-7.
25. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: State of the art

## DAFTAR PUSTAKA

- and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1-24.
26. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(19):2346-52.
  27. Lee Y, Lee Y, Lee S, Jung S, Chon S. Correlation of preoperative biomarkers with severity of adhesion in endometriosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(1):101637.
  28. Yeoman CJYHDDCMSRIM and IKOC. HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(5):139-148.
  29. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho SY, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(2):402-9.
  30. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):557.e1-557.e11.
  31. Schwartz K, Llarena NC, Rehmer JM, Richards EG, Falcone T. The role of pharmacotherapy in the treatment of endometriosis across the lifespan. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(8):893-903.
  32. Marjoribanks J, Ro A, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):CD001751.
  33. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;1-23.
  34. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* 2021;184(11):2807-24.
  35. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(5).doi:10.1002/14651858.CD001019.pub3
  36. Zito G, Luppi S, Giolo E, et al. Medical Treatments for Endometriosis-Associated Pelvic Pain. *Biomed Res Int* 2014;2014:191967.
  37. Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Women's Health* 2016;11(5):643-52.
  38. Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017;377:28-40.
  39. Surrey E, Taylor HS, Giudice L, et al. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis Results From Two Extension Studies. *Obstet Gynecol* 2018;132(1):147-60.
  40. Of TAC, Gynecologists O and. Committee Opinion No.66: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol* 2016;127(6):e170-4.
  41. Hong AR, Kim JH, Lee KH, et al. Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and microarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1413-22.
  42. Tanbo T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;38(1):42-9.
  43. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1-11.
  44. Ahmed TA, Ahmed SM, El-Gammal Z, et al. Oocyte aging: The role of cellular and environmental factors and impact on female fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1247:109-23.
  45. Song J, Duan C, Cai W, Wu W, Lv H, Xu J. Comparison of gnrh-a prolonged protocol and short gnrh-a long protocol in patients with thin endometrium for assisted reproduction: A retrospective cohort study. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3673-82.
  46. Cao X, Chang HY, Xu JY, et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(16):1-12.
  47. Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of

Controversy. *Clin Med Insights Reprod Heal.* 2019;13:1179558119870163.

48. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. Available on URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453273/> Cited Nov 2021.
49. Osmanloğlu Ş, Şükür YE, Tokgöz VY, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation is a successful step prior to assisted reproductive technology for couples with unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2021;0(0):1-6.
50. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391(10119):441-50.
51. Kotlyar A, Taylor HS, D'Hooghe TM. Use of immunomodulators to treat endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:56-65
52. Agostinis C, Balduit A, Mangogna A, et al. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Front Immunol.* 2021;11:599117.
53. Carey ET, Till SR, As-Sanie S. Pharmacological Management of Chronic Pelvic Pain in Women. *Drugs.* 2017;77(3):285-301.
54. Hao M, Liu X, Rong P, Li S, Guo SW. Reduced vagal tone in women with endometriosis and auricular vagus nerve stimulation as a potential therapeutic approach. *Sci Rep.* 2021;11(1345):1-15.
55. Nagayasu M, Imanaka S, Kimura M, Maruyama S, Kobayashi H. Nonhormonal Treatment for Endometriosis Focusing on Redox Imbalance. *Gynecol Obstet Invest.* 2021;86(1-2):1-12.

# HUBUNGAN LAMA RAWAT INAP DENGAN KEJADIAN DEPRESI PADA ANAK USIA 10-18 TAHUN YANG DIRAWAT DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA (2 SKP)

**Rika Hapsari, Mira Irmawati, Ahmad Suryawan, Irwanto**

*Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

## Abstrak

**Latar belakang:** Depresi dapat terjadi pada anak dengan penyakit kronis yang menjalani rawat inap. Lamanya rawat inap dapat meningkatkan prevalensi depresi yang dapat memengaruhi *outcome* pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah menilai hubungan antara lamanya rawat inap dengan depresi pada anak dengan penyakit kronis. **Metode:** Studi *cross-sectional* ini dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, mulai dari Januari sampai Maret 2019. *Screening* depresi dilakukan pada anak berusia 10-18 tahun dengan penyakit kronis seperti hemato-onkologi, penyakit ginjal kronis, penyakit liver yang menjalani perawatan  $\geq 7$  hari. Anak dengan riwayat depresi sebelumnya atau penyakit mental lainnya tidak diikutsertakan dalam penelitian. Depresi dievaluasi dengan kuesioner *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R). Analisis statistik menggunakan uji komparasi dan uji korelasi dengan nilai  $p < 0,05$ . **Hasil:** Terdapat 58 anak yang dirawat di bangsal IRNA anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan 50 anak yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 27(54%) anak laki-laki dan 23(46%) anak perempuan. Usia rata-rata adalah  $11,8 \pm 0,39$  tahun. Rata-rata lamanya rawat inap adalah  $16 \pm 1,6$  hari. Hasil *screening* menunjukkan sebanyak 39(78%) anak mengalami depresi dengan berbagai derajat yaitu depresi sedang sebanyak 17(34%) anak, dan depresi berat sebanyak 22(44%) anak, dengan rata-rata skor CDRS-R adalah  $45,2 \pm 2,3$ . Didapatkan bahwa 65,5% anak yang dirawat selama 7-14 mengalami depresi, sedangkan pada anak yang dirawat lebih dari 14 hari sebanyak 95,2% mengalami depresi, dengan nilai OR 10,52; CI 95% 1,227-90,311;  $p = 0,016$ . Hasil uji korelasi antara lamanya rawat inap dengan skor CDRS-R ( $r = 0,502$ ,  $p < 0,001$ ). **Kesimpulan:** Anak dengan penyakit kronis yang dirawat di rumah sakit lebih dari 7 hari mengalami peningkatan risiko terjadinya depresi.

**Kata kunci:** depresi, penyakit kronis, lama rawat inap.

## Abstract

**Background:** Depression can occur in children with chronic disease who are hospitalized. Prolonged hospitalization correlates with higher prevalence of depression that may affect clinical outcome. The aim of this study is to determine the correlation between length of hospitalization and depression in children with chronic disease. **Method:** This cross-sectional study was conducted at Dr. Soetomo Hospital Surabaya, from January to March 2019. Children ages 10-18 years with chronic diseases such as oncology hematology, chronic kidney disease, and liver disease hospitalized for  $\geq 7$  days were screened for depression. Children with a history of previous depression or other mental illnesses were excluded. Depression was evaluated using the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) questionnaire. Statistical analysis using comparative test and correlation test with  $p$  value  $< 0.05$ . **Results:** A total of 58 children were

treated in the pediatric ward Dr. Soetomo Hospital Surabaya, 50 met the inclusion criteria and 8 were excluded. Subjects consist of 27(54%) boys and 23(46%) girls. The mean age was  $11.8 \pm 0.39$  years. The average duration of treatment was  $16 \pm 1.6$  days. Depression screening found 39(78%) children with varying degrees of depression, 17(34%) moderate depression and 22(44%) severe depression with an average CDRS-R score of  $45.2 \pm 2.3$ . The results showed 65.5% of children who were hospitalized for 7-14 days and 95.2% of children who were hospitalized for more than 14 days had depression (OR value=10.52; 95% CI; 1.227-90.311;  $p = 0.016$ ). Correlation test results between the length of stay and CDRS-R score ( $r=0.502, p<0.001$ ). **Conclusion:** Children with chronic disease who are hospitalized more than 7 days have higher risk of depression.

**Keywords:** depression, chronic disease, length of hospitalization.

## Latar Belakang

Depresi adalah penyebab utama dari disabilitas mental pada anak dan remaja. Depresi akan menyebabkan gangguan dari fungsi belajar maupun interaksi dengan lingkungan. Depresi juga akan berdampak negatif pada perkembangan anak. Gangguan depresi pada anak berhubungan secara kuat pada kejadian depresi berulang pada masa dewasa, gangguan mental, serta meningkatnya keinginan bunuh diri.<sup>1</sup> Pada pasien anak dengan penyakit kronis yang dirawat di rumah sakit, terdapat peningkatan risiko terjadinya gangguan depresi.<sup>2</sup> Gangguan depresi sangat sering terjadi pada pasien anak dengan penyakit kronis seperti kanker dan anak dengan penyakit gagal ginjal yang menjalani terapi hemodialisis secara rutin, di mana tingginya angka prevalensi depresi dapat pula meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>3</sup>

Depresi terkait dengan beban sosial dan dapat menurunkan kualitas hidup serta fungsionalitas dari tiap individu. Depresi juga terkait dengan meningkatnya angka bunuh diri. Perlu adanya identifikasi dari faktor risiko serta tanda dan gejala awal terjadinya depresi. Depresi yang terjadi pada masa prasekolah berkaitan dengan perubahan pada perkembangan otak anak dan akan berkembang menjadi depresi berat saat memasuki usia sekolah dan remaja.<sup>4</sup>

Di Amerika terdapat 8% remaja yang dilaporkan memiliki gangguan depresi, sedangkan data pada anak masih terbatas. Di antara anak dan remaja usia 5-15 tahun terdapat 2% laki-laki dan 4% perempuan yang menderita depresi.<sup>1</sup> Dijumpai 16,3% anak yang menderita depresi pada bangsal onkologi dan hematologi.<sup>3</sup> Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai prevalensi kejadian gangguan depresi pada anak usia 10-18 tahun yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit kronis dan penyakit akut serta hubungan durasi lama rawat inap di rumah sakit dengan angka kejadian depresi pada anak usia 10-18 tahun.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan menggunakan data yang berasal dari rekam medis yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, mulai dari Maret hingga Mei 2018. *Screening* depresi dilakukan pada anak-anak usia 7-18 tahun dengan penyakit kronis seperti penyakit hematologi onkologi, penyakit ginjal kronis, dan penyakit liver yang dirawat  $\geq 7$  hari. Kriteria eksklusi adalah anak-anak dengan riwayat depresi sebelumnya atau penyakit mental lainnya yang sedang dalam pengobatan.

Evaluasi depresi dilakukan menggunakan dengan kuesioner *children's depression rating scale-revised* (CDRS-R). CDRS-R lebih sering digunakan dalam menilai tingkat keparahan depresi pada kejadian gangguan depresi pada anak dan remaja. The CDRS-R, dikembangkan berdasarkan instrumen dewasa *Hamilton depression rating scale*, namun dikembangkan khususnya untuk penggunaan pada anak usia lebih dari 6 tahun. Terdapat 17 poin yang dinilai, di mana skor total memiliki nilai minimal 17 dan maksimal 113. Skor  $>40$  mengindikasikan adanya depresi, skor 28-40 menunjukkan derajat depresi sedang, sementara skor  $<28$  mengindikasikan depresi ringan atau tanpa gejala<sup>5</sup> Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Analisis statistik menggunakan uji komparasi dengan Uji *Chi-square* atau uji *Fisher's exact* untuk menilai derajat keparahan dari depresi dan uji korelasi dengan korelasi Pearson untuk menilai hubungan lama rawat inap dan kejadian depresi dengan nilai  $p < 0.05$  menandakan signifikansi. Data diolah dengan *software* SPSS.

## Hasil

Selama periode penelitian, terdapat 58 anak yang dirawat di bangsal IRNA anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 8 anak tidak diikutsertakan dalam penelitian ini karena 3 anak telah terdiagnosis dengan depresi sebelumnya dan mendapatkan terapi antidepresan, dan 5 anak dengan status penurunan kesadaran. Dari 50 anak yang dilibatkan dalam penelitian ini, 27(54%) anak berjenis kelamin laki-laki dan 23(46%) anak berjenis kelamin perempuan. Usia rata-rata dari subjek penelitian adalah  $11,8 \pm 0,39$  tahun (Tabel 1). Durasi lama rawat inap minimal 7 hari dan paling lama adalah 60 hari, di mana rata-rata lamanya rawat inap adalah  $16 \pm 1,6$  hari.



Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n = 50
Usia ( <i>mean</i> ; tahun)	11,8±0,39
Jenis kelamin	
- Laki-laki	27 (54%)
- Perempuan	23 (46%)
Lama terapi	
- ≤ 1 tahun	32 (64%)
- > 1 tahun	18 (36%)
Ekonomi	
- Menengah ke bawah	42 (84%)
- Menengah ke atas	8 (16%)
Lama rawat inap ( <i>mean</i> ; hari)	16±1,6
- 7-14 hari	29 (58%)
- >14 hari	21 (42%)
Depresi	
- Tidak ada gejala/depresi ringan	11(22%)
- Depresi sedang	17 (34%)
- Depresi berat	22 (44%)

Pada penelitian ini, didapatkan diagnosis penyakit hematookologi sebanyak 24(48%), di mana 21(42%) dengan diagnosis leukemia dan 3(6%) dengan osteosarkoma. Sebanyak 14(28%) anak didiagnosis dengan penyakit ginjal kronis, 4(8%) anak dengan *systemic lupus erythematosus* (SLE), 4(8%) dengan penyakit jantung bawaan, 2(4%) anak dengan penyakit jantung reumatik, dan 2(4%) anak dengan *fatty liver disease*. Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata skor CDRS-R 45,2±2,3. Tabel karakteristik hasil skor CDRS-R ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik hasil skor CDRS-R

No.	Poin	Mean (n=50)
1.	Performa sekolah menurun	3,0±1,38
2.	Kesulitan bersenang-senang dengan teman sebaya	2,7±1,60
3.	Menarik diri dari lingkungan sosial	2,8 ±1,81
4.	Gangguan tidur	2,7±1,373
5.	Gangguan nafsu makan	2,5±1,32
6.	Mudah lelah	3,2±2,03
7.	Keluhan fisik	3,2±2,03
8.	Gelisah, sensitif dan mudah marah	3,4±1,57
9.	Rasa bersalah	2,5±1,37
10.	Rendahnya kepercayaan diri	3,0±1,81
11.	Perasaan tertekan	3,1±1,96
12.	Perasaan ingin mati	1,3±0,53
13.	Ide untuk bunuh diri	1,3±0,53
14.	Menangis lebih sering	2,8±1,53
15.	Afek wajah datar	2,8±2,02
16.	Bicara tidak fokus	1,9±0,93
17.	Hipoaktivitas	1,8±0,75

Nilai uji normalitas data dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*  $p < 0,001$ , di mana nilai normal  $p > 0,05$

Dari penelitian ini didapatkan 39 anak yang terdeteksi menderita depresi dengan berbagai derajat keparahan mulai dari depresi sedang sampai dengan depresi berat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 65,5% anak yang dirawat selama 7-14 hari mengalami depresi, dan 95,2% anak yang dirawat lebih dari 14 hari mengalami depresi, dengan nilai OR 10,52; CI 95% 1,227-90,311;  $p = 0,016$  (tabel 3).

Tabel 3. Analisis lama rawat inap dengan depresi

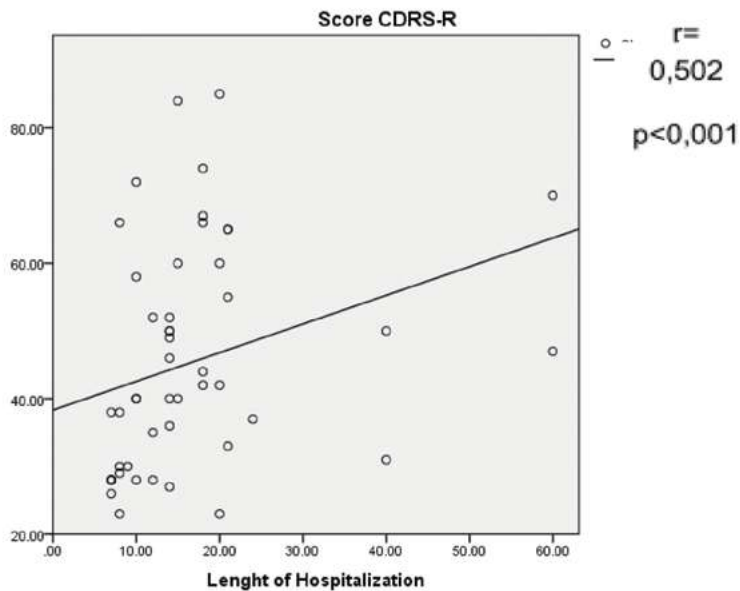
Lama rawat inap	Depresi n(%)		OR	CI	p
	Tidak	Ya			
7-14 hari	10(34,5%)	19(65,5%)	10,52	1,227-90,311	0,016
>14 hari	1(4,8%)	20(95,2%)			

Hasil penelitian menunjukkan 23(46%) anak laki-laki mengalami depresi, di mana 10(20%) anak laki-laki mengalami depresi sedang dan 13(26%) anak laki-laki mengalami depresi berat. Sedangkan anak perempuan yang mengalami depresi lebih sedikit dibandingkan anak laki-laki yaitu sebesar 16(32%) anak dengan nilai OR 0,987 dan  $p=0.621$  (tabel 4).

Tabel 4. Prevalensi depresi berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Depresi n(%)		Total	OR	CI	p
	Depresi sedang	Depresi berat				
Laki-laki	10(20%)	13(26%)	23(46%)	0,987	0,273-3,581	0,621
Perempuan	7(14%)	9(18%)	16(32%)			

Analisis korelasi antara lama rawat inap dengan skor CDRS-R menunjukkan hasil yang dapat dilihat dari gambar *scatter plot* di bawah ini, di mana tampak adanya hubungan yang positif antara lamanya rawat inap dengan skor CDRS-R.



Gambar 1. Scatter plot antara lamanya rawat inap dengan skor CDRS-R

### Diskusi

Bukanlah sebuah hal mudah untuk menilai hubungan antara lama rawat inap dengan status mental anak dikarenakan banyak faktor lain yang berperan, seperti kondisi sosial ekonomi, derajat nyeri, derajat disabilitas, dan derajat keparahan dari penyakit yang diderita. Diagnosis yang tepat serta penanganan yang segera dari adanya gangguan mental dan kecemasan dapat membantu meningkatkan kualitas hidup seorang anak.

Dari penelitian yang kami lakukan, 39(78%) anak ditemukan menderita depresi dengan berbagai derajat keparahan. Hasil ini tidak jauh berbeda pada penelitian Esmaeli dkk., di mana depresi didapatkan terjadi pada 63% dari pasien dengan karakteristik yang serupa. Terdapat lebih dari 50% anak dengan kanker dan penyakit ginjal kronis yang menderita depresi.<sup>2</sup> Pada penelitian ini, usia rata-rata adalah 11,8±0,39 tahun, di mana usia 11 tahun menurut Kemenkes RI merupakan awal usia remaja. Pada remaja dengan penyakit kronis, persepsi terhadap tingkat keparahan penyakit akan berkaitan langsung terhadap aspek psikososial remaja. Remaja harus memiliki kemampuan manajemen diri yang cukup untuk beradaptasi terhadap kondisi penyakit kronis dan membutuhkan dukungan sosial jangka panjang dari keluarga serta lingkungan.<sup>6</sup> Menurut Kinahan dkk., harapan hidup anak-anak dengan kanker sangat tergantung pada kondisi psikologis yang dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain lama masa rawat inap dan proses dari terapi itu sendiri.<sup>7</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan kondisi pasien anak dengan penyakit kronis ternyata sangat rentan untuk mengalami depresi. Sehingga dapat menjadi dasar rekomendasi dalam merawat anak dengan penyakit kronis, bahwa tenaga medis dan keluarga juga harus memperhatikan aspek psikologis dari anak. Kuesioner CDRS-R dapat digunakan dalam mendeteksi depresi pada anak, di mana kuesioner CDRS-R cukup kuat sebagai pembeda gejala depresi dan tidak depresi.<sup>8</sup>

Dari penelitian ini didapatkan 95,2% anak yang dirawat lebih dari 14 hari akan menderita depresi, di mana nilai OR sebesar 10,52 dan bermakna signifikan secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama seorang anak menjalani rawat inap maka semakin tinggi risiko untuk terjadinya depresi. Dari hasil penelitian ini kami dapat memberi rekomendasi dalam perawatan anak dengan penyakit kronis untuk tidak terlalu lama dirawat di rumah sakit atau segera dipulangkan jika sudah dirawat hampir 14 hari selama tidak ada kondisi kegawatan yang dapat mengancam jiwa. Hasil penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Silverstein dkk., di mana didapatkan OR 4,13 pada anak-anak yang dirawat dengan diabetes tipe 1 dan obesitas.<sup>9</sup>

Depresi menjadi masalah mental yang sering dijumpai pada anak dan remaja yang dirawat di rumah sakit. Depresi tidak hanya terkait dengan tingkat keparahan penyakit, intensitas nyeri, ataupun frekuensi nyeri saja, akan tetapi terkait juga dengan penggunaan alat kesehatan. Meningkatnya stres dan *mood* yang buruk terkait dengan meningkatnya nyeri, penggunaan peralatan kesehatan, penurunan aktivitas sekolah dan sosial.<sup>10,11,12</sup> Hal ini akan memengaruhi pembiayaan rumah sakit dan meningkatkan risiko anak tumbuh menjadi orang dewasa yang rentan terjadi depresi di kemudian hari.<sup>3,13</sup>

Sebelum seorang anak pulang dari rumah sakit, disarankan untuk melakukan *screening* depresi, terutama pada anak dengan riwayat pengobatan berulang dan masa rawat inap yang lama. Deteksi depresi semestinya menjadi bagian dari terapi penyakit dasar, karena pasien anak dengan penyakit kronis sangat membutuhkan dukungan sosial jangka panjang.<sup>14</sup> Anak dengan penyakit kronis yang menjalani perawatan di rumah sakit direkomendasikan untuk menjalani monitoring untuk salah satunya *screening* rutin terhadap gejala kecemasan dan depresi.<sup>15</sup>

Menyediakan konsultasi psikiatri untuk pasien dan keluarga memiliki peran penting dalam mengurangi risiko depresi pada anak. Selain itu mempertimbangkan untuk segera melakukan rawat jalan di poliklinik jika anak sudah tidak ada kondisi kegawatan yang mengancam nyawa juga dapat membantu. Kelebihan penelitian ini adalah penelitian pertama dalam menganalisis frekuensi depresi pada anak dengan penyakit kronis, dan melihat hubungan depresi dengan lama rawat inap pada anak dengan penyakit kronis di Surabaya.

### Kesimpulan

Sebanyak 79% anak dengan penyakit kronis yang dirawat lebih dari 7 hari ditemukan dengan depresi. Terdapat hubungan antara lama rawat inap dengan depresi pada anak dengan penyakit kronis yang dirawat, di mana anak dengan penyakit kronis yang dirawat di rumah sakit lebih dari 7 hari memiliki peningkatan risiko terjadinya depresi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Siu AL. Screening for Depression in Children and Adolescents: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164(5):360.
2. Esmaeeli MR, Erfani SR, Saghebi A, Elmi S, Rahmani S, Elmi S, et al. Screening for depression in hospitalized pediatric patients. *Iran J Child Neurol* 2014;8(1):47–51.
3. Arabiat DH, Elliott B, Draper P. The Prevalence of Depression in Pediatric Oncology Patients Undergoing Chemotherapy Treatment in Jordan. *J Pediatr Oncol Nurs* 2012;29(5):283–8.
4. Belden AC, Irvin K, Hajcak G, Kappenman ES, Kelly D, Karlow S, et al. Neural Correlates of Reward Processing in Depressed and Healthy Preschool-Age Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(12):1081-9.
5. Mayes TL, Bernstein IH, Haley CL, Kennard BD, Emslie GJ. Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale–Revised in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(6):513–6.
6. Turkel S, Pao M. Late Consequences of Pediatric Chronic Illness. *Psychiatr Clin North Am* 2008;30(4):1–15.
7. Kinahan KE, Sharp LK, Seidel K, Leisenring W, Didwania A, Lacouture ME, et al. Scarring , Disfigurement , and Quality of Life in Long-Term Survivors of Childhood Cancer : A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clinical Oncol* 2012;30(20):2466-74.
8. Basker M, Russell PSS, Russell S, Moses P. Validation of the children's depression rating scale-revised for adolescents in primary-care pediatric use in India. *Indian J Med Sci* 2010;64(2):72–80.
9. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Beck RW, Klingensmith GJ, et al. Depressive symptoms in youth with type 1 or type 2 diabetes: Results of the pediatric diabetes consortium screening assessment of depression in diabetes study. *Diabetes Care* 2015;38(12):2341–3.
10. Jonassaint CR, Jones VL, Leong S, Georita M. A systematic review of the association between depression and health care utilization in children and adults with sickle cell disease *Br J Haematol* 2016;174(1):136–47.
11. Pao M, Bosk A. Anxiety in Medically Ill Children/ Adolescents. *Depress Anxiety* 2011;49:40–9.
12. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *J Med Sci* 2011;180:319–25.
13. Shah AA, Othman A. Hospitalization, Later Onset of the Disease, and Psychological Problems of Chronically Ill Children. *SAGE Open* 2013;1(10).
14. Koutelekos J, Haliasos N. Depression and Thalassemia in children, adolescents and adults. *Health Science Journal* 2013;7(3):239-46.
15. Abo AA, Abdel YH, El ST, El-yamany WHM. Anxiety and depression among children with chronic diseases. *Middle East Curr Psychiatry* 2013;20:146–55.





CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
HUBUNGAN LAMA RAWAT INAP DENGAN  
KEJADIAN DEPRESI PADA ANAK USIA 10-18  
TAHUN YANG DIRAWAT DI RSUD  
DR. SOETOMO SURABAYA

2  
SKP

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

NO	PERTANYAAN
1	<p>Peristiwa yang berhubungan dengan kejadian depresi pada anak adalah sebagai berikut, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Kejadian depresi berulang pada masa dewasa</li><li>B. Gangguan mental</li><li>C. Meningkatnya keinginan bunuh diri</li><li>D. Tumbuh kembang ideal</li></ul>
2	<p><i>Tools</i> yang digunakan untuk melakukan <i>screening</i> depresi dalam penelitian ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Children's depression rating scale-Revised (CDRS-R)</li><li>B. Hamilton depression rating scale</li><li>C. PHQ-9 depression test questionnaire</li><li>D. Semua jawaban salah</li></ul>
3	<p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai interpretasi skor hasil <i>screening</i> depresi yang digunakan pada penelitian ini, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Skor &gt;40 mengindikasikan adanya depresi</li><li>B. Skor 23-40 menunjukkan derajat depresi sedang</li><li>C. Skor 28-40 menunjukkan derajat depresi sedang</li><li>D. Skor &lt;28 mengindikasikan depresi ringan atau tanpa gejala</li></ul>
4	<p>Berikut yang bukan diagnosis yang dijumpai pada subjek penelitian dalam penelitian ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Penyakit infeksi akut</li><li>B. Penyakit hematooknologi</li><li>C. Penyakit ginjal kronis</li><li>D. Penyakit <i>fatty liver</i></li></ul>
5	<p>Parameter berikut yang bukan merupakan poin penilaian dalam kuesioner CDRS-R adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Gangguan nafsu makan</li><li>B. Hipoaktivitas</li><li>C. Menangis lebih sering</li><li>D. Performa sekolah meningkat</li></ul>
6	<p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai ciri-ciri depresi yang tertuang dalam poin penilaian kuesioner CDRS-R, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Anak merasa kesulitan bersenang-senang dengan temannya</li><li>B. Anak merasa sulit tidur</li><li>C. Anak merasa lebih percaya diri</li><li>D. Anak memiliki keinginan bunuh diri</li></ul>





CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
**HUBUNGAN LAMA RAWAT INAP DENGAN  
KEJADIAN DEPRESI PADA ANAK USIA 10-18  
TAHUN YANG DIRAWAT DI RSUD  
DR. SOETOMO SURABAYA**

**2**  
SKP

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	Menilai hubungan antara lama rawat inap dengan status mental anak merupakan suatu hal yang tidak mudah dikarenakan banyak faktor lain yang berperan, yaitu A. Kondisi sosial ekonomi B. Derajat nyeri C. Derajat keparahan dari penyakit yang diderita D. Semua jawaban benar
8	Rekomendasi yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini adalah A. Dalam merawat anak dengan penyakit kronis, bahwa tenaga medis dan keluarga juga harus memperhatikan aspek psikologis dari anak B. Anak dengan penyakit kronis harus dibatasi pergaulannya C. Dalam merawat anak dengan pasien kronis, tidak perlu melakukan <i>screening</i> kesehatan mental D. Anak dengan penyakit kronis harus menjalani perawatan di rumah sakit khusus anak
9	Kesimpulan yang dapat diambil dari hasil penelitian ini adalah A. Semakin lama seorang anak menjalani rawat inap maka semakin rendah risiko untuk terjadinya depresi B. Semakin lama seorang anak menjalani rawat inap maka semakin tinggi risiko untuk terjadinya depresi C. Lama rawat inap tidak berhubungan dengan peningkatan risiko depresi D. Tidak ada jawaban yang benar
10	Tindakan yang dapat dilakukan untuk meminimalisasi risiko depresi pada anak dengan penyakit kronis adalah sebagai berikut, kecuali A. Menyediakan konsultasi psikiatri untuk pasien dan keluarga B. Mempertimbangkan untuk segera melakukan rawat jalan di poliklinik jika anak sudah tidak ada kondisi kegawatan yang mengancam nyawa C. A dan B benar D. A dan B salah

**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*  $\geq 60\%$ .
- 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.



# Profil *Pemphigus Vulgaris* Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2014-Desember 2019

Eka Devinta Novi Diana, Wibisono Nugraha, Alfina rahma, Frieda, Anindya Oktafiani, Rieska Widayawari, Muhammad Eko Irawanto

Bagian / KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

## Abstrak

**Latar belakang:** *Pemphigus vulgaris* adalah penyakit vesikobulosa autoimun yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh adanya akantolisis sel keratinosit akibat gangguan adhesi pada *desmoglein 1* (Dsg1) dan *desmoglein 3* (Dsg3). Gambaran klinis pada *pemphigus vulgaris* berupa lepuhan (*bullae*) kendur yang dapat mengenai seluruh bagian tubuh disertai keterlibatan mukosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kasus *pemphigus vulgaris* di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2019. **Metode:** Penelitian dilakukan secara deskriptif *retrospective* dengan melihat data rekam medis pasien *pemphigus vulgaris* di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2019. **Hasil:** Didapatkan 25 orang pasien *pemphigus vulgaris* dalam kurun waktu 6 tahun, dengan kelompok usia terbanyak adalah 51-60 tahun (36%) dan jenis kelamin terbanyak pada wanita (80%). *Pemphigus vulgaris* melibatkan mukokutan mulut pada 60% pasien dengan komorbiditas terbanyak adalah hiperglikemia (20%) dan kelainan laboratorium tersering adalah hipoalbuminemia (32%). Terapi yang diberikan pada 52% pasien berupa *corticosteroid* sistemik, sedangkan sisanya (48%) diberikan terapi kombinasi dengan *immunosuppressant*, antara lain *mycophenolate mofetil* (20%), *cyclosporine* (16%) dan *azathioprine* (12%). **Kesimpulan:** *Pemphigus vulgaris* sering dijumpai pada wanita rentang usia 51-60 tahun. Tata laksana kasus *pemphigus vulgaris* dilakukan dengan menggunakan terapi tunggal *corticosteroid* sistemik (52%) atau terapi kombinasi menggunakan agen *immunosuppressant*.

**Kata kunci:** *pemphigus vulgaris*, akantolisis, *immunosuppressant*, *corticosteroid*

## Abstract

**Background:** *Pemphigus vulgaris* is a life-threatening autoimmune bullous disease caused by acantholysis of keratinocytes and disruption of adhesion function of *desmoglein 1* (Dsg1) and *desmoglein 3* (Dsg3). The clinical manifestation of *pemphigus vulgaris* is flaccid bullae that affect all parts of the body with mucosal involvement. This study aimed to evaluate profile of *pemphigus vulgaris* cases among hospitalized patients in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta Januari 2014-December 2019. **Methods:** This descriptive retrospective study was conducted using medical record data of *pemphigus vulgaris* patients hospitalized at Dr. Moewardi General Hospital Surakarta between January 2014 and December 2019. **Results:** Total *pemphigus vulgaris* cases in 6 years is 25 cases, with most affected age range was 51-60 years (36%), and mostly affected female (80%). Mucocutaneous involvement was found in 60% cases and the most common comorbidity disease in this study was hyperglycemia (20%) and the most common laboratory abnormality was hipoalbuminemia (32%). Systemic corticosteroid was given to 52% patients and the rest (48%) was given combination therapy with *immunosuppressant* such



as mycophenolate mofetil (20%), cyclosporine (16%), and azathioprine (12%). **Conclusion:** Pemphigus vulgaris mostly affected female between age 51-60 years. Monotherapy with systemic corticosteroid was effective in most patients (52%).

**Keywords:** pemphigus vulgaris, acantholysis, corticosteroid, immunosuppressant

## PENDAHULUAN

*Pemphigus vulgaris* (PV) merupakan penyakit bula autoimun pada kulit dan membran mukosa yang disebabkan oleh adanya autoantibodi yang menyerang *desmoglein 1* (Dsg1) dan *desmoglein 3* (Dsg3) di permukaan sel keratinosit.<sup>1,2</sup> *Desmoglein 3* merupakan antigen utama pada kasus PV yang melibatkan mukosa, namun pada sebagian besar penderita (50-60%) juga melibatkan Dsg1 yang menyebabkan manifestasi klinis pada kulit. Autoantibodi terhadap Dsg1 dan Dsg3 mengganggu perlekatan desmosom pada keratinosit, menyebabkan terjadinya akantolisis, serta memberikan gambaran klinis berupa lepuhan/bula (*bullae*) berinding kendur pada mukosa dan kulit dengan keadaan umum yang buruk.<sup>3</sup>

Pietkiewicz, dkk. (2017) di Polandia melaporkan prevalensi PV global yang bervariasi yakni 0,5-3,2 kasus per 100.000 populasi per tahun.<sup>4</sup> Huang, dkk. (2012) melaporkan prevalensi PV di Taiwan pada tahun 2002-2009 sebanyak 853 kasus, dengan rerata usia penderita adalah 50 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita (57%).<sup>5</sup> Wardhana (2013) melaporkan bahwa terdapat 26 pasien PV di RSUD Sanglah pada tahun 1995-2002, dengan usia terbanyak adalah 40-50 tahun dan juga lebih banyak dijumpai pada wanita (65%).<sup>6</sup> Triana melaporkan bahwa terdapat 18 kasus pemphigus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2014-2016 dengan usia terbanyak adalah 50-59 tahun, dengan penderita wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki sebesar 77%.<sup>7</sup>

Manifestasi klinis pada kasus PV yaitu bula berinding kendur yang muncul pada seluruh permukaan kulit, namun biasanya jarang mengenai telapak tangan dan kaki, yang disertai rasa gatal dan nyeri. Bula muncul pada kulit normal, namun dapat juga terjadi pada kulit yang mengalami eritema. Bula pada PV bersifat mudah pecah sehingga lesi kulit yang paling sering dijumpai berupa erosi akibat dari bula yang pecah. Keterlibatan membran mukosa sering dijumpai pada PV, khususnya regio *oropharyngeal* dan mukosa nasal.<sup>1</sup> Pemeriksaan histopatologi memberikan gambaran berupa adanya celah intraepidermal akibat proses akantolisis, gambaran celah suprabasal dan membentuk seperti susunan batu nisan. Pada pemeriksaan *direct immunofluorescence* (DIF) tampak deposit *immunoglobulin G* (IgG) dan komplemen (C3) pada permukaan keratinosit.<sup>8</sup>

Terdapat tiga lini dalam pengobatan PV, di mana *corticosteroid* sistemik merupakan lini pertama yang efektif pada kasus PV.<sup>1</sup> *Corticosteroid* sistemik dapat memperbaiki permeabilitas kapiler pembuluh darah dan menekan aktivitas *polymorphonuclear* (PMN) sehingga dapat menekan inflamasi yang terjadi.<sup>9</sup> International Pemphigus Committee merekomendasikan pemberian *prednison* 1,5 mg/kg/hari dan evaluasi perbaikan klinis pasien selama 2-3 minggu.<sup>10</sup> Terapi imunosupresi tambahan dapat dilakukan dengan pemberian agen *immunosuppressant* antara lain *azathioprine*, *cyclosporine*, *cyclophosphamide*, *mycophenolate mofetil*, *rituximab*, atau *mycophenolic acid* dapat diberikan pada kasus PV yang kurang merespons terapi *corticosteroid* sistemik. Terapi tambahan ini juga berfungsi untuk meningkatkan efektivitas *corticosteroid* dan mengurangi efek samping penggunaan terapi *corticosteroid* sistemik jangka panjang.<sup>1,11</sup>

Penelitian mengenai PV perlu dikaji lebih lanjut karena sejauh ini belum terdapat penelitian mengenai PV di RSUD Dr. Moewardi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi melaporkan keseluruhan dari jenis kasus *pemphigus* namun tidak khusus membahas tentang PV.

## TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk melaporkan profil kasus *pemphigus vulgaris* di Instalasi RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2019.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *retrospective* dengan pengambilan data sekunder dari data rekam medis di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2019. Subjek penelitian adalah semua pasien yang didiagnosis dengan *pemphigus vulgaris*. Variabel data yang digunakan pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, riwayat PV dalam keluarga, pekerjaan, diagnosis, penyakit penyerta, keterlibatan mukosa, dan terapi yang diberikan kepada pasien *pemphigus vulgaris*. Pasien dengan diagnosis penyakit bula autoimun selain *pemphigus vulgaris* tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2019 didapatkan 25 orang pasien dengan diagnosis *pemphigus vulgaris* (PV). Kelompok usia terbanyak pada pasien PV adalah 51-60 tahun, yaitu sebanyak 9 pasien (36%),

dengan jenis kelamin terbanyak adalah wanita, yaitu 20 pasien (80%). Riwayat PV dalam keluarga hanya dijumpai pada 1 pasien (4%), pekerjaan terbanyak adalah ibu rumah tangga yaitu 11 pasien (44%). Keterlibatan mukokutan dijumpai pada 15 pasien (60%) dengan penyakit penyerta terbanyak adalah hiperglikemia (20%) dan kelainan laboratorium yang tersering dijumpai adalah hipoalbuminemia (32%) dengan rentang lama perawatan adalah 21-30 hari (40%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik klinis *pemphigus vulgaris* periode Januari 2014-Desember 2019

Karakteristik	Jumlah kasus (n=25)	Persentase (%)
<b>Usia (tahun)</b>		
0-10	0	0
11-20	0	0
21-30	3	12
31-40	3	12
41-50	6	24
51-60	9	36
61-70	1	4
>70	3	12
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	5	20
Perempuan	20	80
<b>Riwayat PV dalam keluarga</b>		
Ya	1	4
Tidak	24	96
<b>Pekerjaan</b>		
Ibu rumah tangga	11	44
Wiraswasta	4	16
Petani	3	12
Karyawan	3	12
Buruh	2	8
Tidak bekerja	2	8
<b>Karakteristik klinis</b>		
Lesi kutan	10	40
Lesi mukokutan	15	60
<b>Penyakit penyerta</b>		
Diabetes melitus (DM)	5	20
Hipertensi	4	16
Pneumonia	2	8
PPOK	1	4
TBC	1	4
Sepsis	1	4
HIV/AIDS	1	4
SLE	1	4
<b>Kelainan laboratorium</b>		
Hipoalbuminemia	8	32
Anemia	7	28
Hiperglikemia	5	20
Gangguan elektrolit	4	16
Gangguan fungsi hepar	1	4
<b>Lama perawatan</b>		
0-10 hari	4	16
11-20 hari	8	32
21-30 hari	10	40
31-40 hari	2	8
>40 hari	1	4
HIV/AIDS: <i>Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> PPOK: Penyakit Paru Obstruktif Kronis PV: <i>Pemphigus Vulgaris</i> SLE: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i> TBC: <i>Tuberculosis</i>		

Terapi *methylprednisolone* diberikan pada semua pasien PV dengan rata-rata dosis 100 mg per hari. Pasien yang mendapatkan tambahan terapi *immunosuppressant* adalah 12 pasien (48%) dengan agen yang digunakan yaitu *mycophenolate mofetil* (20%) dengan rata-rata

dosis 1 gram per hari, *cyclosporine* (16%) dengan rata-rata dosis 112,5 mg per hari, dan *azathioprine* (12%) dengan rata-rata dosis 50 mg per hari. *Methylprednisolone* diberikan bersama dengan terapi *immunosuppressant* lain dengan rata-rata dosis 86 mg per hari (Tabel 2).

Tabel 2. Tata laksana kasus *pemphigus vulgaris* di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2014-Desember 2019

Terapi	Rerata dosis (mg/hari)	Jumlah kasus (n=25)	Persentase (%)
<i>Corticosteroid (methylprednisolone)</i>	100	13	52
<i>Corticosteroid + immunosuppressant</i>	-	12	48
<i>Corticosteroid (methylprednisolone)</i>	86	-	-
<i>Mycophenolate mofetil</i>	1000	5	20
<i>Cyclosporine</i>	112,5	4	16
<i>Azathioprine</i>	50	3	12

## PEMBAHASAN

*Pemphigus vulgaris* adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya autoantibodi *immunoglobulin G* (IgG) terhadap desmosom, sehingga menyebabkan terjadinya bula intraepidermal akibat adanya akantolisis. *Pemphigus vulgaris* dapat mengenai semua usia namun rerata usia munculnya kondisi ini adalah pada usia 50 tahun.<sup>11</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa PV lebih banyak dijumpai pada rentang usia 51-60 tahun. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Alpsoy, dkk. (2014) di Eropa yang menyatakan bahwa PV dijumpai lebih banyak pada rentang usia 51-60 tahun.<sup>11</sup> Belum ada penjelasan pasti mengenai tingginya prevalensi PV pada usia lanjut. Penurunan jumlah sel T yang terjadi pada usia 40-50 tahun diduga dapat menurunkan respons imun dan sel T regulator (Treg) pada percobaan dengan hewan uji tikus.<sup>12, 13</sup> Sel Treg berperan penting pada menjaga homeostasis tubuh, membatasi respons autoimun yang terjadi, serta mencegah terjadinya berbagai infeksi dan tumor.<sup>14</sup> Sel T juga cenderung menjadi autoreaktif seiring bertambahnya usia, memproduksi *cytokines* proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 1* (IL-1), IL-6, serta menurunkan perlekatan sel keratinosit pada PV sehingga terjadi akantolisis.<sup>15</sup>

*Pemphigus vulgaris* dapat terjadi pada pria dan wanita. Prevalensi PV lebih banyak mengenai wanita dibandingkan dengan pria.<sup>1</sup> Pada penelitian ini dilaporkan bahwa PV dijumpai 4 kali lebih banyak pada wanita dibandingkan pria. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Nanda, dkk. (2004) yang menyatakan bahwa PV lebih banyak dijumpai pada wanita 1,4 kali lebih banyak dibandingkan dengan pria.<sup>16</sup> Penyebab pasti tingginya prevalensi PV pada wanita masih belum jelas.<sup>11</sup> Hipotesis yang diduga berperan terhadap fenomena ini yaitu karena pengaruh penurunan hormon estrogen yang memicu limfosit T-helper 2 (Th2) untuk mensekresi *cytokines* proinflamasi antara lain TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-8 yang akan memicu terjadinya reaksi inflamasi.<sup>3,17</sup> *Cytokine* tersebut juga menyebabkan hilangnya perlekatan desmosom sel keratinosit sehingga terjadi akantolisis dan apoptosis keratinosit.<sup>15</sup> Wanita usia 40-50 tahun yang mulai mengalami penurunan estrogen ditambah dengan faktor risiko lain seperti riwayat genetik dan stres berisiko terkena PV.<sup>17</sup>

Riwayat penyakit serupa dalam keluarga merupakan salah satu faktor yang berperan pada kejadian PV. Pada penderita PV terdapat penyimpangan pada *human leukocyte antigen* (HLA) seperti HLA-DR4 dan DQ1.<sup>1</sup> Penelitian ini melaporkan bahwa hanya terdapat 1 kasus dengan riwayat PV dalam keluarga. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Javidi, dkk. (2007) yang melaporkan bahwa dari 64 kasus PV di Iran hanya ditemukan 2 kasus (1,4%) dengan riwayat PV dalam keluarga.<sup>18</sup> Penyebab PV melibatkan berbagai faktor yang merupakan kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan, seperti paparan sinar UV. Keterlibatan HLA tanpa disertai dengan faktor pemicu lainnya sangat jarang menyebabkan PV.<sup>19</sup> Paparan sinar UV dapat menyebabkan akantolisis yang diinduksi oleh autoantibodi anti-Dsg1 atau anti-Dsg3, terutama pada individu yang mempunyai penyimpangan HLA-DR4 dan DQ1. Paparan sinar UV juga menginduksi apoptosis keratinosit yang menyebabkan sel keratinosit menjadi lebih rentan terhadap autoantibodi anti-Dsg1 atau anti-Dsg3 sehingga menyebabkan akantolisis pada PV.<sup>20</sup>

Jenis pekerjaan pada pasien PV dalam penelitian ini antara lain ibu rumah tangga yaitu 11 pasien (44%), wiraswasta 4 pasien (16%), petani 3 pasien (12%), karyawan 3 pasien (12%) dan buruh 2 pasien (8%). Pada penelitian ini dilaporkan bahwa pekerjaan terbanyak pada PV adalah ibu rumah tangga. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Javidi, dkk. (2007) yang melaporkan bahwa sebagian besar (66%) penderita PV adalah ibu rumah tangga.<sup>18</sup> Pekerjaan sebagai ibu rumah tangga diduga menyebabkan stres yang dapat menjadi salah satu faktor pemicu PV. Stres pada ibu rumah tangga disebabkan karena peran dan tugasnya yang besar sebagai istri dan ibu dalam keluarga.<sup>21</sup>

<sup>22</sup> Stres diduga memicu respons seluler menjadi hipersensitif terhadap *hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yang menyebabkan kerusakan DNA pada

penyakit autoimun.<sup>23</sup> Stres juga meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS), memicu pelepasan *cytokine* proinflamasi antara lain IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  secara berlebihan sehingga terjadi inflamasi pada desmosom khususnya pada Dsg3 yang memicu PV.<sup>24,25</sup>

Lesi pada PV dapat mengenai kulit dan membran mukosa. Gambaran PV pada kulit berupa bula berinding kendur yang mudah pecah dan meninggalkan erosi luas. Lesi pada mukosa sering ditemukan pada mukosa oral berupa erosi di orofaring, gusi, mukosa bukal dan palatum yang terasa nyeri dan sulit sembuh. Erosi pada mukosa mulut sering merupakan penanda awal PV sebelum munculnya lesi kulit.<sup>1</sup> Pada penelitian ini dilaporkan bahwa keterlibatan mukosa dijumpai pada 60% pasien PV. Hasil yang sesuai dilaporkan oleh Zhu, dkk. (2016) yang menyatakan bahwa 56% pasien PV mengalami erosi pada mukosa.<sup>26</sup> Protein desmosom Dsg3 adalah autoantigen pada PV, sedangkan Dsg1 adalah autoantigen utama pada *pemphigus foliaceus* (PF).<sup>27</sup> Pasien PV dapat mempunyai autoantigen Dsg1 dan Dsg3. *Desmoglein 3* menjadi komponen utama desmosom yang berfungsi untuk menjaga perlekatan antar sel-sel keratinosit di epidermis bagian bawah, sedangkan Dsg1 diekspresikan pada keratinosit di epidermis superfisial. *Desmoglein 3* diekspresikan pada mukosa mulut dan esofagus sehingga keterlibatan mukosa mulut ditemukan pada pasien PV.<sup>28</sup>

Penyakit penyerta yang sering dijumpai pada PV antara lain diabetes melitus (DM), hipertensi, gangguan tiroid, dan keganasan.<sup>29</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa kondisi hiperglikemia adalah komorbid tersering pada pasien PV (20%) di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2014-Desember 2019. Hasil yang sesuai dilaporkan oleh Alavi, dkk. (2012) yang menyatakan bahwa terapi *corticosteroid* dapat memicu berkembangnya DM yang dijumpai pada 40% pasien PV.<sup>30</sup> Diabetes melitus menjadi salah satu komorbid yang sering dijumpai pada pasien PV akibat gangguan metabolisme glukosa. Kondisi hiperglikemia juga dapat dipengaruhi oleh terapi *corticosteroid* yang menyebabkan peningkatan resistansi insulin pada jaringan dan produksi glukosa di hati, sehingga *uptake* glukosa pada otot dan sel adiposa terganggu.<sup>31</sup> Pada penelitian ini, *corticosteroid* yang diberikan adalah *methylprednisolone* dengan rata-rata dosis 100 mg/hari, yang diduga juga memicu hiperglikemia. *Corticosteroid* sistemik setara *prednisone* dengan dosis lebih dari 40 mg/hari terkait dengan peningkatan glukosa yang menyebabkan hiperglikemia.<sup>32</sup>

