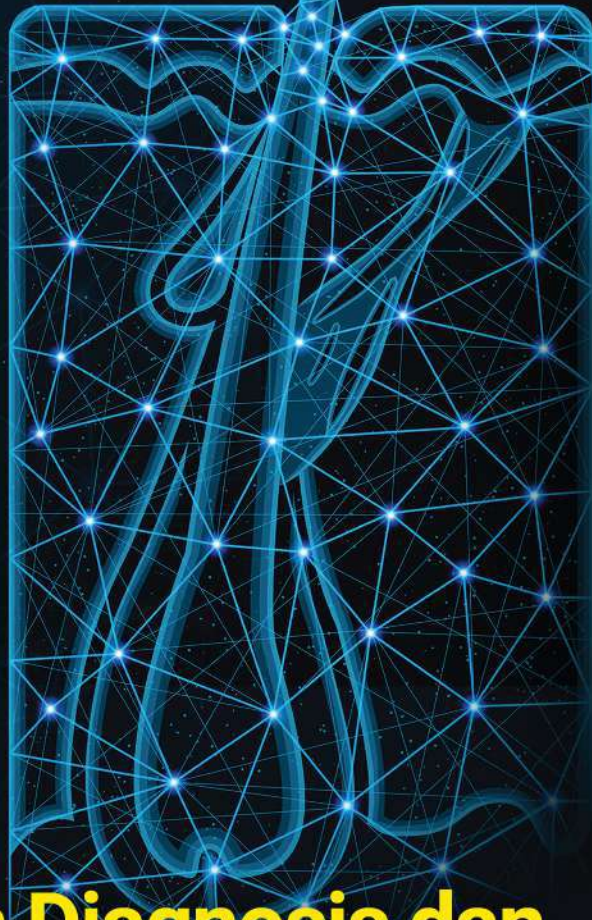


MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alopesia Androgenetik

Laporan Kasus *Pyoderma Gangrenosum* Disertai Kandidiasis
Kutis Pada Wanita dengan Sindrom Metabolik
hal. 26



Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Pneumonia
in RSUD Dr. Soetomo Surabaya
hal. 20



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 Fitriacia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Anthy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

www.dexagroup.com

Contents

2 Instruction for Authors

LEADING ARTICLE:

- 3 Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alopesia Androgenetik
-


SEKILAS PRODUK

- 11 Proxidil & Prosentials: *Great duo for great hair grow*
-

RESEARCH

- 15 Tingkat Perbedaan Kadar Serum *Nitric Oxide* Terhadap Derajat Keparahan dan Durasi Psoriasis
- 20 Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Pneumonia in RSUD Dr. Soetomo Hospital Surabaya
-

CASE REPORT

- 26 Laporan Kasus *Pyoderma Gangrenosum* Disertai Kandidiasis Kutis pada Wanita dengan Sindrom Metabolik 
- 38 Prosedur Pembedahan pada Hiperhidrosis Aksilaris dengan Teknik Tumesen *Liposuction-Curettage*
-

MEDICAL REVIEW

- 46 Ekstrak Daun Zaitun (*Olea Europaea L.*) untuk Tata Laksana Hipertensi
- 50 Peran Analgesik Nonsteroidal *Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) dan Non-NSAID Dalam Penanganan Nyeri Nosiseptif
-

PATIENT COMPLIANCE

- 55 Manajemen Terapi Diabetes Melitus Dalam Bulan Puasa Ramadan
-

- 61 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
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors / curriculum vitae, and the email address (if any), telephone number / fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

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

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

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

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
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

Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alopesia Androgenetik

Ardhiah Iswanda Putri ¹, M Yulianto Listiawan ²

¹Rejuva Klinik, Surabaya

²Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD DR. Soetomo, Surabaya,

Abstrak

Alopesia androgenetik (AAG) adalah jenis kerontokan rambut yang paling umum terjadi, baik pada pria maupun wanita. AAG digambarkan sebagai pengurangan yang progresif pada ukuran panjang, diameter, serta pigmentasi rambut. Tanda-tanda awal AAG dapat dimulai sejak masa remaja, di mana riwayat keluarga merupakan faktor predisposisi yang tersering. AAG dapat mengganggu penampilan fisik yang merupakan faktor penting dalam citra diri manusia. Penderita AAG dapat mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan sehingga akan terdorong untuk mencari perawatan rambut yang efektif untuk mencegah kerontokan lebih lanjut dan merangsang pertumbuhan rambut kembali secara optimal. Sayangnya, obat yang sudah disetujui untuk pengobatan AAG masih terbatas, memiliki risiko efek samping, dan tidak selalu memberikan hasil yang memuaskan. Efikasi yang terbatas dari *regimen* terapi, toleransi yang buruk, dan kurangnya informasi tentang durasi pengobatan serta kemungkinan efek samping dapat memengaruhi kepatuhan terhadap pengobatan, menimbulkan kekecewaan karena ekspektasi yang tidak terpenuhi, serta penghentian obat secara dini. Diperlukan penanganan yang komprehensif disertai edukasi yang baik untuk mendapatkan hasil yang optimal pada kasus AAG.

Kata kunci: alopesia androgenetik, rambut rontok

Abstract

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common form of alopecia, and affects both men and women. It is described as a progressive reduction in hair diameter, length, and pigmentation. The early signs of AGA can begin in adolescence, where family history is the most predisposing factor. AGA interferes with physical appearance which is an important factor in human self-image. Patients suffering from AGA can experience a significant reduction in quality of life, so they tend to seek for effective hair loss treatments to prevent further thinning and stimulate optimal regrowth. Unfortunately, drugs that have been approved for the treatment of AGA are still limited, have some potential side effects, and do not always give satisfactory results. The limited efficacy of the therapeutic regimen, poor tolerance, and lack of information about the duration of treatment as well as possible side effects can affect adherence to medications, also lead to disappointment and early discontinuation of treatment. Therefore, comprehensive AGA management and proper education are essential to obtain optimal results in the management of AGA.