*Pemphigus vulgaris* dapat disertai dengan kelainan laboratorium, antara lain hipoalbuminemia, gangguan elektrolit, anemia, dan gangguan fungsi hepar. Hipoalbuminemia adalah salah satu kelainan laboratorium yang tersering dijumpai pada kasus PV.<sup>1</sup> Pada penelitian ini hipoalbuminemia dijumpai pada 53% pasien PV. Hasil yang sesuai dilaporkan oleh Kandhari, dkk. (1965) yang menyatakan bahwa pada 20 pasien PV dijumpai penurunan nilai albumin pada 32% pasien.<sup>33</sup> Salah satu penyebab hipoalbuminemia adalah kurangnya asupan protein pada pasien dengan lesi mukosa mulut yang menyebabkan pasien sulit makan. Asupan protein yang kurang menyebabkan berkurangnya sintesis albumin di dalam tubuh.<sup>34</sup> Bula pada PV mengandung cairan, protein dan kalium.<sup>35</sup> Erosi yang luas akibat bula yang pecah pada pasien PV menyebabkan peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) sehingga pasien mengalami dehidrasi, gangguan elektrolit, hipoalbuminemia dan infeksi bakteri sekunder.<sup>35</sup>

Pasien PV memerlukan perawatan yang optimal di rumah sakit karena keadaan umum yang kurang baik disertai dengan bula dan erosi yang luas di seluruh tubuhnya.<sup>1</sup> Pada penelitian ini dilaporkan bahwa rerata lama perawatan pasien PV di RSUD Dr. Moewardi yaitu selama 21-30 hari. Hasil yang sesuai dilaporkan oleh Shen, dkk. (2016) yang menyatakan bahwa rerata lama perawatan pasien PV di India adalah selama 22 hari.<sup>36</sup> Pires, dkk. (2014) melaporkan bahwa lebih dari 50% pasien PV di Brazil rata-rata dirawat selama 1-3 bulan.<sup>37</sup> Lama perawatan pasien PV di rumah sakit tergantung dari keadaan umum pasien, derajat keparahan penyakit dan infeksi yang mendasari.<sup>1</sup>

Tata laksana PV meliputi tiga lini, antara lain *corticosteroid* sistemik sebagai lini pertama yang direkomendasikan pada kasus PV. *Corticosteroid* yang direkomendasikan adalah *prednisone* dengan dosis 1-2 mg/kgBB/hari serta dievaluasi selama 2-3 minggu.<sup>1</sup> Murrell, dkk. (2008) melaporkan bahwa dosis *prednisone* 1,5 mg/kgBB/hari dianggap efektif pada sebagian besar kasus PV.<sup>38</sup> *Corticosteroid* sistemik dosis *pulse* dapat diberikan pada PV berat yang tidak merespons dosis setara *prednisone* 100 mg/hari.<sup>39</sup> *Corticosteroid* dosis *pulse* yang direkomendasikan adalah *methylprednisolone* dengan dosis maksimal 1 gram/hari atau *dexamethasone* 300 mg/hari selama 3 hari berturut-turut.<sup>40</sup> Pada penelitian ini *corticosteroid* sistemik yang digunakan adalah *methylprednisolone* intravena dengan rerata dosis 100 mg/hari yang setara dengan *prednisone* 125 mg/hari. Hasil penelitian yang berbeda diaparkan oleh Gheisari, dkk. (2019) yang menyatakan bahwa pemberian *methylprednisolone* dosis *pulse* dengan dosis 20-30 mg/kgBB/hari selama 4 hari berturut-turut memberikan perbaikan klinis pada kasus PV.<sup>41</sup> Penggunaan *methylprednisolone* dosis *pulse* masih menjadi perdebatan karena dapat meningkatkan risiko aritmia jantung sehingga tidak disarankan untuk terapi PV.<sup>41</sup> *Methylprednisolone* dengan pemberian intravena lebih direkomendasikan pada kasus PV untuk menghindari komplikasi akibat terapi *corticosteroid* oral jangka panjang seperti kejadian osteoporosis serta menghindari komplikasi *corticosteroid* dosis *pulse* berupa aritmia jantung.<sup>42</sup> *Corticosteroid* merupakan antiinflamasi poten dengan efek immunosupresi yang menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, supresi fungsi leukosit dan berbagai *cytokines*.<sup>43</sup> *Methylprednisolone* dipilih karena merupakan *corticosteroid* potensi tinggi dengan efek *mineralocorticoid* minimal. *Methylprednisolone* akan berikatan dan mengaktifkan reseptor pada nukleus, mengendalikan sintesis protein, menekan migrasi leukosit *polymorphonuclear* (PMN) serta *fibroblast*, mengembalikan

permeabilitas kapiler pembuluh darah, menjaga kestabilan lisosom pada tingkat seluler, dan menghambat produksi *cytokines* proinflamasi sehingga mengurangi inflamasi yang terjadi.<sup>44</sup> Terapi *methylprednisolone* juga menghasilkan *desmoglein* baru yang bermanfaat untuk tata laksana PV di mana terjadi kehilangan banyak *desmoglein*.<sup>1</sup>

Terapi kombinasi dengan agen *immunosuppressant* dapat menjadi pilihan pada kasus PV berat yang tidak memberikan respons dengan penggunaan monoterapi *corticosteroid* sistemik tunggal. Agen *immunosuppressant* yang juga dapat berperan sebagai *sparing agent* dan banyak digunakan pada kasus PV antara lain *azathioprine*, *mycophenolate mofetil* (MMF), dan *cyclosporine*. Penggunaan *sparing agent* dipertimbangkan pada kasus PV yang tidak mengalami perbaikan, ditandai dengan masih munculnya bula baru dengan pemberian *corticosteroid* sistemik, maupun untuk mengurangi efek samping penggunaan *corticosteroid* sistemik jangka panjang. Pada penelitian ini dilaporkan bahwa *corticosteroid* sistemik diberikan pada 52% pasien PV, sedangkan 48% pasien lainnya mendapatkan tambahan obat *immunosuppressant* lain antara lain MMF (20%), *cyclosporine* (16%), dan *azathioprine* (12%). Hasil yang sesuai dilaporkan oleh Akhtar, dkk. (1998) yang menyatakan bahwa 58,3% pasien PV di Pakistan mendapatkan monoterapi dengan *corticosteroid* sistemik.<sup>45</sup> Sukanjanapong, dkk. (2019) melaporkan bahwa terdapat 44 pasien PV yang mendapat terapi kombinasi *corticosteroid* sistemik dan MMF sebanyak 66% dan *corticosteroid* sistemik dan *azathioprine* sebanyak 34%.<sup>46</sup> Loannides, dkk. (2000) melaporkan bahwa terdapat 33 pasien PV yang mendapat terapi *corticosteroid* sistemik sebesar 52% dan kombinasi *corticosteroid* sistemik dengan *cyclosporine* sebesar 48%.<sup>47</sup> Kombinasi dengan *immunosuppressant* lain sebagai terapi ajuvan dipertimbangkan pada kasus PV yang kurang responsif terhadap pemberian *corticosteroid* sistemik, untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping dari pemakaian jangka panjang *corticosteroid* sistemik seperti DM, hipertensi, osteoporosis, katarak, dan ulkus peptikum.<sup>1,41</sup> Terapi kurang responsif dinilai bukan berdasarkan *body surface area* (BSA) yang terlibat, namun apabila perbaikan klinis lesi kulit dan mukosa yang dicapai kurang dari 80% atau masih dijumpai bula baru yang muncul selama pasien mendapatkan terapi.<sup>48</sup> Almugairen, dkk. (2013) merekomendasikan penggunaan *prednisone* dengan dosis 1-2 mg/kgBB/hari, dan dosis dapat dinaikkan 50-100% jika tidak ada perbaikan klinis selama evaluasi 1-2 minggu.<sup>49,50</sup> Pada pasien yang tidak menunjukkan respons terapi seperti gejala yang tidak membaik dan masih muncul bula baru, dapat diberikan *corticosteroid* sistemik dengan dosis terbagi 2-3 kali sehari hingga penyakit terkontrol dan dipertimbangkan untuk diberikan *sparing agents*.<sup>1</sup>

## KESIMPULAN

Pasien *pemphigus vulgaris* (PV) di RSUD Dr. Moewardi selama kurun waktu Januari 2014-Desember 2019 terdapat 25 pasien. Pasien wanita lebih banyak dijumpai daripada pria dengan rentang usia terbanyak antara 51-60 tahun. Pasien PV sebagian besar mempunyai lesi mukokutan (60%) dengan penyakit penyerta terbanyak adalah hiperglikemia (20%) dan hipoalbuminemia ditemukan sebagai kelainan laboratorium yang tersering (32%). Lama perawatan pasien PV di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi adalah selama 21-30 hari (40%). Sebagian besar pasien PV (52%) mendapatkan *corticosteroid* sistemik dan pasien lainnya (48%) mendapatkan terapi kombinasi *corticosteroid* sistemik dengan *immunosuppressant* lain antara lain *mycophenolate mofetil* (20%), *cyclosporine* (16%) dan *azathioprine* (12%).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Payne A, Stanley J. Pemphigus. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies; 2019. h.909-33.
2. Kasperkiewicz M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;3(1):1-40.
3. Shah A, Sheiffert-Sinha K, Sirois D, Werth V, Rengarajan B, Zrnchik W, dkk. Development of disease registry for autoimmune bullous diseases: Initial analysis of the pemphigus vulgaris subset. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):86-90.
4. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bartkiewicz P, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Reviewing putative industrial triggering in pemphigus: Cluster of pemphigus in the area near the wastewater treatment plant. *Postepy Dermatol Allergol*. 2017;34(3):185-91.
5. Huang Y, Kuo C, Chen Y, Yang Y. Incidence, mortality and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):92-7.
6. Wardhana M, Rusyati L. Prevalence and quality of life of pemphigus patients at Sanglah General Hospital Bali-Indonesia. *Bali Med J*. 2013;2(1):42-5.
7. Triana A. Laporan Kasus : Insidensi dan mortalitas pemfigus dan pemfigoid bulosa di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.

Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2016.

8. Aoki V, Fukumori L, Freitas E, Sousa J, Perigo A, Oliveira Z. Direct and indirect immunofluorescence. *An Bras Dermatol*. 2018;85(4):490-500.
9. Caplan A, Fett N, Werth V. Pemphigus. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h.909-33.
10. Murrell D, Dick S, Ahmed A, Amagai M, Barnadas M, Borradori L, dkk. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):1043-6.
11. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2014;1(1):1-9.
12. Nishioka T, Shimizu J, Iida R, Yamazaki S, Sakaguchi S. CD4+CD25+Foxp3+ T cells and CD4+CD25<sup>hi</sup>Foxp3+ T cells in aged mice. *J Immunol*. 2006;176(1):6586-93.
13. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Lobenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int*. 22(11):1041-50.
14. Haynes L, Maue A. Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;21(1):414-7.
15. Feliciani C, Toto P, Amerio P, Pour S, Coscione G, Shivji G, dkk. In vitro and in vivo expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in Pemphigus vulgaris: Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):71-7.
16. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh Q. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):876-81.
17. Olbrich M, Kunstner A, Witte M, Witte H, Busch H, Fahrnich A. Genetics and omics analysis of autoimmune skin blistering diseases. *Front Immunol*. 2019;10(1):1-14.
18. Javidi Z, Meibodi N, Nahidi Y. Epidemiology of pemphigus in Northeast Iran: A 10-year retrospective study. *Indian J Dermatol*. 2007;52(4):188-91.
19. Vodo D, Sarig O, Sprecher E. The genetics of pemphigus vulgaris. *Front Med*. 2018;5(226):1-7.
20. Reis V, Toledo R, Lopez A, Diaz L, Martin J. UVB induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):571-6.
21. Kern M. A psychological study on stress among employed women and housewives and its management through progressive relaxation technique (PMRT) and mindfulness breathing. *J Psychol Psychother*. 2016;6(1):1-5.
22. Klarreich S. *Work without stress: A practical guide to emotional and physical well-being on the job*. New York: Brunner/Mazel Int; 1990. h.1-168.
23. Bashir S, Harris G, Denman M, Blake D, Winyard P. Oxidative DNA damage and cellular sensitivity to oxidative stress in human autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2008;52(9):659-66.
24. Lee S, Hong W, Kim S. Analysis of serum cytokine profile in pemphigus. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):438-45.
25. Shah A, Sinha A. Oxidative stress and autoimmune skin disease. *Eur J Dermatol* 2013;23(1):5-13.
26. Zhu X, Pan J, Yu Z, Wang Y, Cai L, Zheng S. Epidemiology of pemphigus vulgaris in the Northeast China: A 10-year retrospective study. *J Dermatol*. 2014;41(1):70-5.
27. Stanley J, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1800-10.
28. Nagao K, Udey M. Basic principles of immunologic diseases in skin (Pathophysiology of immunologic/inflammatory skin diseases). Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies; 2019. h.201-3.
29. Heelan K, Mahar A, Walsh S, Shear N. Pemphigus and associated comorbidities: A cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(1): 593-9.
30. Alavi A, Lowe J, Walsh S, Juurlink D, Mortaz-Hedjri S, Shear N. Corticosteroid-induced hyperglycemia is increased 10-fold

- in patients with pemphigus. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1248-52.
31. Darjani A, Nickhah N, Emami M, Alizadeh N, Rafiei R, Eftekhari H, dkk. Assessment of the prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced diabetes mellitus in Pemphigus vulgaris patients. *Acta Med Iran*. 2017;55(6):375-80.
  32. Donichi A, Raval D, Saul M, Korytkowski M, DeVita M. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2006;12(1):358-62.
  33. Kandhari K, Pasricha J. Study of proteins and electrolytes of serum and blister fluid in pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1965;44(4):246-51.
  34. Porro A, Seque C, Ferreira M, Enokihara M. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):264-78.
  35. Falodun O, Ogunbiyi A. Dermatological Emergencies: Current Trends in Management. *Ann Ib Postgrad Med*. 2006;4(2):15-21.
  36. Shen A, Chowdhury S, Bandyopadhyay D. Inpatient dermatology: Characteristics of patients and admissions in a tertiary level hospital in Eastern India. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):561-4.
  37. Pires C, Viana V, Araujo F, Muller S, Oliveira M, Carneiro F. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Parastate, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):556-61.
  38. Murrell D, Dick S, Ahmed A, Amagai M, Barnadas M, Borradori L, dkk. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1043-6.
  39. Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, Rigopoulos D. Management of pemphigus vulgaris: Challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8(1):521-7.
  40. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, dkk. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):622-8.
  41. Gheisari M, Faraji Z, Dadras M, Nasiri S, Robati R, Moravvej H, dkk. Methylprednisolone pulse therapy plus adjuvant therapy for pemphigus vulgaris: An analysis of 10 years' experience on 312 patients. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):1-6.
  42. Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P, Shafiyani A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in Pemphigus vulgaris. *Arch Iranian Med*. 2007;10(1):1-6.
  43. Cholera M, Wu N. Management of pemphigus vulgaris. *Adv Ther*. 2016;33(1):910-58.
  44. Caplan A, Fett N, Werth V. Glucocorticoids. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h.3382-94.
  45. Akhtar S, Hasan M. Treatment of pemphigus: Local experience. *J Pak Med Assoc*. 1998;48(10):300-4.
  46. Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrunge S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A Comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil as adjuvant drugs in patients with Pemphigus: A retrospective cohort study. *Dermatol Ther*. 2019;10(1):179-89.
  47. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn J. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroid in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136(1):868-72.
  48. Harman K, Brown D, Exton L, Groves R, Hampton P, Mustapa M, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br Med J*. 2017;177(1):1170-201.
  49. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy A, dkk. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium-and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):583-8.
  50. Lyakhovitsky A, Baum S, Scope A, Amichai B, Barzilai A, Rimer J, dkk. The impact of stratifying initial dose of corticosteroids by severity of pemphigus vulgaris on long-term disease severity. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):1014-9.

# Familial Erythema Annulare Centrifugum pada Anak Berusia 9 Tahun

**Achmad Satya Negara, Endra Yustin Elistasari**

*Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

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

## Abstrak

**Latar belakang:** *Erythema annulare centrifugum* (EAC) merupakan penyakit kulit langka yang ditandai oleh papul merah muda erupsi yang meluas secara sentrifugal, membentuk plak anular atau polisiklik dengan *central clearing*, dengan lokasi predileksi pada ekstremitas inferior dan trunkus. Etiologi EAC masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan berkaitan dengan riwayat konsumsi obat tertentu, infeksi, keganasan, atau stress. Diagnosis EAC ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan histopatologi. Secara histopatologi, EAC dapat dibedakan menjadi 2 bentuk, yaitu superfisial dan *profunda*. Tanda patognomonik dari histopatologi EAC berupa gambaran *coat sleeve* dan *trailing scale*. Tata laksana simptomatik EAC dapat dilakukan dengan pemberian *corticosteroid* topikal, analog vitamin D, dan *antihistamine*. Laporan kasus ini bertujuan untuk memberi gambaran penegakan diagnosis EAC. **Kasus:** Seorang anak laki-laki berusia 9 tahun datang dengan keluhan bercak kemerahan di wajah dan badan. Pemeriksaan biopsi histopatologi menunjukkan gambaran hiperkeratosis dan spongiosis ringan pada lapisan epidermis serta infiltrat limfositik perivaskular pada lapisan dermis. Dari hasil pemeriksaan fisik dan histopatologi, pasien didiagnosis dengan *erythema annulare centrifugum*. Pasien diberikan terapi menggunakan *antihistamine* dan *corticosteroid* topikal. **Diskusi:** *Erythema annulare centrifugum* (EAC) merupakan kelainan kulit yang jarang dijumpai, di mana sebagian besar kasus bersifat idiopatik. Pemeriksaan biopsi histopatologi merupakan pemeriksaan yang dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis EAC. Pada kasus EAC idiopatik, pemberian terapi *corticosteroid* topikal maupun sistemik menjadi pilihan utama, namun terapi empiris menggunakan antibiotik atau antijamur topikal mungkin dapat dipertimbangkan.

**Kata kunci:** *erythema annulare centrifugum*, idiopatik, *central clearing*, histopatologi

## Abstract

**Background:** *Erythema annulare centrifugum* (EAC) is a rare cutaneous disease characterized by erythematous papule which slowly migrates and peripherally enlarges into polycyclic lesion with central clearing that usually involves thigh and legs area. The etiology is unclear, but presumably related with medication history, infection, malignancy, and stress. The diagnosis of EAC is based on clinical manifestations and histopathological examination. Histopathologically, EAC can be divided into superficial and deep type. Pathognomonic signs include coat sleeve and trailing scale. Symptomatic treatment of EAC may involve topical corticosteroid, topical vitamin D analog, and antihistamine. **Case:** A 9-year-old boy came with a complaint of erythematous patches on his face and body. Histopathological biopsy showed a mild appearance of hyperkeratosis and spongiosis at the epidermis, and perivascular lymphocytic infiltrate at the dermis. Based on these findings, patient was diagnosed with *erythema annulare centrifugum*. We gave antihistamine and topical corticosteroid to treat his condition. **Discussion:** *Erythema annular centrifugum* is a rare skin condition, with most cases is idiopathic. Histopathological biopsy can be used to help establish the diagnosis of EAC. Topical & systemic corticosteroid is the first-line therapy of idiopathic EAC, but administration of empirical therapy using antibiotics or antifungals may also be considered.

**Keywords :** *erythema annulare centrifugum*, idiopathic, *central clearing*, histopathological



## PENDAHULUAN

*Erythema annulare centrifugum* (EAC) merupakan penyakit kulit langka yang ditandai oleh plak anular dengan *central clearing*, yang disertai rasa gatal atau terkadang asimtomatik dengan durasi bervariasi dan biasanya melibatkan paha dan kaki.<sup>1</sup> Istilah EAC sebelumnya digunakan oleh Darier pada tahun 1916 untuk menggambarkan plak anular atau polisiklik eritem yang membesar secara sentrifugal. Penyakit ini termasuk penyakit yang jarang ditemukan sehingga data epidemiologi sangat jarang dilaporkan.<sup>2</sup> Prevalensi EAC diperkirakan sebesar 1 kasus per 100.000 penduduk di seluruh dunia setiap tahunnya.<sup>3</sup> Penyakit EAC dapat ditemukan pada semua kelompok usia dan tidak terdapat perbedaan prevalensi menurut jenis kelamin.<sup>4</sup>

Hingga saat ini, etiologi EAS masih belum diketahui secara pasti, dan sebagian besar merupakan kasus idiopatik, namun diperkirakan kelainan kulit ini berkaitan dengan riwayat pengobatan (misalnya diuretik, obat antiinflamasi nonsteroid, antimalaria, *finasteride*, *amitriptilin*, *etizolam*, *azacitidine*, *ribavirin*, *rituximab*), infeksi, keganasan, dan stress.<sup>5</sup> Infeksi yang berhubungan dengan kejadian EAC antara lain dapat disebabkan oleh jamur (*Candida* spp., *Penicillium* spp.), virus (*poxvirus*, *Epstein-Barr virus*, *varicella-zoster virus*, *human immunodeficiency virus*), serta parasit dan ektoparasit (misalnya *Phthirus pubis*).<sup>4</sup> Hepatitis autoimun dan lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit yang dapat mendasari terjadinya erupsi EAC.<sup>1,2</sup> Patogenesis EAC diperkirakan terjadi melalui reaksi hipersensitivitas tipe IV yang diperantarai oleh T-helper 1 (Th1) yang berhubungan dengan peningkatan kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *cytokine interleukin-2* (IL-2).<sup>4,5,6</sup>

Gejala EAC seringkali asimtomatik, meskipun terkadang pasien juga mengeluh gatal.<sup>2</sup> Wujud kelainan kulit pada EAC berupa papul merah muda yang meluas secara sentrifugal, membentuk plak anular atau polisiklik dengan *central clearing*. Lesi EAC superfisial menunjukkan deskuamasi bersisik berbatas tegas atau disebut dengan *trailing scale*, sementara lesi EAC profunda tidak bersisik namun mempunyai batas yang tegas.<sup>7</sup> Predileksi lokasi terutama ditemukan pada ekstremitas inferior dan trunkus, sedangkan keterlibatan ekstremitas superior, kepala dan leher jarang dilaporkan.<sup>2</sup> Lesi EAC dapat bertahan dalam hitungan minggu hingga beberapa tahun dan dapat menghilang dengan sendirinya.<sup>7</sup> Pada sebagian besar kasus EAC, pasien tidak mempunyai riwayat penyakit yang mendasarinya serta kasus yang dilaporkan tidak mempunyai onset, fluktuasi atau durasi yang spesifik.<sup>3</sup>

Diagnosis EAC ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan laboratorium lainnya tidak memiliki peran khusus dalam penegakkan diagnosis EAC. Pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas penegakan diagnosis EAC, terutama untuk dapat membedakan EAC dengan penyakit lain yang mempunyai lesi anular.<sup>2,4</sup> Secara histopatologi, berdasarkan perluasan infiltrasi limfosit perivaskular, EAC dapat dibedakan menjadi 2 bentuk yang berbeda, yaitu EAS superfisial dan *profunda* (*deep*).<sup>8</sup> Pemeriksaan histopatologi EAC superfisial menunjukkan gambaran spongiosis epidermal yang mewakili pola reaksi hipersensitivitas.<sup>4</sup> Tanda patognomonik pemeriksaan histopatologi EAC superfisial berupa spongiosis fokal, parakeratosis dan infiltrat limfosit perivaskular yang membentuk *coat sleeve* di sekitar pleksus vaskular superfisial, sementara pada EAC *profunda*, *coat sleeve* terdapat pada pleksus vaskular superfisial dan *profunda* serta tidak menunjukkan perubahan epidermis.<sup>7</sup>

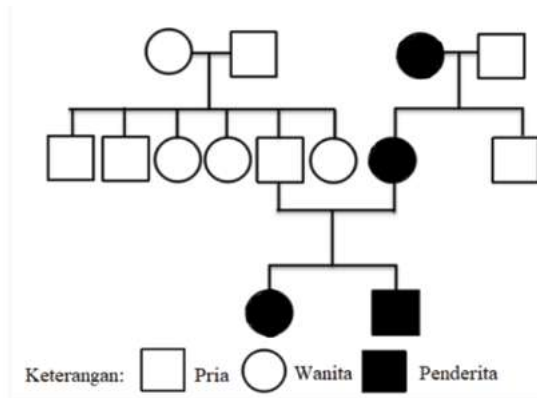
Penatalaksanaan EAC simtomatik dapat menggunakan *corticosteroid* topikal, analog vitamin D, dan *antihistamine*. Pada kasus EAC yang disebabkan oleh penyakit yang mendasarinya, lesi kulit akan sembuh setelah penyakit yang mendasarinya berhasil diobati. Sebagian kasus EAC dapat sembuh dengan sendirinya, namun beberapa kasus EAC lainnya diketahui resistan terhadap terapi.<sup>2,4</sup> Berdasarkan uraian tersebut tujuan dari penyusunan laporan kasus ini adalah untuk mendeskripsikan proses penegakan diagnosis *erythema annulare centrifugum* sehingga dapat diberikan tata laksana yang tepat.

## KASUS

Pasien An.A, pelajar berusia 9 tahun yang berdomisili di Sukoharjo, datang ke bagian Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dengan keluhan utama muncul plak kemerahan pada wajah dan badan. Berdasarkan hasil anamnesis, pasien mengeluh saat memasuki sekolah pada usia 7 tahun muncul bentol kemerahan di badan yang lama kelamaan semakin banyak, lalu menyatu membentuk bercak kemerahan bersisik yang menyebar hingga wajah dan anggota gerak. Pasien pernah mengalami sakit kulit serupa sebelumnya pada saat lahir, pertama kali muncul di badan. Keluhan tersebut dirasakan hilang timbul hingga saat ini, dan sempat membaik setelah mendapat krim racikan dari dokter. Keluhan pasien dirasakan bertambah berat dan tidak menunjukkan perbaikan walaupun telah berobat ke dokter spesialis kulit sejak 1 bulan yang lalu. Keluhan rasa gatal dirasakan bertambah berat saat pasien berkeringat dan melakukan banyak aktivitas di bawah sinar matahari. Karena kondisinya tidak menunjukkan perbaikan, keluarga pasien memutuskan untuk membawa pasien berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSDM Surakarta untuk pemeriksaan lebih lanjut.

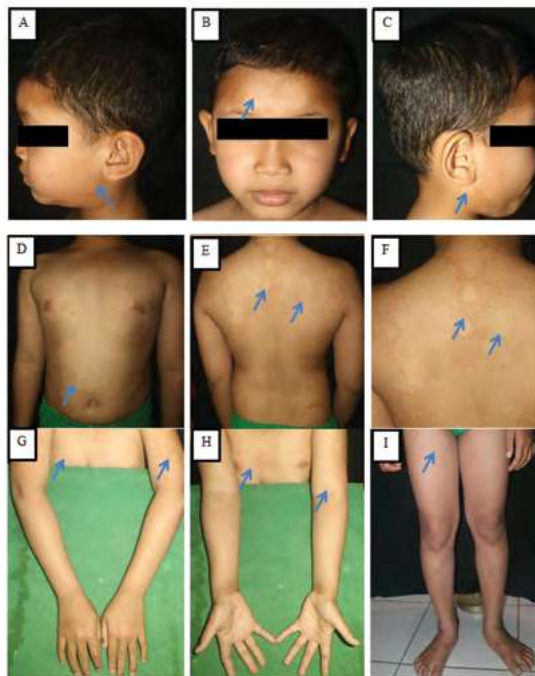
Pasien merupakan anak kedua dari dua bersaudara. Pasien lahir saat usia kehamilan 40 minggu secara normal, dibantu oleh bidan dengan berat badan lahir 3.800 gram dan panjang badan 50 cm. Riwayat imunisasi pasien lengkap sesuai usia. Riwayat alergi makanan, obat

maupun cuaca disangkal. Pasien dan ibu pasien memiliki riwayat sering bersin pada pagi hari. Riwayat asma dan eksim disangkal. Ibu pasien mengaku selama kehamilan anak kedua pernah mengalami keluhan serupa dengan pasien yaitu muncul bercak kemerahan di badan yang terasa gatal pada saat memasuki usia kehamilan 5 bulan. Keluhan ibu pasien tersebut dirasakan mulai menghilang pada saat melahirkan anaknya. Nenek dan kakak pasien juga diketahui menderita penyakit serupa (**Gambar 1**).



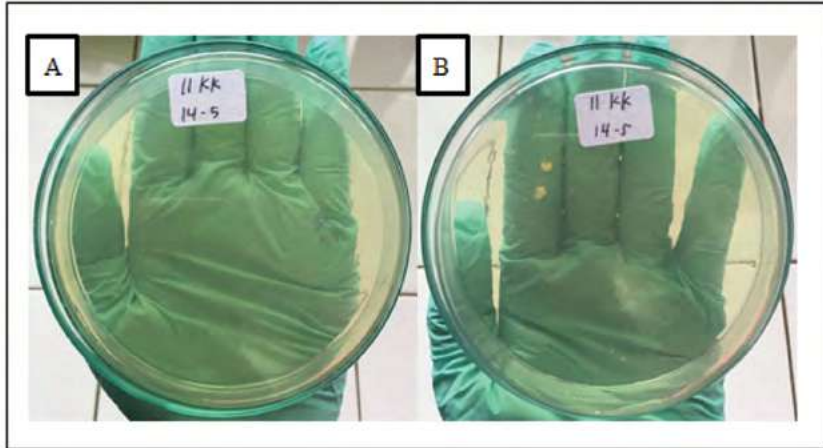
**Gambar 1.** Pohon keluarga pasien

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien kesadaran *compos mentis* dengan berat badan 30 kg, tinggi badan 150 cm, dan status gizi cukup. Tanda vital pasien dalam batas normal. Status dermatologi pada regio fasialis *et* trunkus anterior *et* posterior *et* extremitas superior *et* inferior tampak plak eritem multipel dengan sebagian lesi *central clearing* disertai skuama di atasnya (**Gambar 2**). Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, pasien kami diagnosis banding dengan EAC, *tinea corporis*, dan *pityriasis alba*.

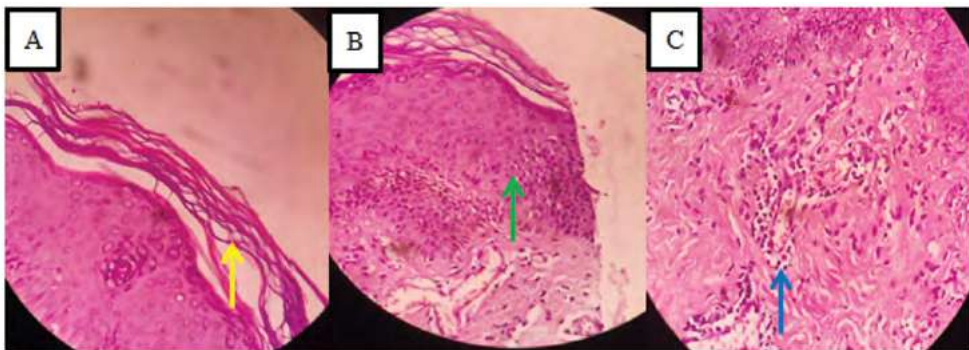


**Gambar 2.** (A-I) Regio fasialis *et* trunkus anterior *et* posterior *et* extremitas superior *et* inferior tampak plak eritem multipel dengan *central clearing* disertai skuama di atasnya (panah biru).

Pemeriksaan penunjang berupa lampu Wood, kerokan kulit pada tepi lesi kulit dengan *potassium hydroxide* (KOH) 10% dan kultur jamur dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding. Pada hasil pemeriksaan lampu Wood pada area lesi tidak didapatkan fluoresensi kehijauan. Pada pemeriksaan kerokan kulit pada lesi di area perut dan punggung dengan KOH 10% tidak ditemukan spora atau hifa. Pada pemeriksaan kultur jamur tidak ditemukan adanya pertumbuhan jamur, namun ditemukan pertumbuhan koloni bakteri (**Gambar 3**). Pemeriksaan penunjang khusus untuk *pityriasis alba* tidak dibutuhkan, akan tetapi dapat dilakukan pemeriksaan lampu Wood untuk memperjelas lesi dan histopatologi apabila diagnosis meragukan. Pemeriksaan biopsi histopatologi dilakukan untuk menegakkan diagnosis EAC. Sediaan mikroskopis diambil dari jaringan kulit wajah yang diwarnai dengan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). Gambaran histopatologi menunjukkan pada lapisan epidermis tampak gambaran hiperkeratosis dan spongiosis ringan serta infiltrat limfosit perivaskular di sekitar pembuluh darah (*coat sleeve*) pada lapisan dermis (**Gambar 4**). Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan histopatologi pasien kami diagnosis kerja dengan *erythema annulare centrifugum* (EAC).



**Gambar 3.** (A-B) Hasil pemeriksaan kultur jamur tidak menunjukkan adanya pertumbuhan jamur, namun ditemukan koloni bakteri.



**Gambar 4.** (A-B) Pada lapisan epidermis tampak hiperkeratosis (panah kuning) dan spongiosis ringan (panah hijau) (HE, 40x) (C) Pada lapisan dermis tampak infiltrat limfosit perivaskular di sekitar pembuluh darah (*coat sleeve*) (panah biru) (HE, 40x).

Kami memberikan terapi menggunakan *cetirizine* 1x10 mg sesuai usia dan berat badan pasien serta krim *mometasone* 0,1% yang dioleskan sehari dua kali sambil menunggu hasil biopsi. Pasien di edukasi untuk menghindari faktor pencetus seperti aktivitas berlebihan dan paparan sinar matahari langsung, serta selalu memakai losion *atopiclair* sesaat setelah mandi. Satu minggu pertama setelah pemberian terapi tampak perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa terutama di area wajah dan badan. Enam minggu kemudian pasien kembali kontrol ke poli, lesi kulit tampak semakin berkurang, kemerahan menghilang disertai rasa gatal yang berkurang (**Gambar 5**).



**Gambar 5.** (A-C) Pada regio fasialis et trunkus anterior et posterior et extremitas superior tampak plak eritema multipel dengan *central clearing* disertai skuama di atasnya. (D-F) Satu minggu pertama setelah pemberian terapi pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa terutama di regio fasialis. (G-I) Enam minggu kemudian lesi kulit semakin berkurang, kemerahan menghilang, disertai rasa gatal yang berkurang.

**PEMBAHASAN**

*Erythema annulare centrifugum* (EAC) merupakan penyakit kulit yang jarang ditemukan dan ditandai dengan plak eritema anular persisten disertai *central clearing*.<sup>9</sup> *Erythema annulare centrifugum* dapat ditemukan pada semua kelompok usia dengan insidensi puncak pada dekade kelima kehidupan dan tidak terdapat perbedaan prevalensi berdasarkan jenis kelamin.<sup>2,4</sup> Data epidemiologi EAC jarang dilaporkan. Penelitian oleh Kim, dkk. (2002) melaporkan 66 kasus EAC di Korea pada tahun 1990-2000 yang terdiri dari 24 orang laki-laki dan 42

perempuan dengan onset usia bervariasi antara 5-71 tahun.<sup>10</sup> Kasus EAC pada anak-anak sangat jarang dilaporkan. Kruse dkk. (2016) melaporkan kasus EAC kronis residif pada 5 orang anak dengan rentang usia 5 bulan sampai 3 tahun, di mana durasi rata-rata penyakit adalah 17 bulan.<sup>9</sup> Pada kasus ini, EAC terjadi pada anak laki-laki berusia 9 tahun dengan onset awal saat lahir.

Etiologi pasti EAC belum diketahui secara pasti, dan sebagian besar kasus bersifat idiopatik. Walaupun demikian, beberapa faktor telah diketahui dapat memicu terjadinya EAC, antara lain reaksi hipersensitivitas terhadap pengobatan (*amitriptyline*, *hydroxychloroquine*, *cymetidine*, *nonsteroid antiinflammatory drugs*, *finasteride*, *etizolam*), makanan (*blue cheese*), penyakit autoimun (*Graves' disease*, sindrom hipereosinofilik, *progesterone dermatitis*), stres psikologis, atau kehamilan. *Erythema annulare centrifugum* juga telah dilaporkan berhubungan dengan pedikulosis, *molluscum contagiosum*, *herpes zoster*, infeksi *Malassezia spp.*, dermatofita, atau *Candida spp.*<sup>9,11</sup> Pasien pada kasus ini tidak mempunyai riwayat obat-obatan yang dikonsumsi sebelumnya, dan tidak mempunyai riwayat menderita infeksi dan penyakit yang diketahui dapat memicu EAC, sehingga diduga EAC pada pasien ini berhubungan dengan faktor keturunan atau stres psikologis.<sup>4,5</sup>

*Erythema annulare centrifugum* (EAC) pernah dilaporkan sebagai kasus familial dominan autosomal pada 4 anggota keluarga dari tiga generasi dalam sebuah keluarga di Irlandia. Penelitian lainnya oleh Williams, dkk. (2011) melaporkan terjadinya EAC familial dominan autosomal pada anak berusia 5 hari dengan keluhan plak eritema anular di seluruh tubuh, di mana ibu pasien juga mempunyai keluhan serupa.<sup>12</sup> Penelitian lainnya oleh Carlesimo, dkk. (2013) melaporkan kasus EAC yang terjadi pada tiga generasi dalam sebuah keluarga yaitu ibu, saudara kandung, dan keponakan pasien yang mengarah pada hipotesis bahwa EAC merupakan penyakit yang diturunkan secara dominan autosomal. Pada kasus ini, nenek, ibu, dan kakak pasien juga mengalami keluhan yang sama dengan pasien yaitu muncul plak anular kemerahan di badan disertai rasa gatal. Berdasarkan uraian tersebut, pada kemungkinan dari kasus ini terdapat keterlibatan faktor familial dominan autosomal walaupun belum dibuktikan secara genetika. Nenek pasien mengalami keluhan serupa pasien sejak usia 40 tahun secara tiba-tiba dan hingga sekarang keluhan tersebut masih dirasakan hilang timbul meskipun telah berobat. Ibu pasien diketahui mulai merasakan keluhan yang serupa pada saat hamil dan sembuh sesudah melahirkan, sedangkan kakak pasien mulai muncul saat lahir dan hilang timbul hingga sekarang. Hubungan antara faktor genetika terhadap erupsi kulit EAC hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti.<sup>13</sup> Faktor stres psikologis yang berkaitan dengan kegiatan belajar di sekolah juga diperkirakan menjadi salah satu pencetus EAC. Penelitian oleh Valizadeh, dkk. (2012) melaporkan lebih dari 400 orang anak sekolah dasar mengalami stres psikologis.<sup>14</sup> Pada kasus ini, tidak dilakukan penilaian tolak ukur stres psikologis pada pasien, namun dari hasil anamnesis anak mengeluhkan bahwa plak bertambah sejak mulai bersekolah. Faktor stres tersebut dapat memicu eksaserbasi penderita EAC.<sup>15</sup> Fotosensitivitas juga merupakan salah satu faktor risiko yang diperkirakan berpengaruh terhadap munculnya lesi EAC. Penelitian menunjukkan bahwa lesi EAC sering muncul pada musim semi atau musim panas dan mengalami kesembuhan dengan sendirinya setelah beberapa hari hingga berbulan-bulan.<sup>1</sup> Pasien pada kasus ini juga mengaku plak bertambah banyak dan bertambah lebar saat banyak melakukan aktivitas di bawah sinar matahari terutama saat musim kemarau.

Patogenesis EAC hingga saat ini diperkirakan merupakan bagian dari reaksi hipersensitivitas tipe IV yang dimediasi oleh T-helper 1 (Th1) serta berhubungan dengan peningkatan kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *cytokine interleukin-2* (IL-2).<sup>2,6</sup> Penelitian oleh Sarro (2005) menunjukkan terjadi peningkatan TNF- $\alpha$  pada beberapa kasus EAC, sehingga terdapat kemungkinan EAC merupakan penyakit yang dimediasi oleh Th1, namun hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>16</sup>

Lesi EAC umumnya asimtomatik atau terkadang dapat disertai dengan rasa gatal ringan. Gejala dapat kambuh dalam waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun bergantung pada proses etiologi yang mendasarinya.<sup>17</sup> Lesi EAC pertama kali muncul sebagai papul kemerahan tunggal atau multipel yang meluas ke perifer dengan lambat sekitar 1-3 mm/hari hingga 4 cm dalam seminggu. Lesi baru EAC mungkin terbentuk dalam lesi EAC primer yang menyebabkan wujud kelainan kulit EAC menjadi *irregular*, oval, *semiannular*, berbentuk seperti target, atau polisiklik.<sup>18</sup> Lokasi predileksi terbanyak EAC adalah trunkus dan ekstremitas inferior, serta jarang dilaporkan pada ekstremitas superior, wajah, dan leher.<sup>2</sup> Penelitian Mandel, dkk. (2015) melaporkan kasus EAC pada wanita di mana pertama kali muncul papul eritem kecil yang kemudian bertambah banyak dan menyatu membentuk plak anular dengan *central clearing*. Beberapa lesi mempunyai batas bersisik dan pasien mengeluhkan rasa gatal.<sup>1</sup> Pasien pada kasus ini pertama kali mengeluhkan munculnya bentol kemerahan yang semakin banyak menyatu lalu membentuk bercak kemerahan bersisik di badan yang kemudian menyebar ke anggota gerak dan wajah. Pasien tidak mengeluhkan adanya gejala lain selain rasa gatal ringan.

Pasien kami diagnosis banding dengan EAC, *tinea corporis* berdasarkan pemeriksaan fisik ujud kelainan kulit (UKK). *Tinea corporis* merupakan infeksi jamur superfisial yang disebabkan oleh genus *Microsporum*, *Tricophyton* dan *Epidermophyton*.<sup>19</sup> Gejala klinis *tinea corporis* berupa plak anular eritematosa dengan tepi meninggi yang terasa gatal terutama ketika keadaan lembap atau keringat berlebihan. Lesi kulit *tinea corporis* dapat berupa lesi tunggal atau multipel dengan ukuran bervariasi antara 1-5 cm.<sup>20</sup> Hasil pemeriksaan fisik pada

lesi kulit akan tampak gambaran *central clearing*, yaitu proses penyembuhan yang berada di bagian tengah lesi, sedangkan bagian tepi lesi masih aktif. Diagnosis *tinea corporis* dapat ditegakkan dengan pemeriksaan lampu Wood, pemeriksaan KOH dan kultur jamur. Pemeriksaan lampu Wood akan memberikan fluoresensi kehijauan. Pemeriksaan KOH dan kultur jamur pada *tinea corporis* menunjukkan spora atau hifa.<sup>20</sup> Pasien pada kasus ini menunjukkan adanya gambaran *central clearing* pada pemeriksaan UKK, namun pada pemeriksaan lampu Wood tidak didapatkan perubahan warna, hasil pemeriksaan KOH tidak ditemukan adanya spora atau hifa, serta pada kultur jamur tidak didapatkan pertumbuhan jamur. Berdasarkan beberapa pemeriksaan tersebut diagnosis banding *tinea corporis* dapat disingkirkan.

Pemeriksaan biopsi histopatologi merupakan pemeriksaan baku emas yang dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis EAC.<sup>12</sup> Gambaran histopatologi pada EAC dibagi menjadi 2 berdasarkan gambaran infiltrat limfosit perivaskular, yaitu EAC superfisial dan EAC *profunda* (*deep*). Pada EAC superfisial dapat ditemukan gambaran histopatologi berupa infiltrat limfosit perivaskular superfisial, parakeratosis fokal pada pinggiran lesi, dan spongiosis, sementara pada EAC *profunda* tidak terdapat perubahan epidermis, sel mononuklear perivaskular superfisial dan *profunda*, melanofag, sedikit vakuolisasi dan keratinosit nekrotik pada *dermoepidermal junction*.<sup>19</sup> Tanda patognomonik pemeriksaan histopatologi EAC adalah gambaran *coat sleeve* pada infiltrat selular perivaskular dermis. Gambaran *coat sleeve* merupakan infiltrasi selular mononuklear yang berbatas tegas di sekitar pembuluh darah dermis.<sup>8</sup> Pemeriksaan histopatologi pasien ini diambil dari biopsi jaringan kulit wajah, di mana pada lapisan epidermis ditemukan gambaran hiperkeratosis dan spongiosis ringan serta pada lapisan dermis ditemukan infiltrat limfositik perivaskular di sekitar pembuluh darah (*coat sleeve*) sesuai dengan gambaran EAC superfisial.

Tata laksana EAC tergantung pada penentuan dan penatalaksanaan kondisi yang mendasarinya.<sup>18</sup> Tata laksana EAC mencakup pemberian *antihistamine* oral seperti *chlorpheniramine*, *diphenhydramine*, *doxepine*, *acrivastine*, *cetirizine*, atau *loratadine* untuk mengatasi rasa gatal yang sering dikeluhkan oleh pasien EAC. *Regimen* topikal meliputi antipruritus seperti *calamine* atau 1% *menthol* dan/atau *corticosteroid* topikal.<sup>17</sup> *Corticosteroid* yang direkomendasikan pada kasus EAC anak maupun dewasa adalah *corticosteroid* topikal potensi kuat sebanyak dua kali sehari. *Corticosteroid* sistemik dapat digunakan untuk menekan perkembangan lesi EAC, namun kekambuhan seringkali terjadi setelah penghentian terapi.<sup>10</sup> Pasien pada kasus ini diberikan terapi menggunakan *cetirizine* 1x10 mg dan krim *mometasone* 0,1% yang dioleskan dua kali sehari, disertai edukasi untuk menghindari faktor pencetus seperti aktivitas berlebihan dan selalu memakai pelembap sesaat setelah mandi. Pemantauan selama satu minggu setelah pemberian terapi menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa di wajah dan badan. Selanjutnya lesi kulit pasien semakin berkurang, kemerahan berkurang disertai rasa gatal yang berkurang setelah enam minggu kemudian.

Terapi alternatif dengan menggunakan antibiotik atau antijamur yang diberikan secara empiris dapat dipertimbangkan selain pemberian *corticosteroid* yang terbukti efektif pada pasien EAC.<sup>18</sup> Penelitian Chuang, dkk. (2015) melaporkan bahwa pemberian *erythromycin* dengan dosis 250 mg sebanyak 4 kali sehari pada 8 orang pasien EAC selama 2 minggu menghasilkan perbaikan lesi EAC.<sup>5</sup> Mekanisme kerja *erythromycin* dan *azithromycin* pada EAC masih belum diketahui dengan jelas, namun diperkirakan efek antiinflamasi antibiotik golongan *macrolide* tersebut membantu untuk mengatasi pelepasan radikal bebas, serupa dengan pemberian *metronidazole*.<sup>5</sup> Pada kasus ini pasien tidak diberikan terapi antibiotik dan antijamur, namun terapi tersebut menjadi alternatif apabila setelah pemberian *corticosteroid* kondisi pasien tidak menunjukkan adanya perbaikan.

Penyembuhan EAC membutuhkan waktu rata-rata 11 bulan, di mana sebagian besar kasus dapat sembuh dalam waktu 3 tahun. Kim, dkk. (2016) melaporkan bahwa rata-rata waktu penyembuhan 22 orang pasien EAC superfisial adalah 4 bulan, di mana 7 orang pasien dilaporkan mengalami kekambuhan lesi. Prognosis penyakit EAC dilaporkan cukup baik, kecuali apabila berhubungan dengan keganasan atau penyakit sistemik lainnya yang mendasari. Sebanyak 50% pasien EAC menunjukkan respons yang baik terhadap pengobatan.<sup>7</sup> Pasien pada kasus ini menunjukkan perbaikan klinis yang cukup bermakna dengan berkurangnya lesi eritematosa terutama di area wajah setelah satu minggu pertama setelah pemberian terapi. Enam minggu kemudian, lesi kulit pasien semakin berkurang, kemerahan menghilang, disertai rasa gatal yang berkurang.