Keywords: androgenetic alopecia, hair loss

LATAR BELAKANG

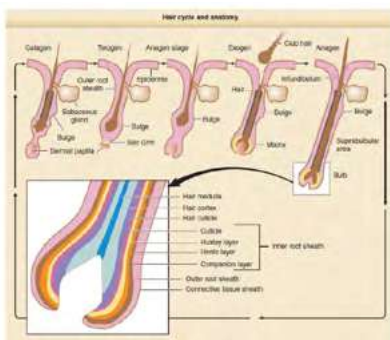
Alopesia androgenetik (AAG) merupakan jenis alopesia yang paling sering ditemukan, dan dialami pada lebih dari 70% pria dewasa dan 50% wanita. Alopesia terjadi pada sekitar 12% wanita muda pada usia 30 tahun dan 30-40% pada wanita usia 60-69 tahun. Gejala klinis dapat berkembang menjadi lebih parah pada individu yang mengalami alopesia pada usia lebih muda dibandingkan dengan individu yang kerontokan rambutnya dimulai pada usia lanjut. Frekuensi dan derajat keparahan juga meningkat seiring bertambahnya usia. Sebanyak 10% pria mengalami alopesia pada usia 30 tahun, 40% pada usia 40 tahun, dan 50% pada usia 50 tahun.¹

Alopecia androgenetik terjadi karena peningkatan sensitivitas folikel rambut terhadap *dihydrotestosterone* (DHT). Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, dan ditandai dengan hilangnya rambut terminal secara progresif di kulit kepala setelah pubertas. Terdapat sedikit perbedaan karakteristik AAG pada pria dan wanita. Tanda klinis AAG dimulai dengan garis rambut frontal yang bertumbuh semakin mundur, diikuti penipisan rambut di area *vertex*, kemudian membentuk area kebotakan yang secara bertahap meluas dan akhirnya menyatu, sehingga hanya rambut di area parietal dan oksipital yang tersisa. Pada wanita, penipisan rambut juga terjadi di daerah frontoparietal, namun biasanya tanpa garis rambut frontal yang bertumbuh semakin mundur. Gambaran yang khas yaitu terdapat pelebaran pada bagian tengah kulit kepala bagian frontal, menciptakan gambaran pola pohon natal yang luas pada daerah anterior, meruncing ke arah *vertex* kulit kepala. Pada zona ini rambut mengalami miniaturisasi dan tidak akan tumbuh panjang.^{2,3}

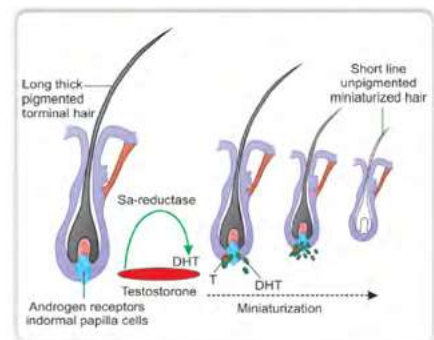
Individu dengan AAG umumnya akan melakukan berbagai upaya untuk memperbaiki penampilannya. Saat ini produk penumbuh rambut atau produk yang diklaim dapat mengurangi kerontokan rambut banyak beredar di pasaran dan dijual secara bebas. Banyak klinik yang menawarkan jasa perawatan rambut untuk mengatasi kebotakan, namun sebagian besar solusi yang ada di masyarakat belum didukung oleh bukti empiris yang memadai. Masalah alopecia harus ditangani oleh dokter spesialis kulit sesuai kompetensinya agar pasien bisa mendapatkan hasil terapi yang optimal.

PATOGENESIS

AAG ditandai dengan miniaturisasi bertahap dari folikel rambut, pada dinamika siklus rambut, yang mengarah ke transformasi *vellus* dari folikel rambut terminal. Siklus rambut normal memiliki fase pertumbuhan aktif (*anagen*) yang dapat berlangsung selama dua hingga enam atau tujuh tahun. Fase ini diikuti oleh tahap regresi singkat (*catagen*) yang berlangsung selama satu hingga dua minggu, kemudian fase istirahat (*telogen*) yang berlangsung dari lima minggu hingga sekitar 100 hari. Fase *catagen* adalah proses involusi, di mana terjadi apoptosis pada sebagian besar keratinosit folikel rambut bersama dengan penghentian produksi pigmen dan kondensasi papila dermal. Dalam kasus AAG, durasi fase *anagen* secara bertahap berkurang dan fase *telogen* meningkat. Karena durasi fase *anagen* menentukan panjang rambut, panjang maksimum rambut pada fase *anagen* yang baru menjadi lebih pendek dan menyebabkan miniaturisasi hingga akhirnya terjadi kebotakan.⁴



(a)



(b)

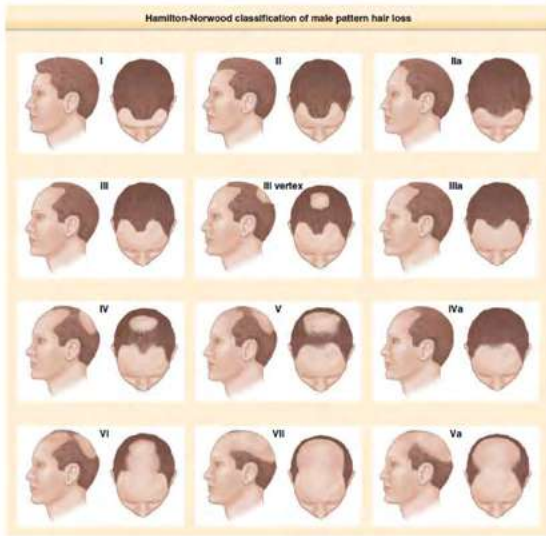
Gambar 1. (a) Siklus pertumbuhan rambut⁵ (b) Pengaruh DHT pada folikel rambut⁶

Predisposisi genetik pada AAG menyebabkan sering dijumpai adanya riwayat keluarga yang positif pada orang tua, baik ibu maupun ayah, yang meningkatkan risiko terjadinya AAG pada seseorang di kemudian hari. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa AAG juga dikaitkan dengan kebiasaan merokok dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, namun patofisiologinya masih belum jelas. Studi Rora, dkk. (2019) menunjukkan bahwa sindrom metabolik (kelompok faktor risiko yang saling terkait yang meningkatkan risiko penyakit arteri koroner, termasuk obesitas, hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia) tampak lebih sering dijumpai pada pria dengan *early-onset* AAG.⁷ Sampai saat ini belum ada penjelasan mengenai mekanisme bagaimana kebiasaan rokok dapat memengaruhi terjadinya alopecia androgenetik. Sebuah penelitian menyatakan bahwa pasien yang memiliki IMT di atas 25 kg/m² dan memiliki kebiasaan merokok mempunyai faktor risiko 6 kali lebih besar untuk menderita alopecia androgenetik.⁸

GAMBARAN KLINIS

Pada pria, AAG area frontotemporal dan *vertex* merupakan area yang sering terlibat, mengikuti pola yang sesuai dengan Skala Hamilton-

Norwood (Gambar 2a)



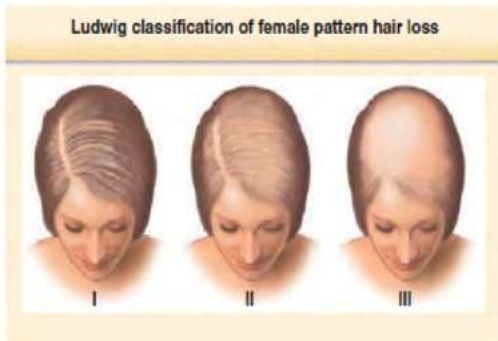
(a)



(b)

Gambar 2. (a) Pola kerontokan rambut pria dengan skala Skala Hamilton-Norwood⁵
(b) Pola khas AAG pada pria⁹

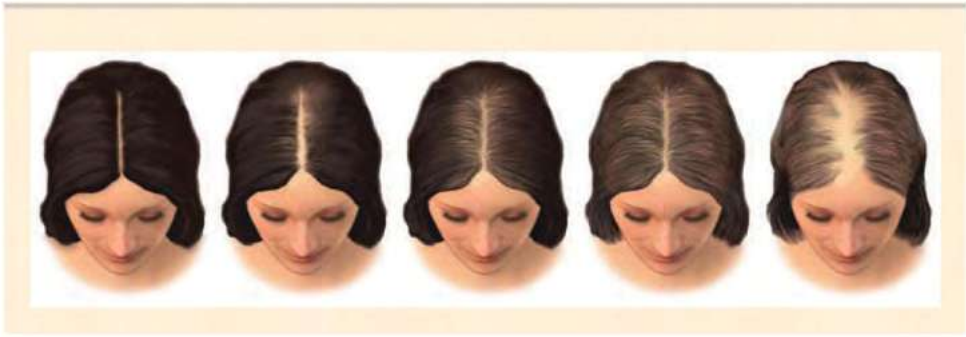
Pola kerontokan rambut pada wanita dengan AAG cenderung lebih *diffuse* pada area *vertex* namun tanpa garis rambut frontal yang semakin mundur. Terdapat dua skala yang menggambarkan pola ini, yaitu skala Ludwig 3 poin (Gambar 3a) dan skala Sinclair 5 poin (Gambar 3c).



(a)



(b)



Gambar 3. (a) Skala Ludwig 3 poin untuk AAG pada wanita⁵ (b) Pola AAG pada wanita⁹
(c) Skala Sinclair 5 poin untuk AAG pada wanita.

PENEGAKAN DIAGNOSIS

1. Anamnesis

Pasien dengan AAG umumnya mengeluhkan pengurangan ketebalan rambut secara progresif yang berlangsung lama dan secara perlahan, terkadang bahkan tanpa terlihat kerontokan rambut yang signifikan. Area yang sering terdampak yaitu di daerah frontal, parietal, atau vertex, walaupun sebagian pasien juga mengeluhkan penipisan rambut yang merata (tidak hanya di area tertentu). Rasa gatal dan timbulnya sensasi nyeri pada kulit kepala tanpa adanya penyakit yang mendasarinya dapat muncul sebagai tanda klinis awal AAG. Sering didapatkan riwayat keluhan yang sama pada keluarga. Pada pasien wanita, terutama dengan gejala hiperandrogenisme perlu ditanyakan mengenai siklus menstruasi dan penggunaan metode kontrasepsi hormonal. Selain itu, perlu ditanyakan juga riwayat penyakit sistemik dan penyakit yang baru didiagnosis, misalnya infeksi, gangguan fungsi tiroid, atau tindakan pembedahan yang terjadi 6 bulan hingga 1 tahun sebelum munculnya tanda-tanda kebotakan, serta kemungkinan terjadinya kekurangan nutrisi (terutama defisiensi nutrisi yang kronis). Gaya hidup pasien, termasuk pemilihan gaya rambut khusus yang menyebabkan traksi pada rambut, serta faktor lingkungan seperti paparan asap rokok dan radiasi ultraviolet juga merupakan informasi yang harus digali dari pasien.⁵

2. Pemeriksaan fisik

Hair pull test (tes tarik rambut)

Sekitar 50 hingga 60 helai rambut digenggam kuat dengan ibu jari, telunjuk, dan jari tengah dari pangkal rambut dekat kulit kepala, kemudian ditarik dari kulit kepala secara perlahan. Tes tarik rambut disebut positif bila lebih dari 10% rambut tercabut dan menunjukkan adanya kerontokan rambut yang aktif. Pada pasien AAG, uji tarik rambut mungkin positif di daerah frontal, sementara di daerah oksipital umumnya negatif.⁵

Dermoskopi

Pemeriksaan kulit kepala dengan dermatoskop dapat mengungkapkan struktur epidermis dan dermis yang tidak terdeteksi dengan mata telanjang. Temuan dermoskopik keragaman diameter rambut, titik-titik kuning (kelenjar sebacea), pigmentasi perifolikular, dan jaringan parut dapat terkait dengan diagnosis penyebab kerontokan rambut pada pria maupun wanita.⁵

Pemeriksaan laboratorium

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan pada kasus AAG antara lain T3, T4, *follicle stimulating hormone* (FSH), dan kadar zat besi mencakup *ferritin* serum, zat besi serum, dan kadar protein pengikat zat besi. Wanita dengan manifestasi klinis hiperandrogen seperti hirsutisme, jerawat, menstruasi tidak teratur, dan *acanthosis nigricans* harus menjalani pemeriksaan laboratorium terkait evaluasi hiperandrogenemia, seperti kadar *testosterone* bebas atau total, dengan atau tanpa *dehydroepiandrosterone sulfate*. Pengukuran *prolactin* serum juga dapat dipertimbangkan untuk wanita yang mengalami galaktorea bersamaan atau peningkatan *testosterone*. Hitung sel darah lengkap dan panel pemeriksaan yang berkaitan dengan sindrom metabolik juga sebaiknya diperiksa. Selain itu, perlu direkomendasikan pemeriksaan kadar saturasi zat besi, *ferritin*, *zinc*, serta vitamin D pada orang yang sedang menjalani diet.^{5,9}

TERAPI

Finasteride 1 mg dan *minoxidil* 2–5% dalam bentuk larutan topikal adalah satu-satunya pilihan pengobatan yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk kasus AAG. *Finasteride* adalah *type 2 5 α -reductase inhibitor* yang bekerja dengan menghambat konversi *testosterone* menjadi *dihydrotestosterone* (DHT), yang berperan dalam miniaturisasi folikel rambut yang terlihat dalam kasus AAG pada pria. Efikasi *finasteride* telah dibuktikan dalam beberapa penelitian. Sebuah *systematic review* yang dilakukan oleh Mella, dkk. (2010) menunjukkan bahwa penggunaan *finasteride* jangka panjang dengan dosis 1 mg setiap hari memberikan perbaikan hasil yang signifikan pada 30% pasien.¹⁰ Hasil serupa juga dilaporkan oleh Gupta dan Charrette (2014) dalam metaanalisis yang menunjukkan bahwa *5 α -reductase inhibitor* secara signifikan lebih efektif dibandingkan dengan plasebo dalam meningkatkan pertumbuhan rambut.¹¹ Pengobatan AAG dengan *finasteride* direkomendasikan untuk dilakukan seumur hidup, karena hasil terapi biasanya baru terlihat setelah 1 tahun terapi. *Finasteride* tidak bersifat hepatotoksik maupun nefrotoksik, namun obat ini tidak direkomendasikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati terkait jalur metabolismenya. Efek samping yang berkaitan dengan fungsi seksual pada pasien yang menggunakan *finasteride* meliputi penurunan libido, disfungsi ereksi, dan penurunan volume ejakulasi. Efek samping terkait fungsi seksual tidak selalu memerlukan penghentian pengobatan sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaufman, dkk. (1998) yang melaporkan bahwa 1,8% pria berusia 18-41 tahun menunjukkan efek samping terkait fungsi seksual yang bersifat reversibel.¹² Pada pria yang lebih tua (41-60 tahun), efek samping terkait fungsi seksual terlihat pada 8,7% dari kelompok yang menggunakan *finasteride* dibandingkan dengan 5,1% pada kelompok plasebo, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara pengobatan aktif dan plasebo pada gangguan seksual.¹³