## RINGKASAN

Seorang anak laki-laki 9 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSDM Surakarta dengan keluhan bercak kemerahan pada wajah dan badan. Dari hasil autoanamnesis, pemeriksaan laboratorium, dan histopatologi, pasien didiagnosis dengan *erythema annulare centrifugum* (EAC). Pasien mendapatkan *cetirizine* untuk mengatasi keluhan rasa gatal dan *mometasone* topikal untuk menekan perkembangan lesi. Enam minggu setelah pemberian terapi kondisi pasien menunjukkan lesi kulit yang semakin berkurang, kemerahan menghilang, disertai rasa gatal yang berkurang. Penentuan pemberian terapi pada kasus EAC ditetapkan berdasarkan dugaan penyebab yang mendasarinya sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai. Terapi definitif kasus ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mandel VD, Ferrari B, Manfredini M, Giusti F, Pellacani G. Annually recurring erythema annulare centrifugum: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;236(9):1-4.
2. Ahn CS dan Huang WW. Erythema annulare centrifugum and other figurate erythemas. 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. h.765-7.
3. Mshrai H, Fallatah B, Alwafi D, Babkooor D, Sufyani HA, dkk. Erythema annulare centrifugum (EAC): a case report of annually recurring EAC. *J Health Sci*. 2016;6(5):74-6.
4. Espana A. Figurate Erythemas. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-3. USA: Elsevier; 2012. h.307-12.
5. Chuang FC, Lin SH, Wu WM. Erythromycin as a safe and effective treatment option for erythema annulare centrifugum. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):519.
6. Minni J dan Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):134-5.
7. Kim DH, Lee JH, Lee JY, Park YM. Erythema annulare centrifugum: analysis of associated diseases and clinical outcomes according to histopathologic classification. *Ann Dermatol*. 2016;28(2):257-9.
8. Horii KA. Annular erythemas. Dalam: Hoeger P, Kinsler V, Yan A, penyunting. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Edisi ke-4. UK: Blackwell; 2020. h.764-6.
9. Kruse LL, Kenner-Bell BM, Mancini AJ. Pediatric erythema annulare centrifugum treated with oral fluconazole: a retrospective series. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):501-6.
10. Kim KJ, Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. *J Dermatol*. 2002;29(2):61-7.
11. Saha A, Seth J, Pradhan S. Annular erythema in pediatric population. *Indian J Pediatr Dermatol*. 2016;17(3):167-8.
12. Williams C, Merchant WJ, Clark SM. Familial annular erythema - a rare dermatology diagnosis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(1):56-8.
13. Carlesimo M, Mari E, Abruzzese C, Cortesi G, Giglio L, Pozzilli C, dkk. What is erythema annulare centrifugum? a familial case. *Eur J Inflamm*. 2013;11(2):531-3.
14. Valizadeh L, Farnam A, Farshi MR. Investigation of stress symptoms among primary school children. *J Caring Sci*. 2012;1(1):25-30.
15. Ibrahim SF, Pryor J, Tausk FA. Stress-induced erythema annulare centrifugum. *Dermatol Online J*. 2009;15(4):15.
16. Sarro R. Use of etanercept in erythema annulare centrifugum : A novel therapeutic approach. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3):202.
17. Kane KSM, Lio PA, Stratigos AJ, Johnson RA. *Colour atlas & synopsis of pediatric dermatology*. Edisi ke-2. United States: McGraw-Hill; 2009. h.262-4.
18. Paller AS dan Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. Edisi ke-5. USA: Elsevier; 2012. h.484-6.
19. Narvaez D, Ortiz BDM, Masi MR. Annular skin lesions in childhood: review of the main differential diagnosis. *Our Dermatol Online*. 2017;8(1):75-80.
20. Ely JW, Rosenfeld S, Stone MS. Diagnosis and management of tinea infections. *Am Fam Physician*. 2014; 90(10):702-10.

# Terapi Oral dan Tetes Mata Topikal pada *Green Nail Syndrome*

Putti Fatiharani Dewi\*, Ambar Aliwardani, Nugrohoaji Dharmawan

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

## Abstrak

**Latar belakang:** *Green nail syndrome* merupakan salah satu kejadian kromonikia yang disebabkan oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, dan ditandai dengan onikolisis serta diskolorisasi berwarna hijau kehitaman. Belum terdapat laporan mengenai insiden *green nail syndrome* di Indonesia. Faktor predisposisi terjadinya *green nail syndrome* antara lain onikomikosis, aktivitas tinggi pada kondisi yang lembap, diabetes melitus, dan kondisi immunosupresi. **Kasus:** Seorang laki-laki berusia 51 tahun datang dengan keluhan utama bercak hitam kehijauan di area kuku jari tangan. Pemeriksaan dermatologi pada regio unguium digiti 1,3 *dextra et unguium digiti 1 sinistra* tampak *patch* hiperpigmentasi multipel disertai onikodistrofi. Pada pemeriksaan dermoskopi terlihat pigmentasi berwarna hijau kehitaman pada distolateral kuku. Dari biakan kultur bakteri dengan media agar MacConkey didapatkan koloni pigmen berwarna coklat kehijauan. Pasien diobati dengan *ciprofloxacin* 500 mg/hari serta pengobatan topikal dengan tetes mata *polymyxin B* 2 kali sehari selama 3 minggu dan menunjukkan perbaikan lesi. **Diskusi:** Diagnosis *green nail syndrome* dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta kultur bakteri yang menunjukkan gambaran khas. Faktor predisposisi pada kasus ini adalah kebiasaan pasien dalam mencuci tangan hingga lebih dari sepuluh kali sehari. Terapi menggunakan tetes mata topikal membantu penyerapan bahan aktif ke dalam kuku.

**Kata kunci:** *green nail syndrome*, kromonikia, *Pseudomonas aeruginosa*

## Abstract

**Background:** *Green nail syndrome* is one of the chromonychia caused by infection of *Pseudomonas aeruginosa*, characterized by onycholysis and greenish-black discoloration of the nail. There were no reports regarding the incidence of *green nail syndrome* in Indonesia. Predisposing factors for the occurrence of *green nail syndrome* include onychomycosis, high activity in moist and wet conditions, diabetes mellitus, and immunosuppression. **Case:** A 51-year-old man complained about greenish-black discoloration on his fingernails. Dermatological examination in 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> digit of the right hand, as well as 1<sup>st</sup> digit of the left hand, found multiple greenish-black discoloration with onychodystrophy. Dermoscopy examination of the affected nails showed greenish-black pigmentation in the distolateral nails with peripheral fading. Culture examination using MacConkey agar showed colonies of greenish-brown pigments. The patient was diagnosed with *green nail syndrome* and treated with *ciprofloxacin* 500 mg/day and topical *polymyxin B* eye drops b.i.d. for 3 weeks, resulting in good outcome. **Discussion:** The diagnosis of *green nail syndrome* is made based on anamnesis, physical examination, and bacterial culture. showing a distinctive feature. The predisposition factor in this case, is the frequent washing hands habit of the patient up to more than ten times per day. Treatment using topical eye drops facilitates the absorption of active ingredients into the nails.

**Keywords:** *green nail syndrome*, *Pseudomonas aeruginosa*, chromonychia

## Pendahuluan

Perubahan warna kuku (kromonikia) merupakan kelainan warna pada permukaan lempeng kuku atau jaringan subungual. Beberapa pola diskolorasi kuku ini dapat berupa warna hitam, putih, merah, hijau, biru dan kuning. *Green nail syndrome* merupakan salah satu kromonikia yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>1</sup> *Pseudomonas aeruginosa* termasuk dalam golongan kuman batang Gram negatif yang umumnya tumbuh dalam lingkungan lembap, terutama air dan tanah. Transmisi bakteri ini dapat melalui kontak langsung maupun tidak langsung dengan air. Faktor predisposisi terjadinya *green nail syndrome* antara lain onikomikosis, penyakit kuku, aktivitas



tinggi pada kondisi yang lembab dan basah, diabetes melitus, dan immunosupresi.<sup>2,3</sup>

Sebuah penelitian *retrospective* di Korea yang dilakukan pada 163 pasien dengan kromonikia menemukan bahwa 6,7% pasien mengalami *green nail syndrome*. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Mc Neil, dkk. (2001) di Australia menemukan adanya jangkitan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien pascaoperasi, dengan onikolisis dan onikomikosis sebagai penyebab utama terjadinya infeksi. Belum terdapat laporan mengenai insiden kasus *green nail syndrome* di Indonesia.<sup>1,4</sup>

Gambaran klinis *green nail syndrome* berupa diskolorisasi lempeng kuku berwarna hijau kekuningan, hijau kecoklatan ataupun hijau kehitaman yang dapat disertai paronikia kronis dan onikolisis distolateral. Pada daerah subungual dapat ditemukan deposit hiperkeratosis, sedangkan di sekitar lempeng kuku eritem dapat terlihat adanya skuama yang terasa gatal.<sup>5,6</sup>

Pemeriksaan penunjang dermoskopi pada kasus ini dapat menunjukkan pigmentasi berwarna hitam kehijauan yang batasnya menghilang pada area tepi lesi.<sup>7</sup> Beberapa media dapat digunakan untuk melakukan kultur dan menguji keberadaan koloni *Pseudomonas aeruginosa*, antara lain: pada media agar darah bakteri ini menunjukkan koloni yang tidak berwarna, pada media agar nutrisi tampak koloni berwarna pucat yang dikelilingi oleh warna biru kehijauan, sedangkan pada media agar MacConkey tampak koloni berwarna kuning pucat hingga coklat kehijauan. Ciri khas lain dari kultur *Pseudomonas aeruginosa* adalah memberikan aroma seperti buah dan pada pengecatan Gram bakteri menunjukkan warna merah muda.<sup>8</sup>

Penatalaksanaan *green nail syndrome* dapat berupa terapi oral dan topikal, namun studi mengenai efektivitas terapi ini masih terbatas. Beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa terapi dengan *fluoroquinolone* oral dan *aminoglycoside* topikal dinilai efektif dalam menyembuhkan lesi.<sup>3</sup>

#### Kasus

Tn.M, seorang pria berusia 51 tahun yang bekerja sebagai petani, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi, Surakarta dengan keluhan utama berupa muncul bercak hitam kehijauan di beberapa area kuku yang muncul sejak 2,5 tahun lalu. Dari hasil autoanamnesis riwayat penyakit saat ini, bercak berwarna hitam kehijauan yang awalnya terasa nyeri tersebut muncul pada kuku jari pertama dan ketiga tangan kanan. Pasien memeriksakan diri ke Puskesmas kemudian mendapatkan obat minum serta salep *ketoconazole* selama enam bulan, namun keluhan tidak juga berkurang. Enam bulan kemudian, muncul keluhan yang sama di daerah jari kuku pertama tangan kiri. Pasien kembali mendapatkan obat antijamur namun keluhan tidak juga berkurang. Pasien akhirnya memeriksakan diri ke RSUD Dr. Moewardi karena keluhan bercak hitam kehijauan serta nyeri tersebut belum juga membaik. Pasien mempunyai kebiasaan sering mencuci tangan dengan air karena merasa tangannya sering kotor. Dalam sehari, pasien bisa mencuci tangan dan kaki lebih dari sepuluh kali. Tidak ada anggota keluarga pasien yang mengalami sakit serupa sebelumnya.

Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan pada regio unguium digiti 1,3 *dextra et* unguium digiti 1 *sinistra* tampak *patch* hiperpigmentasi multipel disertai onikodistrofi (**Gambar 1**). Berdasarkan anamnesis dan hasil pemeriksaan fisik, diagnosis banding pasien tersebut adalah *green nail syndrome*, onikomikosis dan melanonikia.



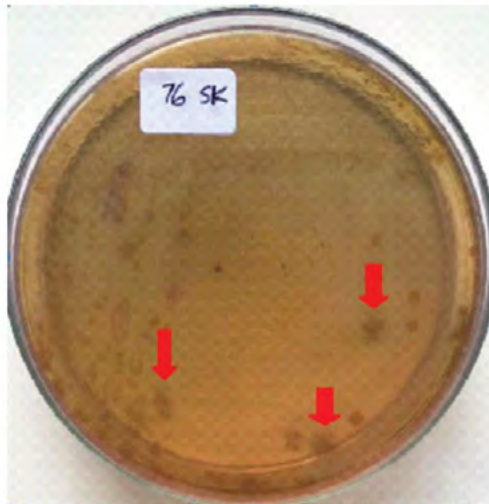
**Gambar 1.** Pada regio unguium digiti 1,3 *dextra et* digiti 1 *sinistra* tampak *patch* hiperpigmentasi kehijauan multipel disertai onikodistrofi (panah merah).

## CASE REPORT

Pemeriksaan penunjang dengan dermoskopi pada regio unguium digiti 1 *dextra et sinistra* menunjukkan adanya pigmentasi berwarna hijau kehitaman pada distolateral kuku (**Gambar 2**). Pada pemeriksaan KOH 10% yang diambil dari potongan kuku dengan bercak, tidak ditemukan pertumbuhan spora atau hifa. Kultur bakteri dilakukan dengan media MacConkey menggunakan spesimen dari *swab* dasar kuku. Pengamatan makroskopis tampak koloni filamen berwarna coklat kehijauan, dengan aroma seperti buah, gambaran tersebut sesuai untuk koloni bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (**Gambar 3**).



**Gambar 2.** Pemeriksaan dermoskopi. Tampak pigmentasi berwarna hijau kehitaman pada lateral kuku (panah merah)



**Gambar 3.** Hasil pemeriksaan kultur pada media agar MacConkey dari *swab* dasar kuku didapatkan koloni pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* berwarna coklat kehijauan (panah merah).

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan mikrobiologi berupa kultur bakteri, pasien ini didiagnosis dengan *green nail syndrome*. Pasien diterapi dengan *ciprofloxacin* 500 mg/hari dan tetes mata *polymyxin B* 2x1 tetes per hari pada kuku yang terkena bercak selama tiga minggu. Tampak perbaikan pada lesi pasien setelah pengobatan selama 3 minggu (**Gambar 4**).



**Gambar 4.** Pemeriksaan klinis setelah 3 minggu terapi, tampak pigmentasi hijau kehitaman menghilang (lingkaran merah)

### Diskusi

Pada kasus ini, pasien mengeluhkan adanya perubahan warna kuku hitam kehijauan sejak 2,5 tahun lalu yang terkadang disertai rasa gatal dan nyeri. Beberapa faktor risiko yang dapat memengaruhi terjadinya *green nail syndrome* antara lain trauma minor berulang, aktivitas yang tinggi pada kondisi lembap dan basah, onikotilomania, psoriasis, diabetes melitus, serta immunosupresi.<sup>9</sup> Faktor risiko yang didapatkan pada pasien ini adalah pekerjaannya sebagai petani yang terpapar tanah lembap serta kebiasaan pasien untuk mencuci tangan menggunakan air dan sabun lebih dari sepuluh kali per hari.

Pemeriksaan dermatologi pada lempeng kuku terlihat ujud kelainan kulit berupa regio unguium digiti 1,3 *dextra et unguium digiti 1 sinistra* tampak diskolorisasi kuku berwarna hijau kehitaman disertai onikodistrofi yang mengarah pada *green nail syndrome*. Penegakan diagnosis ditunjang dengan hasil pemeriksaan dermoskopi dan kultur bakteri. Pada pasien ini dilakukan kultur menggunakan agar MacConkey dengan spesimen dari *swab* dasar kuku, di mana kemudian didapatkan hasil pengamatan makroskopik berupa adanya koloni filamen berwarna coklat kehijauan.

Warna kehijauan disebabkan oleh pigmen *pyoverdine* dan *pyocyanin* yang dihasilkan oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Pigmen *pyoverdine* berfungsi sebagai *transporter* besi dari lingkungan untuk reseptor membran bakteri, sedangkan pigmen *pyocyanin* merupakan metabolit sekunder aktif penghasil pigmen biru kehijauan yang dapat digunakan untuk diagnosis cepat infeksi *Pseudomonas aeruginosa*. Pada kuku pasien juga ditemukan onikodistrofi pada bagian kuku yang terkena. Onikodistrofi sendiri terjadi karena adanya kolonisasi bakteri yang dapat merusak permukaan keratin kuku.<sup>4</sup>

Diagnosis infeksi *Pseudomonas aeruginosa* ditegakkan dari isolasi dan identifikasi bakteri melalui pemeriksaan laboratorium. Pada pasien ini spesimen diambil dari *swab* yang diambil dari dasar kuku. *Pseudomonas aeruginosa* dapat tumbuh pada sebagian besar media. Beberapa media yang biasanya digunakan untuk menumbuhkan koloni bakteri *Pseudomonas aeruginosa* antara lain adalah media agar darah, agar nutrien, agar MacConkey, dan media kromogenik.<sup>8</sup> Media MacConkey sering digunakan sebagai media kultur koloni *Pseudomonas aeruginosa* karena sifatnya yang selektif terhadap pertumbuhan bakteri Gram negatif serta memberikan gambaran yang cukup khas untuk bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>10</sup>

Diagnosis banding pada pasien ini dapat berupa keadaan melanonikia, yang meliputi: melanoma kuku dan nevus. Kondisi infeksi yang dapat menyebabkan diskolorisasi kuku adalah onikomikosis.<sup>1</sup> Untuk menyingkirkan diagnosis banding dapat menggunakan pemeriksaan sederhana menggunakan dermoskopi. Pada melanoma kuku, pemeriksaan dermoskopi menunjukkan adanya pigmen kehitaman dengan batas yang tidak jelas dan pigmentasi dapat meluas hingga ke daerah periungual. Gambaran mikroskopis pada nevus dapat berupa pigmentasi yang berbentuk garis longitudinal. Pada onikomikosis dapat dijumpai gambaran dermoskopi berupa pigmen kekuningan disertai skuama dan onikodistrofi. Selain itu, pemeriksaan dengan KOH akan menunjukkan hasil positif.<sup>11,12</sup> Pada pemeriksaan KOH pada pasien ini tidak dijumpai adanya hifa.

Modalitas terapi pada *green nail syndrome* meliputi pemberian antibiotik, baik sistemik dan/atau topikal. Antibiotik yang sensitif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* meliputi *aminoglycosides* (*gentamicin*, *amikacin*, *tobramycin*), *quinolones* (*ciprofloxacin*, *levofloxacin*) *polymyxin B*, dan *bacitracin*. Terapi oral menggunakan *ciprofloxacin* 500 mg/hari selama 3 minggu memberikan hasil yang baik. Terapi ini dikombinasi

dengan menggunakan obat topikal berbentuk tetes mata untuk meningkatkan penyerapan obat dengan lebih baik ke area diskolorisasi kuku.<sup>3,13</sup> Pada pasien ini diberikan terapi oral dengan *ciprofloxacin* 500 mg/hari dan tetes mata *polymyxin* B sebagai terapi topikal. Terdapat perbaikan pada lesi setelah 3 minggu terapi. Pemilihan modalitas terapi *polymyxin* B didasarkan pada bukti aktivitasnya yang efektif sebagai bakterisidal pada bakteri Gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, meskipun penelitian farmakokinetik dan farmakodinamik agen ini sangat terbatas karena penggunaan klinisnya yang relatif sedikit.<sup>14</sup> Penggunaan terapi kombinasi oral dan topikal tetes mata selama 3 minggu pada pasien ini memberikan efek perbaikan pada lesi, disertai dengan edukasi untuk menghindari faktor pemicu yaitu frekuensi mencuci tangan yang terlampau sering, serta menghindarkan diri dari kegiatan yang berkontak lama dengan kelembapan.

### Kesimpulan

Telah dilaporkan satu kasus *green nail syndrome* pada seorang laki-laki berusia 51 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan dermoskopi, dan pemeriksaan kultur. Pemeriksaan fisik didapatkan pada regio unguium digiti 1,3 *dextra et unguium digiti 1 sinistra* tampak *patch* hiperpigmentasi multipel disertai onikodistrofi. Pada pemeriksaan dermoskopi tampak gambaran pigmentasi hijau kehitaman pada bagian distolateral kuku. Pemeriksaan kultur bakteri menggunakan media MacConkey dengan mengambil spesimen dari *swab* dasar kuku, secara makroskopis tampak koloni filamen berwarna coklat kehijauan dengan karakteristik *fruity odor* yang sesuai dengan karakteristik koloni *Pseudomonas aeruginosa*. Terapi dengan obat oral *ciprofloxacin* 500 mg/hari dan tetes mata *polymyxin* B 2 kali sehari selama 3 minggu menghasilkan perbaikan lesi yang bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bae SH, Lee MY, Lee J. Distinct pattern and aetiology of chromonychia. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):108-13.
2. Falkinham JO, Hilborn ED, Arduino MJ, Pruden A, Edwards MA. Epidemiology and ecology of opportunistic premise plumbing pathogens: *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Health Persp.* 2015;123(8):749-58.
3. Muller S, Ebnother M, Itin P. Green nail syndrome (*Pseudomonas aeruginosa* nail infection): two cases successfully treated with topical nadifloxacin, an acne medication. *Case Rep Dermatol.* 2014;6(2):180-4.
4. Streeter K, Katouli M. *Pseudomonas aeruginosa*: A review of their pathogenesis and prevalence in clinical settings and the environment. *Infect Epidemiol Med.* 2016;2(1):25-32.
5. Chiriac A, Brzezinski P, Foia L, Marincu I. Chloronychia: green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly patients. *Clin Interv in Aging* 2015; 10:265-7.
6. Tatu AL, Voicu C, Clatici VG. Therapeutic management of a green nail syndrome-*Pseudomonas aeruginosa* and *Trichophyton tonsurans* coinfection detected by mass spectrometry. *Romanian J of Clin and Exp Dermatol.* 2016; 3(4): 167-9.
7. Romaszkievicz A, Stawinska M, Sobjanek M, Nowicki RJ. Nail dermoscopy (onychoscopy) is useful in diagnosis and treatment follow-up of the nail mixed infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35(3):327-9.
8. Khulaifi MA. *Pseudomonas aeruginosa characteristics*. Available from: [fac.ksu.edu.sa/sites/default/files/pseudomonas\\_aeruginosa\\_practical\\_7/pdf](http://fac.ksu.edu.sa/sites/default/files/pseudomonas_aeruginosa_practical_7/pdf)
9. Wolina U, Nenoff P, Haroske G, Haenssle HA. The diagnosis and treatment of nail disorders. *Deutsch Arztebl Int.* 2016;113(29-30):509-18.
10. Wu M, Li X. *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In: Tang YW, Liu D, Schwartzman J, Sussman M, Poxton I, editor. *Molecular Medical Biology*, 2nd edition. USA: Elsevier; 2015:pp.1556-9.
11. Piraccini BM, Dika E, Fanti PA. Tips for diagnosis and treatment of nail pigmentation with practical algorithm. *Dermatol Clin.* 2015;33(2):185-95.
12. Alessandrini A, Starace M, Piraccini M. Dermoscopy in the evaluation of nail disorders. *Skin Appendage Disord.* 2017;3:70-82.
13. Bae Y, Lee GM, Sim JH, Lee S, Lee SY, Park YL. Green nail syndrome treated with the application of tobramycin eye drop. *Ann Dermatol.* 2014;26(4):514-6.
14. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrobial Chem.* 2007;60(6):1206-15.

# Tata Laksana *Herpes Zoster*

Fatimah Fitriani, Harijono Kariosentono, Budi Eko Prasetyorini,  
Putri Oktriana, Nathania Amelinda

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Rumah Sakit Dr. Moewardi/ Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

## ABSTRAK

*Herpes zoster* (HZ) merupakan penyakit neurokutaneus yang disebabkan oleh reaktivasi dan multiplikasi *varicella zoster virus* (VZV) pada ganglion yang terinfeksi. Karakteristik klinis HZ berupa ruam unilateral dermatomal yang terasa nyeri. Ruam berupa vesikel berkelompok, makulopapular dengan dasar kemerahan terlokalisasi pada daerah persarafan ganglion. *Herpes zoster* menjadi penyakit yang umum terjadi dan berpotensi menyebabkan komplikasi serius yang memengaruhi kualitas hidup.

**Kata kunci** : *herpes zoster, varicella zoster virus*

## ABSTRACT

*Herpes zoster* is a neurocutaneous disease caused by reactivation and multiplication of *varicella zoster virus* in infected ganglions. *Herpes zoster* is characterized by unilateral and dermatomal painful rash. The rash appears as erythematous maculopapular and vesicular lesion that are clustered within a single dermatome. Shingles is a common disease and it has potential serious complications that could affect quality of life.

**Keywords**: *herpes zoster, varicella zoster virus*

## I. PENDAHULUAN

*Herpes zoster* (HZ) merupakan penyakit neurokutaneus yang disebabkan oleh reaktivasi dan multiplikasi *varicella zoster virus* (VZV) pada ganglion yang terinfeksi secara laten di akar dorsal serabut sensorik maupun ganglion saraf kranial. Karakteristik HZ berupa vesikel berkelompok dengan dasar kemerahan yang terasa nyeri pada daerah persarafan ganglion yang bersifat unilateral dan dermatomal.<sup>1</sup> *Herpes zoster* menjadi penyakit yang umum terjadi dan berpotensi menyebabkan komplikasi serius yang memengaruhi kualitas hidup.<sup>2</sup>

Insidensi global HZ rata-rata 3,4-4,82 per 1.000 jiwa setiap tahun, dan insidensinya lebih tinggi hingga 11 per 1.000 jiwa setiap tahun pada orang yang berusia 80 tahun.<sup>3</sup> Insidensi HZ di Amerika Serikat dan Eropa sebesar 2,5 per 1.000 jiwa yang berusia 20-50 tahun, 5 per 1.000 jiwa pada rentang usia 51-79 tahun, dan 10 per 1.000 jiwa pada usia lebih dari 80 tahun.<sup>4,5</sup> Predisposisi wanita lebih tinggi untuk mengalami kasus ini dibanding pria, dengan rerata umur yang terkena pada usia 70-80 tahun.<sup>2</sup> Studi insidensi HZ pada periode 2011-2013 yang dilaporkan dari 13 rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan bahwa kelompok yang paling sering mengalami HZ adalah kelompok usia 45-64 tahun, yaitu sebanyak 851 (37,95% dari total kasus HZ).<sup>6</sup>

Gejala HZ antara lain nyeri seperti terbakar, tertusuk-tusuk, atau gatal disertai vesikel bergerombol pada bagian tubuh tertentu. Manifestasi klinis HZ diawali dengan makula eritematosa dalam kurun waktu 12-24 jam yang kemudian berkembang menjadi vesikel berkelompok, unilateral dan tidak melewati garis tengah tubuh serta terbatas pada daerah kulit yang dipersarafi oleh satu ganglion sensorik.<sup>7,8</sup> Gejala komplikasi yang paling sering terjadi adalah *postherpetic neuralgia* (PHN), termasuk nyeri diestetik (misalnya sensasi terbakar atau tertusuk, *allodynia*) yang menetap setelah lesi kulit sembuh. Komplikasi HZ terjadi pada 10-20% kasus HZ dan dapat meningkat insidensi serta keparahannya seiring bertambahnya usia.<sup>5,9</sup>

Terapi pada HZ bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan lesi, mengurangi keluhan nyeri akut, mengurangi risiko komplikasi PHN, dan memperbaiki kualitas hidup pasien.<sup>5</sup> Tata laksana HZ didasarkan pada strategi 6A yaitu menilai pasien sejak awal dengan anamnesis lengkap dan pemeriksaan fisik, menilai pasien dengan lengkap berdasarkan pada kondisi khusus, tata laksana antivirus, obat pereda nyeri, obat antidepresi, dan konseling kecemasan.<sup>5</sup> Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk memahami tentang manajemen HZ sebagai panduan dalam mendiagnosis HZ secara dini agar dapat memberikan tata laksana yang tepat serta mencegah komplikasi yang lebih lanjut pada pasien.

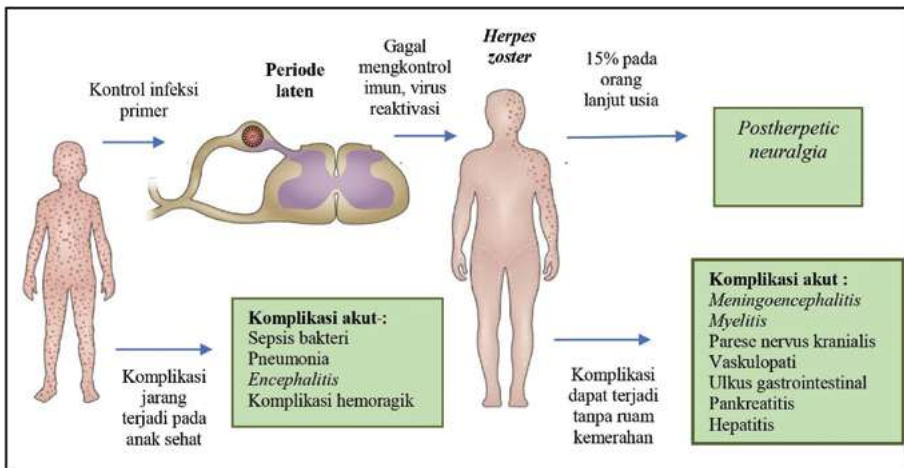
**II. ETIOLOGI**

*Varicella zoster virus* (VZV) adalah nama lain dari *human herpesvirus 3* (HHV-3), yakni jenis virus *herpes* yang menjadi penyebab dari 2 jenis penyakit yaitu cacar air (*varicella*) dan *herpes zoster/HZ* (*shingles*).<sup>10</sup> *Varicella zoster virus* merupakan anggota keluarga *herpesviridae*, seperti virus *herpes simplex virus* (HSV) tipe 1 dan 2, *cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-barr virus* (EBV), *human herpesvirus 6* (HHV-6), *human herpesvirus 7* (HHV-7), dan *human herpesvirus 8* (HHV-8).<sup>6,11</sup>

*Varicella zoster virus* merupakan jenis virus *deoxyribonucleic acid* (DNA), *alphaherpesvirus* yang memiliki besar genom 125.000 bp, berselubung, dengan diameter 80-120 nm. Virus ini memberi kode kurang lebih 70-80 protein, salah satunya enzim *thymidine kinase* yang rentan terhadap obat antivirus karena memfosforilasi *aciclovir*, sehingga menghambat replikasi virus DNA.<sup>10,6</sup> Selubung protein virus diduga berperan dalam interaksi dengan molekul permukaan sel seperti reseptor *mannose-6-phosphate* atau glikoprotein *myelin*. Glikoprotein VZV B (gB), gH dan L berfungsi sebagai kompleks inti dan glikoprotein selubung lain berfungsi sebagai protein tambahan. *Tegument protein* termasuk *immediate-early protein 62* (IE62) sebagai protein utama berfungsi sebagai faktor transkripsi atau disebut transaktivator virus, keluar dan akan dipindahkan ke inti sebelum terjadi sintesis protein.<sup>10</sup>

**III. PATOGENESIS**

Perjalanan penyakit HZ meliputi fase viremia dan fase laten. Selama fase viremia, VZV dapat menyerang sel epidermal, menyebabkan terjadinya *varicella* yang bermanifestasi sebagai vesikel yang tersebar (*generalisata*), kemudian masuk ke serabut saraf sensorik pada lokasi mukokutan dan berpindah secara *retrograde* akson ke akar dorsal sensorik ganglion pada *spinal cord*, di mana virus dapat menetap dalam fase laten di saraf kranial, akar dorsal, dan ganglion otonom, khususnya pada badan sel neuron, karena lokasi tersebut terkait dengan lokasi tersering terkena *varicella*.<sup>11,12</sup> Reaktivasi VZV dalam fase laten dapat muncul spontan maupun diinduksi oleh stress, demam, terapi radiasi, trauma lokal, atau agen *immunosuppressant*.<sup>5</sup>



**Gambar 1.** Perbedaan fase infeksi *varicella zoster virus* (VZV). Infeksi primer VZV pada seseorang yang rentan akan menyebabkan penyakit cacar air (*varicella*). *Varicella zoster virus* dapat menetap pada periode laten di ganglion saraf dan mengalami reaktivasi serta replikasi virus yang kemudian menyebar pada kulit yang diinervasi oleh neuron lalu menyebabkan penyakit *herpes zoster*. Pertambahan usia dan kondisi *immunocompromised* menjadi faktor risiko untuk terjadi komplikasi dari infeksi VZV. *Postherpetic neuralgia* dapat juga terjadi tanpa adanya faktor predisposisi.<sup>5</sup>

Pada fase laten, DNA VZV berbentuk sirkuler dan tidak bereplikasi, namun saat terjadi reaktivasi, virus terus mengalami replikasi pada dasar ganglion dorsalis, menyebabkan ganglion menjadi nekrotik dan hemoragik serta menginduksi ganglionitis yang ditandai dengan rasa nyeri (**Gambar 1**).<sup>5</sup> Pada saat terjadi ganglionitis terjadi regulasi dari MHC kelas I dan protein II, infiltrasi sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Ganglionitis dan infiltrasi sel T CD8<sup>+</sup> dapat menetap setelah terjadi HZ.<sup>11</sup> Inflamasi neuronal dan nekrosis dapat menyebabkan neuralgia yang semakin memberat seiring dengan penyebaran virus di sepanjang saraf sensoris. Cairan dari vesikel HZ dapat menyebarkan VZV pada individu seronegatif sehingga terjadi infeksi primer yaitu cacar air (*varicella*).<sup>13</sup> *Varicella zoster virus* dapat bertahan hidup dalam lingkungan intraseluler di tubuh manusia dengan target utama pada sel limfosit T, sel epitel, dan ganglion, serta berbeda dengan *herpes simplex virus* (HSV).<sup>11</sup>

**IV. DIAGNOSIS**

**a. Manifestasi klinis**

Manifestasi klinis HZ dapat bervariasi antarindividu. Pada anak dan usia dewasa muda umumnya tidak terjadi manifestasi klinis yang parah.<sup>12</sup> *Herpes zoster* dimulai dengan gejala prodromal yang dapat menyerupai gejala dari penyakit lain yang melibatkan organ viseral seperti infark miokardium, *cholecystitis*, atau kolik ginjal sehingga dapat menyulitkan penegakan diagnosis dan menunda tata laksana yang tepat.<sup>5</sup> Gejala prodromal dapat berupa nyeri kepala, fotofobia, malaise, dan demam. Sensasi tidak nyaman pada kulit menjadi gejala yang paling umum terjadi.<sup>12</sup>

Gejala prodromal tidak umum pada pasien dengan *immunocompromised* yang berusia di bawah 30 tahun, namun mayoritas terjadi pada penderita yang berusia >60 tahun. Nyeri dan parestesia dapat mendahului ruam HZ dari hari pertama sampai hari ketiga, seminggu, atau lebih lama.<sup>9</sup> Nyeri dan parestesia menjadi salah satu manifestasi klinis dari *zoster* tanpa kelainan kulit (*zoster sine herpette*) atau neuralgia segmental akut tanpa diikuti erupsi kulit. Rasa tidak nyaman seperti sensasi terbakar, menusuk, kulit menjadi lebih peka, gatal yang tidak tertahankan, dengan intensitas yang bervariasi dapat terasa superfisial sampai dalam.<sup>12</sup> Nyeri dapat terasa terus menerus maupun hilang timbul, dan dapat disertai dengan kekakuan atau hiperestesia dari dermatom kulit yang terkena.<sup>9</sup> Pada pasien dapat terjadi pembesaran kelenjar getah bening pada area yang terkena.<sup>4</sup> Karakteristik HZ yaitu predileksi dapat mengenai bagian tubuh manapun, paling banyak terutama pada daerah torakal, servikal, dan oftalmika.<sup>4</sup> Distribusi ruam pada HZ bersifat unilateral dan terbatas pada kulit yang dipersarafi ganglion sensorik tunggal serta tidak melewati garis tengah tubuh. Lesi kulit yang tampak dapat berupa vesikel berkelompok dengan dasar eritem (**Gambar 2**).<sup>5</sup>



**Gambar 2.** Manifestasi ruam *herpes zoster*. Vesikel berkelompok dengan dasar eritem<sup>5</sup>

**b. Diagnosis**

Pada tahap awal perkembangan lesi HZ, tampak makula eritem yang berkembang menjadi papul, kemudian dalam 1-2 hari berkembang menjadi vesikel dan akan lebih jelas dalam 3-4 hari. Lesi pustular terjadi mulai satu minggu setelah onset kemerahan dan dalam 3-5 hari menjadi ulkus dan krusta. Krusta selesai dalam kurun waktu 3-4 minggu. Skar, lesi hipopigmentasi dan hiperpigmentasi dapat menetap setelah *herpes zoster* sembuh.<sup>14</sup> Pada kelompok usia lanjut, erupsi lokal kadang menjadi nekrotik, sembuh dalam beberapa minggu, serta diikuti skar yang berat. Membran mukosa yang termasuk dalam area dermatom juga dapat terkena.<sup>4</sup>

Pada anak dan usia dewasa muda dengan imunitas yang baik, HZ umumnya dapat sembuh tanpa gejala sisa. Intensitas rasa nyeri, lesi kulit, dan derajat keparahan komplikasi HZ dapat memberat seiring dengan bertambahnya usia dan jika terdapat gangguan pada imunitas.<sup>5</sup> Kekambuhan *herpes zoster* umumnya jarang terjadi dan terbatas pada pasien *immunocompromised*.<sup>15</sup>

Diagnosis klinis HZ dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan gambaran klinis. Pada pemeriksaan fisik didapatkan vesikel berkelompok dengan dasar berwarna kemerahan, unilateral dan tersebar dermatomal. Pada karakteristik dengan ruam yang tidak khas, HZ diseminata, atau dengan lesi yang minimal maupun tidak terdapat kelainan kulit; *zosteriform herpes simplex*, kemerahan karena *enterovirus, poxvirus, zoster* tanpa kelainan kulit (*zoster sine herpette*) namun kadang ditandai adanya paralisis wajah, meningitis, *stroke, myelitis*, dan infeksi gastrointestinal. <sup>11</sup>

**c. Pemeriksaan penunjang**

Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis HZ. Pemeriksaan sederhana menggunakan apusan Tzank dengan pewarnaan Giemsa dapat membantu menegakkan diagnosis secara cepat untuk mengidentifikasi adanya perubahan sitologi sel epitel yang menunjukkan gambaran *multinucleated giant sel*.<sup>5</sup>

Pemeriksaan vesikel dengan pewarnaan *immunofluorescence* atau *immunoperoxidase* untuk mengamati material sel yang terdeteksi VZV lebih signifikan dan lebih cepat dibandingkan kultur.<sup>9</sup> Pemeriksaan serum antibodi memberikan hasil yang akurat namun membutuhkan waktu hingga terbentuk antibodi pada pasien. Serum antibodi anti-IgM VZV umumnya tidak membantu dan tidak spesifik.<sup>11</sup>

Pemeriksaan laboratorium lain yang dapat digunakan yaitu pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) yang digunakan untuk mengidentifikasi antigen/ asam nukleat VZV.<sup>6,16</sup> Material yang diambil berasal dari vesikel (*swab, cairan*), saliva pasien yang tidak terdapat gejala manifestasi kulit, dan cairan serebrospinal jika terdapat gejala tanda neurologis.<sup>5</sup> Pemeriksaan DNA melalui PCR memiliki sensitivitas dan *specificity* yang paling tinggi dan merupakan baku emas untuk diagnosis dengan mengetahui genom dari VZV.<sup>16,17</sup> Kultur virus merupakan pemeriksaan yang sangat spesifik namun tidak sensitif, selain itu hasilnya baru bisa didapatkan lebih dari 1 minggu.<sup>17</sup>

Pemeriksaan serologis dapat membantu penegakan diagnosis VZV bila di dalam serum *convalescence* terdapat peningkatan 4 kali lipat titer VZV relatif terhadap serum akut. PCR merupakan pemeriksaan yang sangat sensitif, relatif cepat, dan mulai banyak digunakan sebagai metode deteksi VZV. PCR juga dapat digunakan untuk mengetahui adanya resistansi *aciclovir*.<sup>11</sup>

**d. Diagnosis banding**

Diagnosis banding HZ dapat dibedakan berdasarkan stadium sebelum erupsi dan stadium erupsi.<sup>6,9</sup> Anamnesis dan pemeriksaan fisik penting untuk membedakan lesi HZ dengan diagnosis banding yang lain (**Tabel 1**).

**Tabel 1.** Diagnosis banding HZ<sup>9</sup>

Stadium sebelum erupsi	
<b>Nyeri akut segmental</b>	Nyeri akut segmental terlokalisasi dan sebagai nyeri yang terjadi karena hiperalgesia atau kerusakan reseptor sensorik dan biasanya bersifat kronis. Lokasi yang biasanya terkena yaitu siku lateral, tendon <i>Achilles</i> , pundak.
Stadium erupsi	
<i>Zosteriform herpes simplex</i>	Tampak mirip dengan HZ yang bersifat dermatomal, ujud kelainan kulit berupa vesikel berkelompok dengan lokasi di mulut maupun area genital.
Dermatitis kontak iritan	Dermatitis kontak iritan memiliki karakteristik bercak kemerahan, fisura dan <i>oozing</i> , nyeri dan terdapat riwayat terpapar bahan iritan pada lokasi yang terkena <sup>9</sup>
Dermatitis venenata	Pada dermatitis venenata sebagai reaksi iritasi akibat gigitan serangga yang muncul 24 jam setelah kontak, terdapat riwayat paparan serangga, umumnya lesi berbentuk linear, berlangsung beberapa hari, muncul <i>kissing lesion</i>
Luka bakar	Terdapat riwayat paparan terhadap panas, api, listrik, bahan kimia. Pada luka bakar dapat terjadi kemerahan, bula dan kerusakan jaringan kulit yang lebih dalam pada derajat III
Infeksi bakteri lokal	Infeksi bakteri lokal yang dapat terjadi seperti selulitis dan impetigo bulosa

HZ: *herpes zoster*



## V. KOMPLIKASI HERPES ZOSTER

### *Postherpetic neuralgia*

Komplikasi yang umum terjadi dari penyakit *herpes zoster* (HZ) adalah *postherpetic neuralgia* (PHN), yang merupakan sejenis nyeri neuropati yang menetap selama 90 hari atau lebih setelah ruam kemerahan sembuh. Nyeri dapat menetap dalam waktu beberapa bulan atau tahun, serta berdampak pada kualitas hidup penderita karena mengganggu tidur dan aktivitas sehari-hari, menyebabkan anoreksia, kehilangan berat badan, lemas, mengganggu fungsi sosial, produktivitas, dan menyebabkan dependensi.<sup>18</sup> Terdapat dua bentuk karakteristik nyeri pada PHN yaitu nyeri terus menerus dengan penurunan sensasi raba, atau bersifat hilang timbul dengan rasa gatal disertai parestesia. Nyeri tersebut menjadi keluhan yang paling mengganggu dan terjadi 90% pada orang dengan PHN.<sup>5</sup> Faktor risiko terjadinya PHN antara lain usia di atas 40 tahun, keparahan nyeri pada kondisi akut, keparahan lesi kulit kemerahan, dan keparahan gejala prodromal dengan lokasi paling berisiko yaitu daerah trigeminal.<sup>14</sup>

### **Kelemahan otot**

Selain nyeri, HZ juga dapat menyebabkan disabilitas permanen, seperti komplikasi pada mata, komplikasi neurologis (kelumpuhan saraf perifer dan kranial, defisit motorik, paresis) yang diikuti rasa nyeri pada daerah lesi.<sup>6</sup> *Herpes zoster* yang mengenai regio sakrum dapat bermanifestasi menjadi retensi urin dan kelainan defekasi.<sup>4,11</sup> Pada kondisi *herpes sine herpete* dapat terjadi Bell's palsy, sindrom Ramsay Hunt (bermanifestasi berupa adanya vesikel pada kanalis auditori eksternal, hilangnya sensasi rasa 2/3 anterior lidah, kelemahan wajah), *transverse myelitis*, *meningoencephalitis*, sindrom yang melibatkan arteri serebral atau disebut *varicella zoster virus vasculopathy* dapat menyebabkan sindrom stroke.<sup>5,19,18</sup>

### **Herpes zoster diseminata**

Insidensi keparahan HZ meningkat pada kondisi kegagalan imunitas seperti kondisi keganasan (limfoma) atau saat seseorang menjalani terapi dengan agen *immunosuppressant*.<sup>19</sup> Lesi kulit yang terjadi dapat tersebar, berjumlah lebih dari 20 lesi atau meluas dari dermatom primer, serta terdapat keterlibatan organ dalam berupa pneumonia, hepatitis, serta peradangan otak.<sup>4,14</sup>

## VI. TATA LAKSANA HERPES ZOSTER

Pada dasarnya, penyakit *herpes zoster* bersifat *self-limiting* atau dapat sembuh dengan sendirinya.<sup>4</sup> Terapi pada HZ bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan lesi, mengurangi keluhan nyeri akut, mengurangi risiko komplikasi PHN, dan memperbaiki kualitas hidup pasien.<sup>5,14</sup> Tata laksana HZ didasarkan pada strategi 6A yaitu:

1. *Attract patient early* (penilaian pasien sejak dini dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik)
2. *Assess patient fully* (menilai pasien dengan lengkap berdasarkan pada kondisi khusus)
3. *Antiviral therapy* (pengobatan dengan antivirus)
4. *Analgesic* (tata laksana nyeri)
5. *Antidepressant* dan *anticonvulsant* (pengobatan dengan antidepresan dan antikonvulsan pada kasus yang membutuhkan)
6. *Allay anxiety-counselling* atau konseling kecemasan.<sup>6</sup>

Penjelasan mengenai strategi 6A pada penatalaksanaan HZ antara lain :

### 1. Penilaian pasien sejak dini (*attract patient early*)

Anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap dibutuhkan untuk mendapatkan diagnosis yang benar sehingga dapat pasien menerima terapi yang tepat. Pengobatan dilakukan dalam 72 jam setelah muncul erupsi kulit untuk mendapatkan hasil yang optimal.<sup>6</sup>

### 2. Penilaian pasien secara lengkap (*assess patient fully*)

Penilaian pasien secara lengkap yaitu dengan memperhatikan kondisi khusus pada pasien seperti usia lanjut, risiko PHN, risiko komplikasi mata, sindrom Ramsay Hunt, kondisi *immunocompromised*, defisit motorik, dan kemungkinan komplikasi organ dalam berupa pneumonia, hepatitis, dan peradangan otak.<sup>6</sup>

### 3. Pengobatan antivirus (*antiviral therapy*)

Tujuan utama pemberian obat antivirus adalah untuk menurunkan tingkat keparahan, memperpendek durasi lesi, dan mencegah penyebaran lesi agar terbatas pada dermatom primer.<sup>9</sup> Berbagai studi mengenai tata laksana HZ merekomendasikan pemberian antivirus dalam waktu 72 jam sejak berkembangnya lesi kulit.<sup>5,20</sup> Pemberian antivirus dapat diberikan lebih dini sejak muncul lesi pada beberapa kondisi seperti usia lebih 50 tahun, risiko terjadi PHN, sindrom Ramsay Hunt, kondisi *immunocompromised* dengan penyebaran generalisata, HZ dengan komplikasi, serta pada anak-anak dan wanita hamil dengan dosis obat yang tertera pada **Tabel 2**.<sup>6</sup> Antivirus pada infeksi HZ memiliki target kerja untuk menghambat aktivitas DNA virus dalam proses transkripsi sehingga dapat menekan replikasi virus. Antivirus yang memiliki mekanisme tersebut yaitu golongan analog nukleosida seperti *aciclovir*, *famciclovir*, *valaciclovir*, *brivudin*, dan *foscarnet* menunjukkan efikasi dalam tata laksana infeksi VZV.<sup>9,21</sup> Terapi sistemik baik melalui rute per oral maupun parenteral

lebih diutamakan dibandingkan terapi topikal karena profil farmakokinetik yang lebih baik serta mampu mengatasi keterbatasan adanya *barrier* untuk masuknya obat antivirus ke jaringan pada sisi-sisi replikasi VZV.<sup>9</sup>

*Aciclovir*, *famciclovir*, dan *valaciclovir* merupakan obat yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk terapi HZ pada pasien *immunocompetent* dan memberikan hasil penurunan keparahan penyakit, durasi lesi kulit, dan rasa nyeri.<sup>5</sup> *Aciclovir* merupakan analog *guanosine* yang secara selektif difosforilasi oleh *thymidine kinase* VZV (suatu substrat lemah untuk *thymidine kinase* seluler) dan menjadi terkonsentrasi pada sel yang terinfeksi. Enzim seluler kemudian dikonversikan dari *aciclovir monophosphate* menjadi *aciclovir triphosphate* yang memengaruhi sintesis DNA virus dengan menghambat DNA virus.<sup>9</sup> *Aciclovir* tersedia dalam bentuk sediaan oral, topikal, maupun intravena. *Aciclovir* oral memiliki bioavailabilitas yang rendah dengan tingkat absorpsi hanya berkisar 15-30% . Dosis *aciclovir* pada HZ seperti tercantum dalam **Tabel 2**. *Aciclovir* tidak dapat mencegah terjadinya PHN.<sup>22</sup> *Aciclovir* intravena dapat diberikan pada kondisi HZ dengan keterlibatan organ dalam, retinitis, dan pasien *immunocompromised* yang mengalami HZ (setelah 4 bulan pascatransplantasi sel punca alogenik, pasien dengan *graft versus host disease* (GVHD), transplantasi sel darah, pasien yang mengonsumsi obat penolakkan transplantasi).<sup>5,22</sup> *Aciclovir* intravena dilarutkan dalam 100 ml NaCl 0,9% dan diberikan melalui infus selama satu jam.<sup>6</sup>

**Tabel 2.** Dosis obat antivirus untuk tata laksana *herpes zoster*

Normal	Regimen obat
Anak-anak	<12 tahun diberikan dosis 30 mg/kgBB selama 7 hari >12 tahun diberikan dosis 60 mg/kgBB selama 7 hari
Umur <50 tahun	Terapi sesuai gejala, atau <i>famciclovir</i> 500 mg diminum setiap 8 jam selama 7 hari, atau <i>valaciclovir</i> 1 gram diminum setiap 8 jam selama 7 hari, atau <i>aciclovir</i> 800 mg diminum 5 kali sehari selama 7 hari <i>aciclovir iv</i> 10 mg/kg BB/hari, setiap 8 jam selama 5-10 hari
Umur ≥50 tahun dan pasien dengan keterlibatan saraf kranial (misalnya <i>herpes zoster</i> oftalmikus)	<i>famciclovir</i> 500 mg diminum setiap 8 jam selama 7 hari atau <i>valaciclovir</i> 1 gram diminum setiap 8 jam selama 7 hari atau <i>aciclovir</i> 800 mg diminum 5 kali sehari selama 7 hari
<b>Imunokompromi</b>	
Imunokompromi sedang, termasuk infeksi HIV	<i>famciclovir</i> 500 mg diminum setiap 8 jam selama 7-10 hari atau <i>valaciclovir</i> 1 gram diminum setiap 8 jam selama 7 hari atau <i>aciclovir</i> 800 mg diminum 5 kali sehari selama 7 hari
Imunokompromi berat	<i>aciclovir</i> 800 mg diminum 5 kali sehari selama 7 hari <i>aciclovir iv</i> 10 mg/kg BB/hari setiap 8 jam selama 5-10 hari
Resistan terhadap <i>aciclovir</i> (AIDS tingkat lanjut)	<i>foracarnet</i> 40 mg/kg BB iv setiap 8 jam sampai sembuh

HZ: *herpes zoster*; HIV: *human immunodeficiency virus*; AIDS: *acquired immune deficiency syndrome*.