Minoxidil

Minoxidil tersedia dalam bentuk sediaan larutan topikal dengan konsentrasi 2% dan 5%, dan juga merupakan terapi yang telah disetujui FDA untuk kerontokan rambut pria dan wanita, sebagai pengobatan lini pertama untuk pria dengan AAG ringan sampai sedang. Hipertrikosis ditemukan sebagai efek samping dari penggunaan *minoxidil* oral yang ada sebelumnya, hal ini yang kemudian mendorong pengembangan formulasi topikal untuk tujuan stimulasi pertumbuhan rambut. *Minoxidil* diketahui dapat memperlambat laju kerontokan rambut dengan memperpanjang fase *anagen* dan mendorong pertumbuhan kembali rambut dengan meningkatkan diameter dan kepadatan rambut. Aplikasi *minoxidil* secara topikal telah terbukti dapat merangsang aliran darah kulit sehingga memungkinkan penghantaran nutrisi yang lebih baik menuju folikel rambut.¹³ Terapi kombinasi pada pria dengan *finasteride* 1 mg dan larutan topikal *minoxidil* 5% menghasilkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi menggunakan salah satu agen. Dengan demikian kombinasi kedua obat ini dapat dipertimbangkan untuk memperoleh *outcome* yang diinginkan pada pasien.¹⁴

Low-level laser therapy (LLLT)

Metode LLLT ditemukan secara kebetulan pada tahun 1960-an, ketika suatu percobaan pada seekor tikus yang diberikan radiasi dengan *low-fluence laser* menyebabkan *pertumbuhan* rambut. Setelah beberapa dekade kemudian, LLLT telah muncul sebagai metode terapi yang tersedia secara komersial untuk penanganan AAG. LLLT biasanya diberikan melalui perangkat yang digunakan di rumah, yang saat ini tersedia dalam bentuk sisir, helm, serta topi. Mekanisme kerja LLLT masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya, namun diyakini bahwa penyerapan cahaya merah oleh *cytochrome c oxidase* (CcO) di mitokondria menyebabkan fotodisosiasi *inhibitor nitric oxide*, yang menyebabkan peningkatan produksi ATP, modulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan induksi faktor transkripsi. Faktor transkripsi ini menginduksi sintesis protein dan menyebabkan efek vasodilatasi terkait *nitric oxide*.¹⁵ Teori lain yang termasuk mekanisme aksi LLLT mirip dengan *minoxidil*, yakni dengan peningkatan aliran darah di kulit kepala melalui produksi NO dan pengurangan peradangan folikel. Dalam uji klinik acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo yang terdiri dari 42 subjek wanita dengan AAG, 24 subjek pada kelompok perlakuan diobati dengan LLLT (panjang gelombang 655 nm) dan 18 subjek sebagai kelompok plasebo. Evaluasi dilakukan selama 16 minggu, dan didapatkan peningkatan sebanyak 37% jumlah rambut terminal pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁶ Dalam laporan dari 11 studi, 10 studi menunjukkan peningkatan pertumbuhan rambut yang signifikan dibandingkan dengan *baseline* atau kontrol dengan penggunaan metode LLLT.¹⁷

Platelet-rich plasma (PRP)

Terapi dengan PRP melibatkan aktivitas faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang dilepaskan dan *cytokine* yang ditemukan di dalam trombosit. PRP juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel, meningkatkan proliferasi, serta angiogenesis. PRP dapat meningkatkan pertumbuhan rambut dan kelangsungan hidup folikel dengan mengaktifkan jalur *protein kinase B*. Efek antiinflamasi dari PRP dapat menangani mikroinflamasi lokal yang terkait dengan kondisi kerontokan rambut seperti dalam kasus AAG.¹⁸ Dalam suatu uji klinik acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo yang dilakukan pada 30 subjek laki-laki sehat dengan AAG, dilakukan lima sesi perawatan PRP dengan interval 4-6 minggu, kemudian dilakukan evaluasi. Sebanyak 20 subjek diberikan injeksi intrakutan dengan PRP dan 10 subjek diberikan cairan *saline* fisiologis. Efikasi pengobatan dinilai dengan menghitung perubahan yang terjadi pada jumlah rambut dan diameter. Selain itu, secara klinis perbaikan juga dievaluasi secara independen oleh penilai menggunakan foto pasien dan skala Likert. Selain itu, dilakukan survey untuk menilai kepuasan subjek terhadap pengobatan. Dalam penelitian ini tidak didapatkan hasil yang signifikan selama penelitian,

sehingga disimpulkan bahwa pengobatan dengan PRP secara tunggal tidak meningkatkan pertumbuhan rambut secara signifikan pada pria dengan AAG.¹⁹ Penelitian lain yaitu sebuah metaanalisis dengan 17 kelompok studi membuktikan bahwa PRP secara signifikan dapat meningkatkan ketebalan rambut, namun sampai saat ini, karena studi yang dilakukan mayoritas menggunakan ukuran sampel yang kecil, menggunakan protokol yang berbeda, dan tanpa kelompok kontrol, beberapa juga menggunakan subjek campuran wanita dan pria, serta jarang dilakukan evaluasi jangka panjang, sehingga tidak banyak bukti yang mendukung penggunaan PRP pada pria dan wanita dengan AAG.¹⁴

KESIMPULAN

AAG merupakan penyakit yang dipengaruhi oleh kecenderungan yang bersifat genetik, yang terjadi akibat peningkatan sensitivitas folikel rambut terhadap DHT. Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan penunjang diperlukan untuk dapat menegakkan diagnosis AAG. Tata laksana yang komprehensif perlu diberikan untuk membantu pasien dalam mengurangi keluhannya, mengingat AAG dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup. Sampai saat ini pengobatan yang sudah disetujui untuk kasus AAG masih terbatas, sehingga edukasi memegang peranan penting dalam meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi dan penanganan terhadap efek samping yang mungkin terjadi, untuk memperoleh hasil yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Phillips TG, Slomiany WP, Allison R. Hair loss: Common causes and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):371–8.
2. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. [Updated 2021 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430924/>
3. Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. An atlas of hair pathology with clinical correlations. 2nd ed. London: Informa Health Care. 2012.
4. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijavaraghyam S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:613-25.
5. Cotsarelis G dan Botchkarev V. Biology of hair follicles. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9 th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.89–106.
6. Perera E, Sinclair R. Androgenetic alopecia. In: Sacchidanand S, Somiah S, editors. *Scalp and its disorders*. Melbourne: Jaypee Publ.; 2015.Ch.11.p.1-13.
7. Vora RV, Kota RSKS, Singhal RR, Anjaneyan G. Clinical Profile of Androgenic Alopecia and Its Association with Cardiovascular Risk Factors. *Indian J Dermatol*. 2019;64(1):19-22.
8. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Ribuffo M. The combination of overweight and smoking increases the severity of androgenetic alopecia. *Int. J. Dermatol*. 2017;56(8):862–7.
9. Tamashunas NL, Bergfeld WF. Male and female pattern hair loss: Treatable and worth treating. *Cleveland Clin. J. Med*. 2021;88(3):173-82.
10. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2010;146(10):1141-50.
11. Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5α-reductaseinhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis andbenefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatol Treat*. 2014;25(2):156–61.
12. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment ofmen with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:578–89.
13. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs* 2016;76(14):1349-64.
14. Kanti V, Messenger A, Dobos G, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11-22.

15. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004;4(5-6):559-67.
16. Lanzafame RJ, Blanche RR, Chiacchierini RP, Kazmirek ER, Sklar JA. The growth of human scalp hair in females using visible red light laser and LED sources. *Lasers Surg Med*. 2014;46(8):601-7.
17. Gupta AK, Versteeg SG, Rapaport J, Hausauer AK, Shear NH, Piguet V. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Field of Hair Restoration and Facial Aesthetics—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2019;23(2):185-203.
18. Gressenberger P, Pregartner G, Gary T, Wolf P, Kopera D. Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia Treatment: A Randomized Placebo-controlled Pilot Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00247.
19. Georgescu SR, Amuzescu A, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Constantin C, et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Therapy in Androgenic Alopecia—A Meta- Analysis. *J. Pers. Med*. 2022;12:342.

Tingkat Perbedaan Kadar Serum *Nitric Oxide* Terhadap Derajat Keparahan dan Durasi Psoriasis

Ambar Aliwardani*, Bobby Febrianto, Fiska Rosita, Putti Fatiharani Dewi, Muhammad Eko Irawanto

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Psoriasis adalah bagian dari dermatosis eritroskuamosa dengan etiologi yang belum diketahui secara pasti. *Nitric oxide* (NO) yang merupakan regulator pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit diduga memainkan peran kuat dalam patogenesis penyakit ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat perbedaan kadar serum NO terhadap derajat keparahan dan durasi penyakit psoriasis.

Metode: penelitian *cross-sectional* pada 22 subjek penderita psoriasis vulgaris di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi Surakarta periode Mei-September 2018 dengan 22 individu sehat sebagai kontrol. Tingkat keparahan psoriasis pada subjek dinilai berdasarkan *psoriasis area severity index* (PASI), pemeriksaan laboratorium serum NO darah menggunakan metode Greiss. Analisis data dilakukan menggunakan uji T dan uji Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). **Hasil:** terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok serum NO penderita dan kelompok kontrol ($p = 0,020$); tidak ada tingkat perbedaan yang signifikan antara serum NO penderita dan skor PASI serta durasi penyakit. Hal tersebut menunjukkan bahwa NO merupakan unsur penting dalam proses inflamasi pada psoriasis, terutama saat kondisi lesi aktif.

Kata kunci: durasi, keparahan, *nitric oxide*, psoriasis, *psoriasis area and severity index* (PASI)

ABSTRACT

Psoriasis belongs to erythroscamous dermatosis with uncertain etiology. Nitric oxide (NO) that acts as growth and differentiation regulator of keratinocytes is thought to play an important role in the pathogenesis of this disease. This study was aimed to determine the difference of nitric oxide serum level with the severity and duration of psoriasis patients. A cross-sectional study was conducted in 22 subjects with psoriasis vulgaris in the outpatient clinic of Dr. Moewardi Hospital Surakarta from May-September 2018 with 22 healthy individuals as control group. The severity of psoriasis was assessed using psoriasis area severity index (PASI), and serum NO is measured using Greiss method. Data then analysed using T-test and Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). There was a significant difference in serum NO between the psoriasis patients and control group ($p = 0.020$); there was no significant difference between serum NO patients and PASI score as well as duration of disease. It can be concluded that NO is an important factor in the inflammatory process in psoriasis, especially in active lesion.

Keywords: duration, severity, nitric oxide, psoriasis, psoriasis area and severity index (PASI)

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamasi yang bersifat kronis residif ditandai plak eritema berbatas tegas dengan skuama tebal berlapis berwarna keperakan.^{1,2} Tingkat keparahan psoriasis dapat dinilai dengan *psoriasis area and severity index* (PASI) yang merupakan salah satu alat ukur paling mudah dan umum digunakan baik dalam praktek klinis maupun pada berbagai penelitian terutama pada psoriasis vulgaris.⁷ Psoriasis vulgaris merupakan tipe psoriasis yang paling banyak dijumpai, di mana terjadi pada hampir 90% dari seluruh kasus

psoriasis.¹

Perjalanan penyakit psoriasis yang kronis residif masih menjadi tantangan para klinisi dan peneliti dalam mencari faktor yang berperan mencetuskan penyakit tersebut. Molekul sinyal multifungsi *nitric oxide* (NO) sebagai regulator pertumbuhan dan diferensiasi keratinosit diduga berperan kuat dalam patogenesis psoriasis.² Durasi penyakit pada penderita psoriasis dikaitkan dengan peningkatan kadar serum NO. Proses inflamasi kronis diduga menyebabkan kenaikan kadar serum NO penderita.^{2,4} Penelitian sebelumnya melaporkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar NO serum dan tingkat keparahan serta durasi penyakit penderita sementara hasil penelitian lain menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna.^{3,5}

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* untuk mengetahui tingkat perbedaan kadar serum *nitric oxide* terhadap derajat keparahan dan durasi psoriasis. Subjek penelitian adalah 22 pasien Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Mei hingga September 2018 dengan diagnosis psoriasis vulgaris dan 22 individu sehat sebagai kontrol. Tingkat keparahan psoriasis pada subjek dinilai berdasarkan skor *psoriasis area and severity index* (PASI), pemeriksaan laboratorium serum NO darah subjek dan kelompok kontrol menggunakan metode Greiss di laboratorium Prodia dengan sebaran distribusi dan rentang umur yang hampir homogen. Seluruh data kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 19 menggunakan uji *student T test* dan uji Kruskal-Wallis untuk melihat perbedaan rata-rata kadar serum NO, skor PASI dan durasi sakit dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Total subjek pada kelompok penderita adalah 22 orang yang terdiri dari 3 orang perempuan (13,64%) dan 19 orang laki-laki (86,36%) dengan rentang usia antara 18-81 tahun yang telah didiagnosis dengan psoriasis vulgaris. Kelompok kontrol terdiri dari 22 orang sehat yang terdiri dari 7 orang perempuan (31,82%) dan 15 orang laki-laki (68,18%). Distribusi penderita dan kelompok kontrol terbanyak pada rentang 41-50 tahun (45,54%). Terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar serum NO antara kelompok penderita dan kelompok kontrol ($p < 0,05$), di mana rata-rata kadar serum NO pada kelompok penderita adalah sebesar 47,67 $\mu\text{mol/l}$ sementara pada kelompok kontrol adalah 36,36 $\mu\text{mol/l}$ (Tabel 1).