*Valaciclovir* dan *famciclovir* bekerja sebagai obat antivirus dengan penyerapan yang lebih baik daripada *aciclovir*, sehingga membutuhkan dosis yang lebih kecil. *Valaciclovir* dikonversi secara enzimatis menjadi *aciclovir* setelah penyerapan. *Famciclovir* sebagai *prodrug* dari *penciclovir* memiliki mekanisme aksi serupa *aciclovir* dan aktivitas antivirus lain untuk melawan VZV dan HSV.<sup>5,9</sup> *Famciclovir* atau *valaciclovir* lebih disukai daripada *aciclovir* untuk terapi oral pada infeksi VZV.

*Brivudin* merupakan suatu analog *uracil* dengan aktivitas antivirus yang tinggi terhadap VZV. Meskipun efektif dalam terapi *herpes zoster* dan terdaftar untuk digunakan di luar Amerika Serikat, obat ini tidak terdaftar di Amerika Serikat karena potensi interaksi letal dengan 5-fluorouracil. *Foscarnet* adalah analog *pyrophosphate* anorganik yang menghambat replikasi VZV secara *in vitro*. Aktivitas antivirus obat ini terjadi melalui penghambatan selektif pada ikatan sisi *pyrophosphate* DNA *polymerase* spesifik virus dan *reverse transcriptase* pada konsentrasi yang tidak memberikan efek pada DNA *polymerase*. *Foscarnet* tidak membutuhkan fosforilasi *thymidine kinase* untuk aktivasi, dan saat aktif *foscarnet* efektif juga terhadap VZV yang resistan terhadap *aciclovir*, sehingga dapat mengurangi aktivitas

*thymidine kinase*.<sup>9</sup> Resistansi *aciclovir* pada HZ telah dilaporkan pada pasien AIDS karena terjadi mutasi pada gen *thymidine kinase* VZV, sehingga terjadi resistansi silang pada *ganciclovir*, *valaciclovir*, *famciclovir*, dan *penciclovir*. Kasus resistansi ini umumnya memberikan respons dengan terapi *foscarnet* 40 mg intravena tiap 8 jam, meskipun infeksi ini secara umum dapat mengalami rekurensi setelah terapi berakhir.<sup>9</sup>

**4. Pengobatan analgesik**

Derajat nyeri pada HZ dapat dinilai dengan skala nyeri yang terstandar.<sup>9</sup> Beberapa macam obat antinyeri dan dosis yang dapat digunakan dapat dilihat pada **Tabel 3**. Nyeri intensitas sedang dapat diobati dengan *paracetamol* dan obat antiinflamasi nonsteroid. Obat tersebut tidak dapat mengurangi nyeri pada PHN, namun dapat digunakan sebagai obat lini pertama untuk mengontrol nyeri pada HZ.<sup>17</sup> Nyeri akut yang berat menjadi faktor risiko terjadinya PHN, yang berkontribusi pada terjadinya sensitisasi sentral serta menyebabkan nyeri kronis, sehingga perlu dipertimbangkan untuk pemberian analgesik *opioid* seperti *tramadol* dan *codeine*.<sup>6</sup> Nyeri akut yang lebih berat dapat menggunakan *opioid* aksi pendek.<sup>17</sup> Studi acak dengan *placebo* melaporkan bahwa *opioid* lebih efektif dibandingkan *gabapentin* untuk nyeri terkait HZ.<sup>18</sup>

**5. Pengobatan antidepresan/antikonvulsan (*antidepressant/ anticonvulsant*)**

Antidepresan trisiklik berperan untuk mengontrol nyeri pada HZ dan PHN.<sup>17</sup> Antidepresan trisiklik dosis rendah menunjukkan efikasi yang cukup baik dan bekerja melalui mekanisme tidak langsung dari efek antidepresannya. Antidepresan trisiklik yang sering digunakan yaitu *amitriptyline* dapat secara signifikan menurunkan nyeri pada PHN dibandingkan *nortriptyline* dan *desiramine* karena penggunaan keduanya berkaitan dengan efek samping kolinergik.<sup>17</sup> Pada penelitian acak terkontrol ditemukan bahwa terapi kombinasi *nortriptyline* dan *gabapentin* dapat menurunkan rasa nyeri lebih dari penggunaan tunggal agen tersebut. Pada salah satu studi terbuka, penggunaan *gabapentin* bersama dengan *valaciclovir* selama periode akut *herpes zoster* lebih efektif dalam mencegah terjadinya PHN dibandingkan penggunaan *valaciclovir* saja. Meskipun pengobatan dengan *prednisone* bersama dengan *aciclovir* dapat mengurangi nyeri akut pada pasien dengan *herpes zoster*, beberapa penelitian terkontrol gagal menunjukkan adanya perbedaan dalam hal insidensi atau derajat keparahan PHN dengan penggunaan kombinasi obat ini dibandingkan penggunaan monoterapi *aciclovir*.<sup>5</sup>

**Tabel 3.** Penggunaan *steroid* dan analgetik pada tata laksana *herpes zoster*

Obat	Dosis awal	Titrasi	Dosis maksimum	Efek samping
Analgetik <i>opioid</i>	5 mg setiap 4 jam	Ditingkatkan mulai dari dosis 5 mg, 4 kali sehari setiap 2 hari jika pasien dapat menoleransi	Tidak terdapat dosis maksimum dengan titrasi secara hati-hati, pertimbangkan evaluasi nyeri pada dosis >120 mg/hari, 400 mg/hari (100 mg, 4 kali/hari) untuk pasien >75 tahun, 300 mg per hari dengan dosis terbagi	Mual, muntah, konstipasi, sedasi dan pusing
<i>Tramadol</i>	50 mg, 1-2 kali/hari	Dosis ditingkatkan dari 50-100 mg/hari, dosis terbagi setiap 2 hari	3.600 mg sehari (1.200 mg, 3 kali sehari) dosis dapat diturunkan jika terjadi kegagalan 600 mg per hari (300 mg, 2 kali sehari) dapat diturunkan jika terjadi kelainan ginjal	Mual, muntah, konstipasi, sedasi, pusing, kejang, hipotensi postural
<i>Gabapentin</i>	300 mg pada malam hari atau 100-300 mg, 3 kali sehari	Dosis dapat ditingkatkan dari 100-300 mg, 3 kali sehari setiap 2 hari	600 mg per hari (300 mg, 2 kali sehari) dapat diturunkan jika terjadi kelainan ginjal	Mengantuk, pusing, edema ekstremitas
<i>Pregabalin</i>	75 mg pada malam hari atau 75 mg, 2 kali sehari	Dosis dapat ditingkatkan dari 75 mg, 2 kali sehari setiap 3 hari jika dapat ditoleransi		Mengantuk, pusing, edema ekstremitas

Antidepresan	25 mg pada malam hari	Dosis ditingkatkan dari 25 mg setiap hari, pada 2-3 hari jika dapat ditoleransi	150 mg per hari	Peningkatan berat badan, mengantuk, penglihatan kabur mulut kering
Steroid oral (dosis prednisone)	60 mg per hari selama 7 hari	Setelah dosis 60 mg perhari selama 7 hari, dosis dapat diturunkan menjadi 30 mg perhari selama 7 hari kemudian diturunkan menjadi 15 mg per hari selama 7 hari kemudian dihentikan	60 mg per hari	Nyeri perut, mual, perubahan mood dan edema

6. Konseling mengatasi kecemasan (*allay anxiety-counselling*)

Edukasi mengenai penyakit HZ kepada pasien bertujuan untuk mengurangi kecemasan dan memberikan pemberian informasi tentang penyakit, risiko transmisi, komplikasi dan rencana terapi kepada pasien.<sup>14</sup> Edukasi untuk menjaga kondisi mental dan aktivitas fisik agar tetap optimal, memberikan perhatian dalam rangka membantu pasien mengatasi penyakit HZ, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>6,14</sup> Pasien diberikan edukasi untuk tetap menjaga lesi kulit kemerahan tetap bersih dan kering untuk mengurangi risiko superinfeksi bakteri.<sup>14</sup>

**VII. PENCEGAHAN HERPES ZOSTER**

Vaksin *varicella* pertama kali dikembangkan di Jepang oleh Takahashi dan rekan-rekannya pada tahun 1974. *Varicella* diisolasi dari anak laki-laki dengan infeksi *varicella*, kemudian dilakukan kultivasi selama 33 kali melalui *fibroblast* manusia dan marmut pada suhu 34°C. Reaktivasi VZV berkaitan dengan penurunan imunitas yang diperantarai oleh sel, sehingga vaksin *varicella* diteliti sebagai salah satu metode profilaksis untuk HZ.<sup>11</sup> The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) merekomendasikan pemberian vaksin dosis tunggal pada semua individu imunokompeten yang berusia ≥60 tahun, terlepas dari adanya riwayat terkena *varicella* atau HZ sebelumnya. Dosis pemberian vaksin HZ dapat dilihat pada **Tabel 4**.<sup>22</sup>

Vaksin HZ rekombinan sebaiknya diberikan untuk semua pasien psoriasis dan psoriasis artritis pada usia >50 tahun dan <50 tahun yang tergolong kelompok risiko tinggi.<sup>23</sup> Vaksin ini tidak diindikasikan pada kondisi HZ aktif atau PHN. Kontraindikasi vaksin HZ yaitu penyakit imunodefisiensi primer (kegagalan imunitas humoral termasuk *hypogammaglobulinemia*), keganasan hematologi, transplantasi sel darah dalam waktu 24 bulan, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) dengan nilai CD<sub>4</sub><sup>+</sup> ≤200 mm<sup>3</sup> atau ≤15% dari total limfosit), penggunaan obat *immunosuppressant*, termasuk penggunaan *steroid* dosis tinggi (setara *prednisone* ≥20 mg/hari atau pasien yang mendapat terapi agen biologis (*infliximab*, *adalimumab* dan *etanercept*). Vaksin dapat dilakukan setelah penghentian obat tersebut minimal 1 bulan. Kehamilan sebaiknya dihindari selama 1 bulan setelah dilakukan vaksinasi HZ.<sup>22,24</sup>

Tabel 4. Rekomendasi tabel dosis vaksin herpes zoster<sup>1</sup>

Vaksin	Tipe vaksin	Dosis rekomendasi	Dosis kategori
Zostavax®	Virus yang dilemahkan	Dosis tunggal berisi virus (0.65 ml, berisi VZV ≥19.400 plaque forming units (PFU). Diberikan suntikan subkutan	Dosis rendah: 3.500 – 10.000 PFU x 1 dosis. Dosis standar: 19.400 – 23.000 PFU x 1 dosis Dosis standar: 40.000-200.000 PFU x1 dosis
Shingrix®	Rekombinan	2 dosis, setiap dosis berisi (50 µg glikoprotein E VZV dengan dosis inisial pada bulan 0 dilanjutkan dengan dosis kedua setelah 2-6 bulan. Dosis kedua penting untuk dipastikan efikasi maksimum vaksin dan durasi dari proteksi HZ. Pemberian suntikan intramuskuler dan area yang direkomendasikan adalah otot deltoid	Dosis rendah: 25 µg x 2 dosis Dosis standar: 50 µg x 2 dosis Dosis tinggi: 100 µg x 2 dosis

VIII. PENCEGAHAN DAN TATA LAKSANA POSTHERPETIC NEURALGIA

Postherpetic neuralgia (PHN) dapat terjadi karena inflamasi ganglion sensorik dan struktur saraf yang berdekatan, sehingga penggunaan glucocorticoid diperlukan selama fase akut HZ. Tujuan tata laksana PHN adalah agar pasien dapat segera melakukan aktivitas sehari-hari tanpa terganggu. Glucocorticoid yang dikombinasikan dengan antivirus efektif untuk nyeri akut akibat paralisis saraf fasial dan polineuritis kranial.<sup>9</sup> Terapi farmakologi lini pertama dapat dilihat dalam Tabel 5.<sup>6</sup> Terapi kombinasi gabapentin dan nortriptylin, atau opiate dan gabapentin terbukti lebih efektif untuk PHN dibandingkan monoterapi, meskipun memiliki potensi efek samping yang lebih tinggi.<sup>18</sup> Terapi lain yang digunakan dalam penanganan PHN meliputi analgesik seperti paracetamol jika timbul nyeri ringan, dan dapat digunakan opioid pada PHN dengan nyeri sedang-berat.<sup>8</sup>

Terapi topikal menggunakan lidocaine topikal menjadi salah satu pilihan terapi untuk mengontrol nyeri pada kasus PHN. Penggunaannya tergolong mudah dan memiliki potensi efek samping sistemik yang rendah.<sup>4,17</sup> Selama fase akut herpes zoster dapat diberikan terapi topikal berupa kompres dingin serta losion calamine untuk mengurangi gejala dan mengeringkan lesi vesikel. Krim dan losion berisi glucocorticoid dan salep oklusif sebaiknya tidak digunakan. Terapi topikal dengan agen antivirus tidak efektif. Salicylic acid sebaiknya dihindari terkait terjadinya kemungkinan sindrom Reye.<sup>9</sup> Capsaicin patch 8% baru-baru ini disetujui oleh FDA sebagai terapi PHN, data menunjukkan penggunaannya dapat menurunkan rasa nyeri hingga 12 minggu setelah digunakan selama 1 jam.<sup>5</sup> Suatu percobaan acak terkontrol menunjukkan efikasi perbaikan nyeri PHN dengan pengobatan gabapentin, antidepresan trisiklik, analgesik opioid, tramadol dan capsaicin.<sup>9</sup>

Tabel 5. Pilihan obat pada tata laksana PHN

Obat	Dosis awal	Titrasi
<b>Lini pertama</b>		
Antidepresan trisiklik	10 jam setiap malam (2 jam sebelum tidur)	Ditingkatkan 20 mg setiap 7 hari menjadi 50 mg, kemudian menjadi 100 mg dan 150 mg setiap malam
Gabapentin	100 mg 3 kali perhari	100 -300 mg ditingkatkan setiap 5 hari sampai dosis 1.800-3.600 mg per hari
Pregabalin	75 mg 2 kali perhari	Tingkatkan sampai 150 mg 2 kali per hari dalam 1 minggu
Lidocaine topikal EMLA	Lidocaine gel 5%	-
<b>Lini kedua</b>		
Tramadol	50 mg perhari	Tingkatkan 50 mg setiap 3-4 hari sampai dosis antara 100-400 mg per hari, dalam dosis terbagi

Terapi lain dalam tata laksana PHN yaitu *low level laser therapy* (LLLT) yang termasuk dalam terapi non-invasif, yaitu dengan menggunakan sinar inframerah dengan energi rendah dari laser. LLLT dalam bidang kulit biasanya digunakan untuk PHN dan penyembuhan luka. Untuk saat ini, LLLT terbukti efektif untuk mengurangi nyeri seperti neuralgia trigeminal, nyeri neuropati, dan PHN.<sup>25</sup>

#### IX. PROGNOSIS

Prognosis HZ pada lesi yang mengenai organ dalam seperti pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi dengan jumlah limfosit menurun menjadi <500/ $\mu$ l menunjukkan angka mortalitas mencapai 30%. *Varicella pneumonia* dapat muncul 3-7 hari setelah serangan infeksi kulit dan berlangsung selama 2-4 minggu. Gejala kelainan sistem saraf pusat dapat muncul pada 4-8 hari setelah infeksi kulit dan memberikan prognosis yang buruk.<sup>6</sup>

#### X. KESIMPULAN

*Herpes zoster* (HZ) merupakan infeksi virus yang secara umum bersifat *self-limiting*, dikarakterisasi dengan ruam yang terasa sangat nyeri, membawa risiko infeksi sekunder, dan 20% risiko komplikasi berupa *postherpetic neuralgia* (PHN). Perlu dilakukan usaha preventif serta tata laksana yang komprehensif pada kasus infeksi untuk meminimalisasi dampak penyakit terhadap kualitas hidup selama dan pascainfeksi. Tujuan dari tata laksana HZ adalah untuk mempercepat proses penyembuhan lesi, mengurangi keluhan nyeri akut, mengurangi risiko komplikasi PHN, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Pendekatan 6A dapat menjadi panduan untuk tata laksana komprehensif pada kasus HZ, yang mencakup penilaian pasien sejak dini dengan anamnesis lengkap dan pemeriksaan fisik untuk menegakkan diagnosis, menilai pasien dengan lengkap berdasarkan pada kondisi khusus, pengobatan antivirus, serta tambahan terapi berupa pengobatan analgesik, pengobatan antidepresan, dan konseling kecemasan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tricco AC. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *Br Med J*. 2018;363(1):1–12.
2. Chen L, Arai H, Chen Y, Chou M, Djauzi S, Dong B, et al. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–39.
3. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(4):109–20.
4. Sterling JC. Viral Infection. In: Griffith, Christopher E., Barker, Jonathan., Bleiker, Tanya., Chalmers, Robert., Creamer D, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9<sup>th</sup> ed. USA: Wiley; 2016. pp.597–601.
5. Mendoza, Natalia., Madkan, Vandana., Sra, Karan., Tying, Beau Willison., Morrison, L Katie., Stephen K. Human Herpesviruses. In: Bologna, Jean L., Jorizzo JL, editor. *Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Elsevier; 2012. pp.1321–44.
6. Pusponegoro EH. *Buku Panduan Herpes Zoster di Indonesia*. Nilasari H, editor. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. pp.1–60.
7. Hidayati N. Herpes Zoster. In: Daili SF, editor. *Manifestasi dan tatalaksana kelainan kulit dan kelamin pada pasien HIV*. Vol 1. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018. pp.113–32.
8. Werner R. Management of Herpes Zoster. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;31(1):20–9.
9. Levin, Myron J, Schmader, Kenneth E, Oxman MN. Varicella and Herpes Zoster. In: Kang S et al, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2019. pp.3035–64.
10. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanism of Varicella zoster Virus Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;12(3):197–210.
11. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MJ, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(1506):1–41.
12. Gerberding JL. *Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* [Internet]. North Carolina; 2008. Available at: [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)

13. Ramos-e-Silva, Marcia CR de C. No Title. In: Bologna JL, editor. *Bologna Dermatology* 3<sup>rd</sup> edition. 3rd ed. elsevier; 2007. pp.1221–8.
14. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al.. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):1–26.
15. Nakamura Y, Miyagawa F, Okazaki A, Okuno Y, Mori Y, Iso H, et al. Clinical and immunologic features of recurrent herpes zoster (HZ). *Journal of the American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):950–6.
16. Lilie HM, Wassilew SW, Wolff MH. Early diagnosis of herpes zoster by polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):53–7.
17. John A, Canaday DH. Herpes Zoster in the Older adult. *Infect Dis Clin N Am*. 2017;31(1):811–26.
18. Cohen JL. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(2):255–63.
19. Wehrhahn MC, Dwyer DE. Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Aust Prescr*. 2012;35(2):143–7.
20. Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):136–42.
21. Poole CL, James SH. Antiviral Therapies for Herpesviruses: Current Agents and New Directions. *Clin ther*. 2018;40(2):1282–98.
22. Ahronowitz I, Fox LP. Herpes zoster in hospitalized adults: Practice gaps, new evidence, and remaining questions. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):223–230.
23. Baumrin E, Voorhees AV, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102–10.
24. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1(2):1–45.
25. Chen Y, Wang H, Wang T, Li Y, Chen T. Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):572–77.

# The Promising Therapeutic Effects of *Nigella Sativa*

Sitepu, Rimenda,<sup>1</sup> Hartman, Kirsten Putriani,<sup>2</sup> Utami, Yessy Adhi<sup>2</sup>

*Perkumpulan Disiplin Herbal Medik Indonesia*

## Abstract

Medicinal plants can be potential source to improve general health and perhaps for the treatment of various diseases. However, despite the fact that herbal medicine has been used among various civilizations worldwide, scientific research regarding many herbal medicines was still limited. *Nigella sativa* (*N. sativa*), commonly known as fennel flower, black caraway, black cumin, jintan hitam, or kalonji, is a widely used medicinal plant that has been used for the treatment of various health problems. *N. sativa* contains some compounds that are potentially beneficial for health and wellness, particularly thymoquinone (TQ). Studies have shown some therapeutic benefits of *N. sativa*, however most them require further investigations to evaluate its efficacy and safety profile. This paper provides summary of available studies and reviews of *N. sativa*, including findings and limitations of the studies.

## Introduction

Medicinal plants can be potential source to improve general health and perhaps for the treatment of various diseases. The use of medicinal plants has increased tremendously in the past decades, with almost 80% of people worldwide relying on them for the treatment of various diseases.<sup>1</sup> Many people choose medicinal plants since they are easy to access, affordable, and believed to have less side effects. There are more than 50,000 reported medicinal plants, one of them is *Nigella sativa* (*N. sativa*), or commonly known as fennel flower, black caraway, black cumin, jintan hitam, or kalonji. *N. sativa* is a dicotyledonous flowering plant that belongs to the botanical family of *Ranunculaceae*. It is about 20-90 cm in height and produces 5–10 petal-bearing flowers that are typically white, pale blue, pale purple, or dark blue. The black seed reproduces asexually, whereby the fruit forms with its encapsulated white seeds. Once ripen, the encapsulated white seeds break open, become exposed to the air, and turn black in color.<sup>1</sup>

*N. sativa* grows natively in South and Southwest Asia, but it also has been cultivated in other areas of the world, such as the Middle East, Northern Africa, and Southern Europe.<sup>2</sup> Indonesia is a potential area for its' growth due to the suitable tropical climate.<sup>3</sup> *N. sativa* seeds are traditionally used as a food preservative, additive, or a spice in various cultures. Many populations also use the seeds or oil for various ailments.<sup>2</sup> It is most commonly used to treat asthma, bronchitis, rheumatism and related inflammatory diseases, indigestion, loss of appetite, diarrhea, dropsy, amenorrhea, dysmenorrhea, worms and skin eruptions. Overall, it is used for various disorders of the respiratory system, digestive tract, cardiovascular, kidney, liver, and immune system. It is also used as antiseptic and local anesthetic.<sup>4</sup> Although shown to have potential benefits, there are yet adequate studies to evaluate its' therapeutic properties, mechanism of actions, as well as safety and toxicity profile.