Durasi penyakit yang ditemukan pada kelompok penderita bervariasi, antara <1 tahun hingga 25 tahun, dan durasi yang terbanyak ditemukan adalah <5 tahun yaitu 14 orang (63,64%). Berdasarkan skor PASI, penderita psoriasis ditemukan terbanyak masuk ke dalam kategori sedang yaitu 8 orang (36,36%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar rata-rata serum NO pada kelompok skor PASI ringan, sedang, dan berat. Durasi penyakit tidak memengaruhi rata-rata kadar serum NO pada penderita (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar kelompok penderita psoriasis dan kelompok kontrol

	Psoriasis	Kontrol	<i>p-value</i>
Jenis kelamin			
Laki-laki	19 (86,36%)	15 (68,18%)	
Perempuan	3 (13,64%)	7 (31,82%)	
Total	22	22	
Usia (tahun)			
≤20	1 (4,55%)	1 (4,55%)	
21-30	1 (4,55%)	4 (18,18%)	
31-40	2 (9,09%)	6 (27,26%)	
41-50	10 (45,45%)	7 (31,82%)	
51-60	4 (18,18%)	3 (13,64%)	
>60	4 (18,18%)	1 (4,55%)	
Total	22	22	

Rata-rata kadar serum NO ($\mu\text{mol/l}$)	47,67	36,36	0,020*
--	-------	-------	--------

NO: nitric oxide; * $p < 0,05$

Tabel 2. Kadar Serum NO berdasarkan Skor PASI dan Durasi Sakit

	n	Serum NO (mean \pm SD) ($\mu\text{mol/l}$)	p-value
Skor PASI			
Ringan (<7)	7 (31,82%)	47,25 \pm 11,40	0,630
Sedang (7-12)	8 (36,36%)	51,12 \pm 20,67	
Berat (>12)	7 (31,82%)	44,16 \pm 20,42	
Total	22		
Durasi (tahun)			
<5	14 (63,64%)	46,69 \pm 19,77	0,652
5-10	4 (18,18%)	50,00 \pm 15,85	
>10	4 (18,18%)	48,79 \pm 13,92	
Total	22		

NO: nitric oxide; PASI: psoriasis area severity index; SD: standar deviasi

PEMBAHASAN

Psoriasis adalah penyakit inflamasi kronis yang ditandai oleh hiperproliferasi dan inflamasi epidermis dengan gambaran morfologi, distribusi, serta derajat keparahan penyakit yang bervariasi. Psoriasis vulgaris disebut juga psoriasis plak kronis merupakan bentuk yang paling sering dijumpai yaitu mencapai 90% dari keseluruhan kasus psoriasis.¹ Insidensi psoriasis dilaporkan lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki dengan usia >40 tahun.^{6,7} Pada penelitian ini dijumpai karakteristik yang serupa dengan penelitian sebelumnya, yaitu didapatkan penderita terbanyak pada usia lebih dari 40 tahun dengan jenis kelamin laki-laki. Hal ini dikaitkan dengan jenis kelamin laki-laki lebih sering terpapar faktor pencetus terkait aktivitas fisik yang dilakukan.⁷

Penyebab psoriasis masih belum diketahui secara pasti sampai saat ini. Beberapa faktor diduga berperan dalam patogenesis psoriasis vulgaris, antara lain faktor genetik, sistem imun, lingkungan, infeksi, endokrin, stres emosional, obat-obatan, merokok, dan stres oksidatif.^{1,2} Stres oksidatif merupakan proses fisiologis alami dalam sistem biologis, di mana terdapat radikal bebas yang melebihi mekanisme pertahanan tubuh untuk menangkal senyawa radikal (*radical scavenging*). Nitric oxide (NO) merupakan salah satu senyawa radikal yang berperan secara fisiologis serta patofisiologis pada hampir semua sistem organ. Nitric oxide disintesis oleh tiga enzim interseluler nitric oxide synthase (NOS) yaitu neuronal nitric oxide synthase (nNOS/NOS1), inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS2) dan endothelial nitric oxide synthase (eNOS/NOS3). Enzim nNOS dan eNOS berperan dalam proses fisiologis, sedangkan iNOS berperan dalam proses patologis. Neuronal NOS (nNOS) terdapat pada sel saraf dan berperan sebagai neuromodulator atau neuromediator, iNOS terdapat pada jaringan dan berespons terhadap rangsangan mikroba serta cytokine proinflamasi interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , dan interleukin (IL)-1.⁸ Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) terdapat pada sel endotel pembuluh darah dan berperan dalam relaksasi otot polos, mempertahankan tekanan darah, dan mencegah perlekatan leukosit serta trombosit ke dinding pembuluh darah. Beberapa penyakit disfungsi vaskular seperti infark cerebral, hipertensi, diabetes melitus, dan kelainan neurodegeneratif dihubungkan dengan produksi NO yang berlebih.⁸ Pada kulit saat kondisi normal, NO berada dalam konsentrasi yang rendah dan berperan sebagai mediator sinyal antar sel. Keratinosit pada epidermis mengekspresikan nNOS, fibroblast pada dermis mengekspresikan eNOS dan dalam kondisi tertentu semua sel kulit (keratinosit, melanosit, dendritik) mampu mengekspresikan iNOS. Inducible NOS juga dapat terbentuk langsung saat makrofag teraktivasi dan berfungsi sebagai komponen sistem imun bawaan.^{8,9}