### Chemical composition of *N. sativa*

*N. sativa* contains protein (26.7%), fat (28.5%), carbohydrates (24.9%), crude fiber (8.4%), total ash (4.8%), volatile oil (0.5-1.6%), fatty oil (35.6-41.5%), cellulose (6.8-7.4%) and moisture (8.1-11.6%). The seeds are also rich in various vitamins (e.g. A, B1, B2, B3,C) and minerals (e.g. Ca, K, Se, Cu, P, Zn, Fe). Carotene and vanillic acid were also found in seeds, roots and shoots of the plant. The main unsaturated fatty acids are linoleic acid (50-60%), oleic acid (20%), dihomolinoleic acid (10%) and eicosadienoic acid (3%). The two main saturated fatty acids are palmitic acid and stearic acid, in which  $\alpha$ -sitosterol (44-54%) and stigmasterol (6.57-20.92%) are the pioneers. Other fatty acids include myristic acid, palmitoleic acid, linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid, cholesterol, campesterol,  $\beta$ -sitosterol,  $\Delta$ 5-avenasterol,  $\Delta$ 7-stigmasterol, and  $\Delta$ 7-avenasterol.<sup>4</sup>

The seed contains isoquinoline alkaloids (e.g. nigellicimine, nigellicimine-N-oxide) and pyrazole alkaloids or imidazole ring bearing alkaloids (e.g. nigellidine, nigelline). It also contains terpenes (e.g.  $\alpha$ -hederin) and saponins. Thymoquinone (30-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7-15%), carvacrol (6-12%), 4-terpineol (2-7%), t-anethol (1-4%), sesquiterpene longifolene (1-8%),  $\alpha$ -pinene and thymol are the most important active compounds of *N. sativa*. The other chemical compounds are carvone, nigelline, nigellone, citrotradienol, cycloeculalenol, gramisterol, lophenol, ostusifoliol, stigmasterol,  $\beta$ -amyrin, butyrospermol, cycloartenol, 24-methylene-cycloartanol, taraxerol, tirucallol, 3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl(1 3)- $\alpha$ -L-arabino-pyranosyl]-28-O- $[\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1 4)- $\beta$ -D-glucopyranosyl(1 6)- $\beta$ -D-glucopyranosyl] hederagenin, esters of unsaturated fatty acids with  $\geq C_{15}$  terpenoids, esters of dehydrostearic and linoleic acid, aliphatic alcohol,  $\beta$ -unsaturated hydroxyl ketone, hederagenin glycoside, melanthin, melanthinigenin, bitter principle, tannin, resin, reducing sugars, glycosidal saponin, 3-O- $[\beta$ -D-xylopyranosyl(1 2)- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1 2)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-11-methoxy-16, 23-dihydroxy-28-methyl-lean-12-enoate, stigma-5, 22-dien-3- $\beta$ -D-glucopyranoside, cycloart-23-methyl-7, 20,22-triene-3 $\beta$ , 25-diol, nigellidine-4-O-sulfite, N. mines A<sub>3</sub>, a<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, C, N. mines A<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, and B<sub>2</sub>.<sup>4</sup>

*N. sativa* contains chemical compounds that are potentially beneficial for health and wellness, particularly thymoquinone (TQ). TQ (2-isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone), which chemical formula is C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> with molecular weight of 164.2 g/mol, is a major phytochemical bioactive ingredient in *N. sativa* oil and extracts. TQ makes about 30–48% of *N. sativa* seeds, and it has been extensively studied by many researchers worldwide.<sup>2</sup>

### Pharmacological potentials of *N. sativa*

#### 1. Anti-inflammation

Inflammation is a protective biological process carried out by endogenous mediators to eliminate harmful stimuli, such as infection, chemical, thermal and mechanical factors.<sup>1,2</sup> The most common inflammatory mediators include eicosanoids, oxidants, cytokines, chemokines, and lytic enzymes. These are often secreted by macrophages and neutrophils. Moreover, cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LO) enzymes are key factors in the biosynthesis of prostaglandins (PGs) and leukotrienes (LTs), which are critically involved in inflammatory responses. However, inflammation can have detrimental outcomes in the affected tissue leading to its damage, especially if the inflammatory reaction is accompanied by the production of reactive oxygen species (ROS). Furthermore, nitric oxide (NO) is a highly reactive free radical that could trigger toxic oxidative reactions leading to inflammation and tissue damage.<sup>2</sup>

In traditional medicine, fixed oil of *N. sativa* seed is widely used to treat skin rashes, back pain, rheumatism, and related inflammatory diseases. Studies have shown that fixed oil of black cummin seed and TQ exert their anti-inflammatory properties by inhibiting the production of these compounds. Eosinophils, oxidants, cytokines, and inflammatory macrophages and neutrophils are responsible for creating inflammation conditions in body. It is found that administration of aqueous extract of *N. sativa* or TQ in calcium ionophore-stimulated neutrophils inhibits production of 5-lipoxygenase. Anti-inflammatory effects of *N. sativa* oil (NSO) and TQ have been shown in several inflammatory models of experimental encephalomyelitis, colitis, peritonitis, arthritis and edema, which mediate inhibition of inflammatory mediators, prostaglandins, and leukotrienes. Also the anti-inflammatory effects of TQ and *N. sativa* extract on LPS-induced inflammation in the mix-glial cells and macrophages indicate a reduction in nitric oxide production by these cells, which is probably due to the inhibition of iNOS by TQ.<sup>5</sup>

Moreover, anti-inflammatory potential of TQ in PDA cells is compared with trichostatin A, a specific inhibitor of histone deacetylase (HDAC). TQ considerably reduces synthesis of MCP-1, TNF- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and Cox-2 in PDA cell dose- and time-dependently. TQ affects p21 WAF1 expression, inhibits HDAC activity and induces histone hyperacetylation, hence TQ suppresses inflammation associated with cancer, through HDAC inhibition. TQ affects adenosine receptors, which suggests that some of its anti-inflammatory effects may be mediated by these receptors. In another study, the antiasthmatic (bronchodilatory) effect of *N. sativa* extract in asthmatic patient airways was examined and the results showed that the extract caused significant increase in all pulmonary function tests.<sup>5</sup>

Furthermore, *N. sativa* also has the potential to be combined with other medicinal plants, as shown by Tjandrawinata et al. (2015), where *N. sativa* and *Phaleria macrocarpa* (*P. macrocarpa*) were combined to form DLBS0533. Carrageenan-induced paw edema in mice was used as the inflammation model for the study. Mice were randomly divided into negative control, positive control, and dose groups; then each group was treated with distilled water, diclofenac potassium and treatment dose of 39, 78 and 156 mg/kg b. w. DLBS0533, respectively. The result of this study shows that DLBS0533 has an anti-inflammatory effect. This is due to the combination of *P. macrocarpa* and *N. sativa*, which contains TQ, flavonoids and phenolic. Once more, this research showed that TQ works by inhibiting 5-LO and LT synthesis in a dose-dependent manner. *N. sativa* also contains phenolic, which is believed to have diverse physiological properties, including anti-inflammatory and analgesic activities.<sup>3</sup>

We have included and further compiled the findings of Majdalawieh et al. (2015) on the signaling pathways underlying the anti-inflammatory effects of *N. sativa*. This table includes the effects on TQ that have been researched separately from other *N. sativa* components.<sup>2</sup>

Activity	
<b>Anti-inflammation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Down-regulation of COX, 5-LO, and 5-HETE due to inhibited formation of TXB2, LTB4 and LTC4 metabolites</li> <li>· Reduction of carrageenan-induced hind paw edema and cotton seed pellet granuloma formation</li> <li>· Amelioration of RA, EAE, ulcerative colitis, allergic rhinitis, allergic diarrhea, eczema, allergic asthma, COPD, and DTH</li> <li>· Suppression of IL-6, TNF<math>\alpha</math>, and NO production</li> <li>· Elevation of IL-10 level, however, no effect on IL-10 production from mast cells in another study</li> <li>· No effect on the production of IL-4, IL-5, IL-10, and IFN<math>\gamma</math> from lymphocytes</li> <li>· Reduction of serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1<math>\beta</math>, IL-6, and TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>· Reduction of plasma glutathione peroxidase, catalase, and erythrocyte superoxide dismutase activity</li> <li>· Inhibition of eicosanoids and ROS formation and lipid peroxidation</li> <li>· Prevention of oxidative stress in blood, liver, spleen, intestines, and brain</li> <li>· Prevention of oxidative stress by increasing glutathione levels in blood, kidneys, and liver</li> <li>· Elevation of the activity of several antioxidant enzymes (GST, GR, GPx, CAT, and SOD)</li> <li>· Suppression of release of hepatic enzymes ALT, AST, and ALP post liver damage</li> </ul>

**2. Immunomodulatory effects**

The authors have included and further compiled the findings of Majdalawieh et al. (2015) on the signaling pathways underlying the immunomodulatory effects of *N. sativa*. This table includes the effects on TQ that have been researched separately from other *N. sativa* components.<sup>2</sup>

Activity	
<b>Cellular immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enhancement of the proliferative capacity of splenocytes and T lymphocytes</li> <li>· Stimulation of PBMC response to pooled allogeneic cells</li> <li>· Elevation of IL-3 secretion from PBMCs</li> <li>· Suppression of IL-5 and IL-13 secretion by mast cells via inhibiting GATA-1 and GATA-2 transcription factors</li> <li>· Elevation of IL-2 serum level, however in another study, no effect on IL-2 and IL-4 secretion from PBMCs and lymphocytes, respectively</li> <li>· Suppression and elevation of IL-8 secretion from unstimulated and PWM-activated lymphocytes, respectively</li> <li>· Inhibition of DC-T cell clustering</li> <li>· Inhibition of DC maturation, survival, and cytokine release (IL-10, IL-12, and TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>· Stimulation of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes</li> <li>· Enhancement of the proliferative capacity of T lymphocytes, number of circulating and thymus-homing CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes</li> <li>· Therapeutic role against HIV infection due to enhanced CD4<sup>+</sup> T cell count</li> <li>· Reduction in leukocyte, splenocyte, neutrophil, and platelet counts</li> <li>· Elevation in peripheral lymphocyte and monocyte counts</li> <li>· Restoration of TCR/CD28-mediated F-actin polymerization</li> <li>· Elevation of total leukocyte count, phagocytic activity, chemokine expression, and chemotaxis</li> </ul>
<b>Humoral immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Reduction of serum antibody titer</li> <li>· Suppression of B lymphocyte proliferation</li> <li>· Reduction of serum IgA, IgM, and C3 levels</li> <li>· Elevation of hemagglutination titer</li> <li>· Elevation of total Ig levels (especially IgGs) and antibody hemagglutination</li> </ul>
<b>Th1/Th2 paradigm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Elevation of IL-4 and IL-10 secretion from lymphocytes, however, no effect on the production of IL-4, IL-5, IL-10, and IFN<math>\gamma</math> from lymphocytes in another study</li> <li>· Suppression of IFN<math>\gamma</math> secretion from splenocytes</li> <li>· No effect on IL-2 and IL-4 secretion from PBMCs</li> <li>· Elevation of TNF<math>\alpha</math> production from lymphocytes</li> <li>· Elevation of serum IFN<math>\gamma</math> levels in CMV-infected mice, but not in un-infected mice</li> <li>· No effect on the secretion of IL-4, IL-10, or IFN<math>\gamma</math> from splenic MNCs</li> <li>· No effect on IL-10 secretion from mast cells</li> <li>· Elevation of serum IL-10, but not IL-4 or IFN<math>\gamma</math>, level</li> <li>· Suppression of IL-5 and IL-13 secretion by mast cells via inhibiting GATA-1 and GATA-2 transcription factors</li> </ul>
<b>NK cytotoxicity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enhancement of mouse splenic NK cytotoxic activity against YAC-1 tumor cells</li> <li>· Enhancement of human peripheral NK cytotoxic activity against K562 tumor cells</li> <li>· Enhancement of mouse splenic NK cell count</li> <li>· Enhancement of NK cytotoxic activity is due to increased expression of IFN<math>\gamma</math>, TNF<math>\alpha</math>, GZMA, and NAGase</li> <li>· Suppression of NK cytotoxic activity in CMV-infected, but not in non-infected, mice against YAC-1 cells</li> </ul>

### 3. Antioxidant

Studies have been conducted using *N. sativa* extracts, seed oil and TQ itself, with findings suggesting there were potential radical scavenging and inhibitory effects of oxidative stress. TQ effectively changed the parameters of adenosine deaminase (ADA), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO), lipid peroxidase (LPO), reduced glutathione (GSH), glutathione-S-transferase (GSH-ST), glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and nitric oxide (NO). It also reduced malondialdehyde (MDA), conjugated diene (CGD), proinflammatory mediators interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), and prostaglandin (PGE2) levels.<sup>4</sup>

### 4. Antimicrobial

The antibacterial property of *N. sativa* has shown effectiveness against Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) bacteria. Moreover, it has inhibitory effects on the growth of *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* and *Staphylococcus aureus*. These antimicrobial effects are mainly due to TQ and melanin. It also shows synergistic effects with streptomycin and gentamicin, as well as an additive effect with spectinomycin, erythromycin, tobramycin, doxycycline, chloramphenicol, nalidixic acid, ampicillin, lincomycin and cotrimoxazole and similar to topical mupirocin. Most importantly, it shows potential against resistant microorganisms. *N. sativa* is also reported to be able to protect *Artemia* spp. from *Vibrio parahaemolyticus* Dahv<sub>2</sub> infection. In addition, TQ has shown anti methicillin-resistant activity in *Staphylococcus aureus*.<sup>4,5</sup>

On the other hand, the antifungal property of *N. sativa*, along with isolated TQ on its own, has shown effectiveness against *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Madurella mycetomatis*, *Fusarium solani*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *C. utilis*, *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., and *Microsporum* spp. *N. sativa* was shown to be more effective than amphotericin B and griseofulvin. In addition to TQ, its' other active components, thymohydroquinone and thymol, are also effective against many clinical isolates, including dermatophytes, molds and yeasts.<sup>4</sup>

The antiparasitic property of *N. sativa* has shown antileishmanial, antimiracidia, anticercariae and anti-*Schistosoma mansoni* potentials. Its' oil showed strong activity as compared to a well-known antischistosomal and anthelmintic drug, praziquantel. A study also suggested that ethanol extract of *N. sativa* (0.5-8%) produced significant anti-*Ascaris suum* activity.<sup>4</sup> Another study found when combined with garlic extract, the NSO was proven to be effective in eradicating schistosomal infections.

In terms of its antiviral properties, *N. sativa* is effective in enhancing helper-T-cell (T<sub>h</sub>) and suppressor-T-cell (T<sub>s</sub>) ratio and increasing natural killer (NK) cell activity in humans. As such, it was shown to be a good inhibitor to the human immunodeficiency virus (HIV) protease and murine cytomegalovirus. In the latter case, it was shown to increase in number and improve the function of M-phi and CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells with the production of interferon-gamma (INF- $\gamma$ ).<sup>4</sup>

### 5. Nervous system

Methanolic extract of *N. sativa* is a potent analgesic and antidepressant. In addition, an anxiolytic activity via increasing serotonin (5-HT) and decreasing hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) levels were noticed in rat brains. Improved learning and memory capacity were also found. *N. sativa* is believed to be helpful in anxiety treatment, as it can augment tryptophan levels, along with TQ being able to produce GABA-mediated anxiolytic-like effect in mice. The neuroprotective activity may be due to its antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory capacities. Furthermore, anticholinesterase (anti-AChE) suggests *N. sativa* and TQ have anticonvulsant activity. *N. sativa* is also shown to prevent cerebral edema in the hippocampus tissue of the rat brain. Study found reduced oxidative stress parameters in the cortex and hippocampus as well as enhanced remyelination in the hippocampus. Along with the protection of cortical neurons and myelinated axons.<sup>4</sup>

### 6. Cardiovascular system

According to Islam et al. (2017), TQ is evident to decrease motor fuel (diesel particle)-induced systolic blood pressure, leukocytes, IL-6 and plasma SOD activity.<sup>3</sup> The proposed mechanism was through nitric oxide production and vasodilatory effect of TQ, presence of linoleic acid thus affecting ionic fluxes across the vascular endothelial cells, and calcium channel blocking. Another mechanism is through the inhibition of angiotensin converting enzyme by flavonoids. However, although it seems promising, due to low numbers of research, the effect of *N. sativa* in decreasing blood pressure was not significant.<sup>5</sup>

On the other hand, there was a study reported that *N. sativa* had prevented a decrease in platelet counts and the prothrombin events rather than platelet aggregation. Along with studies that reported a reduction in the total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-C (LDL-C), and thyroglobulin (TG) with an increased high-density lipoprotein-C (HDL-C) level.<sup>3</sup> Several mechanisms are proposed in explaining the

hypolipidemic effect of *N. sativa*. Some of which are the increase in cholesterol metabolism due to polyunsaturated fatty acids, reduction of insulin resistance, reduction of serum TG due to the presence of nigellamin that acts like clofibrate and the increase of secretion of cholesterol in the bile - thus, excretion in the feces. However, bigger studies are needed to confirm these findings.<sup>6</sup>

#### 7. Pulmonary system

Nigellone and TQ have been reported to inhibit leukotriene-d4 (LT4) in the trachea, in which the activity of nigellone was concluded via mucociliary clearance. *N. sativa* significantly reduced peribronchial inflammatory cell infiltration, alveolar septal infiltration, alveolar edema, alveolar exudates, alveolar macrophages, intestinal fibrosis, granuloma, necrosis formation and NOS. An increase in surfactant protein D was also reported. Furthermore, *N. sativa* has been reported to have beneficial effects against lung injury and hypoxia-induced lung damage. *N. sativa* puffs has been found to relieve asthma symptoms, frequency of asthma symptoms/weakness, and chest wheezing, as well as improving pulmonary function test (PFT) values with a bronchodilatory effect.<sup>4</sup>

#### 8. Gastrointestinal system

TQ has been reported to have gastroprotective properties as it was found to decrease gastric acid secretion, acid output (AO), pepsin, the mucosal content/activity of lipid peroxidase (LPO), proton (H+) pump, MPO and ulcer index (UI), while also increasing the content and activity of gastric mucin, GSH, total nitric oxide (TNO) and SOD. The pathways to decreased ulcer severity are hypothesized to be via prostaglandin (PGD)-mediated and/or through antioxidant and antisecretory pathways. Furthermore, a decrease in LPO and lactate dehydrogenase (LDH), MPO, MDA and increased GSH, SOD, GPx, GSH-ST without altering of gastric CAT was also reported. In this same study, TQ was reported to have significant effects in diarrhea, colitis, inflammatory bowel diseases, anti-*Helicobacter pylori* and body weight loss.<sup>4</sup>

#### 9. Hepatic system

*N. sativa* has been reported to have hepatoprotective activity as it has significant effects on alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), LDH, total antioxidant capacity (TAC), CAT, MPO, total oxidative status (TOS) and oxidative stress index (OSI). TQ increases GSH and protein carbonyl content, as such it attenuates protein oxidation and upgrades the depleted antioxidant cellular fraction. *N. sativa* has been reported to protect hepatocytes from N-acetyl-p-aminophenol (APAP)-induced hepatotoxicity and metabolic disturbances in TIB-73 cells of mice. A similar activity was also observed by another study, in which the activity was hypothesized to be linked with improving antioxidant potential and suppressing both lipid peroxidation and ROS generation. *N. sativa* has also been reported for its hepatoprotective activity via improving energy metabolism and strengthening antioxidant defence pathways.<sup>4</sup>

#### 10. Urinary system

In a study, *N. sativa* along with ascorbic acid (vitamin C) have been reported to produce a nephroprotective effect by lowering serum creatinine (CK), blood urea nitrogen (BUN) and antioxidant activity in rabbits. Furthermore, TQ showed an effect on renal expression of organic ion transporters and multidrug resistance-associated proteins in rats. An increased protein levels of the efflux transporters MRP2 and MRP4 and decreased expression of OAT1, OAT3, OCT1 and OCT2 was also reported. Along with decreasing tubular necrosis score, *N. sativa* reduces CK, urea, MDA, NO, ROS, OSI and TOS levels and augments TAC, SOD, GPx in kidney tissue and blood. TQ has been reported to completely reverse the gentamicin (GM)-induced alteration of serum CK, BUN, thiobarbituric acid substances (TBARS), total nitrite/nitrate content, GSH, GPx, CAT and ATP values in rats. *N. sativa* also shows a significant nephroprotective activity on paracetamol-induced nephrotoxicity. Furthermore, Cd-induced nephroprotectivity has also been reported in rats.<sup>4</sup>

#### 11. Reproductive system

In terms of *N. sativa*'s effects on the reproductive system, TQ has been reported to decrease TAC and MPO levels in male mice and alerted the events produced by methotrexate such as intestinal space dilatation, edema, disruption in the somniferous epithelium and reduced diameter of the seminiferous tubules. Infertile men treated with *N. sativa* for 2 months were reported to have improved abnormal semen quality without producing any adverse effect. According to another study, *N. sativa* is a good candidate for treating male infertility as they found hexane and methanol extracts of *N. sativa* produced significant antifertility in rats. Moreover, *N. sativa* inhibited uterine smooth muscle contraction in rats and guinea pigs. A combination of TQ and olive oil has also shown a reduction of polycystic ovary cysts in rats via NF-κB signaling pathway.<sup>4</sup>

#### 12. Glycemic control

*N. sativa* also showed a robust effect in terms of glycemic control, monitored by fasting blood glucose and HbA1c. Some of the mechanisms are reduction of oxidative stress to pancreatic beta cells leading to increased blood insulin, activation of insulin receptors and improvement of tissue sensitivity to insulin, decreasing gluconeogenesis, and reduction in glucose absorption.<sup>6</sup>

### 13. Asthma

Asthma is one of the most common long-term pulmonary conditions affecting children and adults. It affects approximately 460,000 people worldwide annually, and may cause death by half. The main characteristic is airway hyper-responsiveness due to inflammatory disorder in the airway and spasm of airway smooth muscle due to reactive oxygen species. Various studies previously showed *N. sativa*'s promising anti-inflammatory activities towards asthma. TQ works mainly affects H1 (histamine) receptors, thus contributing to the anti-inflammatory and antitussive effects. Moreover, the antispasmodic effect also increases mucociliary response. However, relaxant effect of *N. sativa* could not be proven. <sup>7</sup>

### Conclusion

*N. sativa* has been studied quite extensively for its anti-inflammation and immunomodulatory potential. So far, it shows promising results and further studies would definitely be valuable. It also has promising results regarding glycemic control and asthma treatment. All these promising effects appeared to be dose- and duration- dependent. Furthermore, it is important to note that, as with any existing studies, we need to take these small studies and turn them into large studies to get stronger scientific evidence as well as dose standardization of *N. sativa*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2013;4(177):1-10.
2. Majdalawieh A, Fayyad MW. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *International Immunopharmacology* 2015;28:295-304.
3. Tjandrawinata R, Djunarko I, Fenty, Hendra P. Anti-inflammation effects of Bioactive Fraction DLBS0533 Containing *Phaleria macrocarpa* and *Nigella sativa* on Animal Model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2015;7(1):408-11.
4. Islam M, Guha B, Hosen S, Riaz TA, Shahadat S, da Rocha Sousa L, et al. Nigellalogy: A Review on *Nigella sativa*. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability.* 2017;3(6):00056.
5. Kooti W, Hasanzade-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, Pharmacology and Therapeutic uses of Black Seed (*Nigella sativa*). *Chinese Journal of Natural Medicines* 2016;14(10):0732-45.
6. Mohtashami A, Entezari MH. Effects of *Nigella sativa* Supplementation on Blood Parameters and Anthropometric Indices in Adults: A systematic reviews on clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences* 2018;21:3.
7. Keyhanmanesh R, Boskabady MH, Eslamizadeh MJ, Khamneh S, Ebrahimi MA. The Effect of Thymoquinone, the Main Constituent of *Nigella sativa* on Tracheal Responsiveness and White Blood Cell Count in Lung Lavage of Sensitized Guinea Pig. *Planta Med.* 2009;76:218-22.