Pada psoriasis terjadi interaksi seluler yang kompleks antara keratinosit epidermal, leukosit mononuklear, neutrofil, sel-sel dendritik, dan sel T yang teraktivasi oleh faktor-faktor pertumbuhan, chemokine, dan cytokine. Mekanisme imunologi dan inflamasi berperan dalam

etiopatogenesis psoriasis, di mana NO berperan dalam dua mekanisme tersebut. Pada mekanisme imunologi, peningkatan serum NO pada penderita psoriasis disebabkan oleh tingginya produksi *cytokine* IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-1, dan IL-6 yang menstimulasi aktivitas iNOS. Pada mekanisme inflamasi, terjadi peningkatan ekspresi iNOS pada psoriasis vulgaris.¹⁰ *Nitric oxide* menstimulasi sel epitel untuk mengeluarkan *chemokine* dan faktor-faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang penting untuk proliferasi keratinosit dan angiogenesis. Faktor pertumbuhan ini berperan dalam meningkatkan vaskularisasi lesi untuk merangsang hiperplasia epidermis, vasodilatasi, permeabilitas vaskular, dan infiltrasi leukosit pada kulit.^{10,11} Ghokale, dkk. menjelaskan bahwa kadar NO ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan psoriasis aktif dibandingkan pada individu normal.³ Beberapa penelitian melaporkan hal yang sama yaitu terjadi peningkatan serum NO pada kelompok penderita psoriasis vulgaris yang aktif dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{9,10,11} Pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan secara statistik, di mana serum NO pada kelompok penderita psoriasis lebih tinggi yaitu 47,67 $\mu\text{mol/l}$; dibandingkan pada kelompok kontrol yang sebesar 36,36 $\mu\text{mol/l}$. Hal tersebut disebabkan karena NO berperan penting dalam proses inflamasi pada psoriasis terutama saat kondisi lesi yang aktif.¹²

Lesi aktif pada psoriasis dapat diukur dengan penilaian skor PASI. Skor PASI merupakan alat ukur yang terbaik untuk menilai tingkat keparahan pada psoriasis vulgaris.¹³ Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan kadar serum NO yang meningkat pada kelompok penderita psoriasis vulgaris aktif dengan skor PASI sedang dan berat.^{3,9,11} Berbeda dengan penelitian Tekin, dkk. yang melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan serum NO dan skor PASI penderita.¹⁴ Pada penelitian ini juga tidak didapatkan tingkat perbedaan yang signifikan antara kadar serum NO dan skor PASI penderita. Pada kelompok penderita yang memiliki skor PASI tinggi didapatkan kadar NO yang lebih rendah yaitu 44,16 $\mu\text{mol/l}$ dari kelompok skor PASI ringan (47,25 $\mu\text{mol/l}$) dan sedang (51,12 $\mu\text{mol/l}$). Hal ini dapat disebabkan karena produksi NO dipengaruhi oleh berbagai kondisi lain seperti hipertensi dan diabetes melitus. Subjek pada kelompok dengan skor PASI sedang pada penelitian ini memiliki beberapa penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes melitus sehingga dapat memengaruhi kadar NO dan tidak berhubungan dengan skor PASI penderita. Kadar serum NO juga dapat menunjukkan adanya peradangan sistemik serta berhubungan dengan perkembangan penyakit psoriasis yang dapat dideteksi pada pemeriksaan laboratorium, namun konsentrasi serum NO bukan merupakan penanda keparahan psoriasis.^{10,15}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa rata-rata tingkat serum NO meningkat seiring durasi penyakit.^{3,16} Proses inflamasi kronis pada penderita psoriasis akan menyebabkan kenaikan kadar NO serum darah maupun pada bagian lesi aktif.^{4,11} Hal ini terjadi karena banyak *cytokine* dan mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel inflamasi, termasuk makrofag dan limfosit T sehingga NO dapat dideteksi pada kadar yang tinggi dengan adanya *cytokine* dan mediator inflamasi tersebut. Laju sekresi mediator tersebut tergantung pada durasi sakit, tingkat keparahan, dan berbagai faktor pencetus (trauma, infeksi, hormonal, stres, obat-obatan).¹⁵ Penelitian Killinc menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum NO dan durasi penyakit penderita. Faktor endogen maupun eksogen pada penderita selama durasi sakit dapat menghasilkan tingkat keparahan dan kadar serum NO yang berbeda-beda.⁵ Hasil penelitian ini meskipun pada kelompok durasi lebih dari 10 tahun didapatkan kadar serum NO 48,79 $\mu\text{mol/l}$ namun secara statistik tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena meskipun telah dilakukan perlakuan yang sama pada subjek penelitian sebelum dilakukan pengukuran serum NO, namun faktor-faktor pencetus seperti stress, penyakit komorbid, obat-obatan yang dikonsumsi pada pasien dapat memengaruhi hasil serum NO.³

KESIMPULAN

Terdapat tingkat perbedaan yang signifikan antara nilai serum NO pada kelompok penderita psoriasis dan kelompok kontrol, di mana serum NO pada kelompok penderita psoriasis lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Nilai rata-rata serum NO tidak berhubungan dengan tingkat keparahan dan durasi penyakit psoriasis. Kadar NO dapat terdeteksi melalui pemeriksaan laboratorium terutama saat terjadi proses inflamasi seperti pada psoriasis dengan lesi aktif, namun tidak dapat dijadikan acuan derajat keparahan dan durasi penyakit, karena terbentuknya NO juga dapat dipengaruhi berbagai kondisi lain.

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge that this study was not funded by any organization. There was no conflict of interest in this study.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Kartz SI, Glichre BA, Paller AS, Leffil DJ, Wolff K, editor. Fitzpatrick's In General Medicine. 8th ed. Vol 1. Amerika Serikat: Mc Graw Hill; 2012. pp.197-231.
2. El-Rahman SHA, El-Refaei AM. Measurement of Serum Nitric Oxide in Different Types of Psoriasis. *Med J Cairo Univ.* 2014;82(1):559-65.
3. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:175-8.
4. Akturk AS, Ozdogan HK, Bayramgurur D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J EADV* 2012;26(7):833- 7.
5. Kilinc KI, Girgin SG, Ertam I, Alper S, Ozturk G, Yildirim S. Broad-band ultraviolet B phototherapy is associated with elevated serum thiobarbituric acid reactive substance and nitrite-nitrate levels in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1226-31.
6. Uttjek M, Dufaker M, Nygren L, Stenberg B. Psoriasis care consumption and expectations from a gender perspective in a psoriasis population in northern Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(6):503–8.
7. Wirawan EP, Dharmawan N. Profil pasien psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2012-Desember 2016. 2017.Unpublished.
8. Bruch-Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, KolbBachofen V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J Exp Med.* 1996;184:2007–12.
9. Zalewska A, Wyczolkowska J, Narbutt J. Nitric oxide levels in plasma and fibroblast cultures of psoriasis vulgaris patients. *J Dermatol Sci.* 2007;48:237-40.
10. Mahmoud A, Elmaged RA, Fahmy H, Nada H. Estimation of nitric oxide level in psoriatic patients and its correlation with disease severity. *Egypt J of Dermatol Venerol.* 2013;33(2):71-5.
11. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimnocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1997;133:1606–7.
12. Zalewska A, Bruch-Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, Kolb Bachofen V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J Exp Med.* 1996;184:2007–12.
13. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210:194–9.
14. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm.* 2006;16043:1-5.
15. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowski P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:3-8.
16. Spuls PI, Lecluse L, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How Good Are Clinical Severity and Outcome Measures for Psoriasis?: Quantitative Evaluation in a Systematic Review. *J Invest Dermatol.* 2010;130:933-43.

Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Pneumonia in RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tutwuri Handayani, Retno Asih Setyoningrum

Departement of Child Health, Faculty of Medicine

Universitas Airlangga/Dr. Soetomo Hospital Surabaya-Indonesia

Abstract

Background: Pneumonia is one of the leading causes of under-five morbidity and mortality. We carried out a comprehensive study to identify risk factors contributing to both mortality and morbidity rate in children less than 5 years of age that were hospitalized with pneumonia. **Objective:** To evaluate mortality risk factors in children with pneumonia in RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Methods:** This is an analytic observational study using secondary data that was taken from medical record of hospitalized children with pneumonia between 2015-2018. Data was analysed using Chi-square test or Fisher's exact test and logistic regression ($p < 0.05$). **Results:** A total of 817 children with pneumonia were enrolled in this study. In children aged 2–59 months, the risk factors significantly associated with death included age, low birth weight, prematurity, breastfeeding status, pleural effusion, atelectasis, and comorbidity. Logistic regression revealed status of breastfeeding, pleural effusion, and comorbidities, influenced the mortality outcome of pneumonia. **Conclusion:** Nonexclusive breastfeeding, pleural effusion and comorbidities are the independent predictors of mortality in children with pneumonia. Thus, early identification and prompt management of these simple, clinically recognizable predictors of death may help reduce mortality rate in such population.

Keywords: risk factors, mortality, children, pneumonia

Background

Pneumonia represents an important burden of morbidity, mortality, and health system cost. It causes almost one in five deaths among children younger than 5 years old worldwide, more than 1.6 million children each year.¹ In low- and middle-income countries, the burden is higher. In Indonesia, most patients suffering from pneumonia were 1-4 years old and come from the low socioeconomic group.²

Risk factors for pneumonia and severe disease include poor nutrition including micronutrient deficiency, lack of breastfeeding, exposure to indoor air pollution or passive smoke exposure, HIV infection, premature birth, overcrowding and poor living circumstances.³

This research was carried out to do a comprehensive study of the risk factors for morbidity and mortality in children under 5 years with pneumonia hospitalized in RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Materials and Methods

This was a retrospective study conducted at pediatric ward of RSUD Dr. Soetomo. Data was taken from medical record and the subjects

enrolled were children aged 2-59 months old hospitalized with pneumonia between January 2015 and December 2018. Incomplete data of medical records were excluded.

Pneumonia was defined using WHO criteria, i.e. fast breathing of at least 50 breaths per minute in a child aged 2-11 months; and at least 40 breaths per minute in a child aged 1-5 years, and also chest indrawing. According to WHO criteria, severe pneumonia was defined as cough or difficulty breathing with oxygen saturation of 90% or less; or severe respiratory distress; or the presence of one of the danger signs (inability to drink, reduced level of consciousness, convulsions). Children with wasting or severe wasting (weight-for-height Z score <-2 of the median of the WHO anthropometry), undernutrition, severe undernutrition (weight-for-age Z score of the median of the WHO anthropometry), or nutritional edema were considered as malnutrition.

Characteristics that were recorded and analysed during this study included demographic information (age, sex, history of birth weight, history of preterm birth, history of exclusive breastfeeding, immunization status, cigarette-smoke exposure, economic status, maternal education, maternal age, household crowding), clinical presentations (age-specific fast breathing, chest indrawing, etc.), clinical diagnosis, complications of disease, and outcome (dead or discharged). Weight and height were recorded to determine nutritional status of the patient. Comorbidities as risk factors were evaluated from clinical, laboratory, and radiology data.

Statistical test was performed using SPSS version 24.0. Contingency analysis used Chi-square test or Fisher's exact test and logistic regression. Prevalence ratio (PR) was presented using 95% confidence interval (95% CI) and two-sided test ($p < 0.05$). Study protocol was approved by Ethical Committee of Faculty of Medicine Universitas Airlangga – Dr. Soetomo Hospital (ethical clearance number 1819/KEPK/II/2020).

Results

A total of 817 children with pneumonia were enrolled in this study. 273 patients were excluded and 544 patients met the inclusion criteria. Characteristics of the subjects were shown in **Table 1**. Patients were mostly male (57%). Patients' age ranged from 2-59 months old, with 52% were 2-11 months old. Patients with history of low birth weight were 18% and 14.3% of the patients had history of preterm birth. There were 50.6% patients that had history of exclusive breastfeeding and only 21.9% patients had complete immunization history. There were 47.6% patients with malnutrition, 56.1% patients with history of cigarette smoke exposure, and 8.3% patients with low economic status. Mother with low education status were found in 13.6% patients, and 8.6% mothers were under 19 years old. There were 72.1% patients that lived at home with 7 or more family members. Regarding the severity of the disease, 30.1% patients suffered from severe pneumonia, 4.4% patients with pleural effusion, and 3.1% patients with atelectasis. Comorbidities were found in 50.7% patients.

Table 1. Characteristics of pneumonia patients at pediatric ward of RSUD Dr. Soetomo January 2015-December 2018.

Characteristics	Patients (n)	(%)
Sex		
Male	310	57.0
Female	234	43.0
Age		
2-11 months	283	52.0
12-59 months	261	48.0
History of birth weight		
Low birth weight	98	18.0
Normal birth weight	446	82.0
History of preterm birth		
Premature	78	14.3
Aterm	466	85.7
History of exclusive breastfeeding		
Exclusive breastfeeding	275	50.6
Nonexclusive breastfeeding	269	49.4

Immunization status		
Complete according to age	119	21.9
Incomplete	425	78.1
Nutritional status		
Malnutrition	259	47.6
Well-nourished	285	52.4
Cigarette smoke exposure		
Yes	305	56.1
No	239	43.9
Economic status		
Low economic status	45	8.3
High economic status	499	91.7
Maternal education		
Low maternal education	74	13.6
High maternal education	470	86.4
Household crowding		
<7 people	152	27.9
≥7 people	392	72.1
Maternal age		
<19 years	47	8.6
≥19 years	497	91.4
Severity of pneumonia		
Very severe	164	30.1
Severe	380	69.9
Pleural effusion		
Yes	24	4.4
No	520	95.6
Atelectasis		
Yes	17	3.1
No	527	96.9
Comorbidities		
No comorbidity	268	49.3
1 comorbidity	147	27.0
2 comorbidities	74	13.6
3 comorbidities	35	6.4
>3 comorbidities	20	3.7
Outcome		
Dead	36	6.6
Discharged	508	93.4

Several risk factors were studied whether they contribute to the mortality outcome of pneumonia. Bivariate analysis showed that younger children aged 2-11 months old (PR 2.096; 95%CI 1.052-4.174; $p=0.046$), history of low birth weight (PR 2.572; 95%CI 1.351-4.898; $p=0.007$), history of preterm birth (PR 2.629; 95%CI 1.349-5.124; $p=0.009$), nonexclusive breastfeeding (PR 0.489 95%CI 0.25-0.958; $p=0.049$), complication of pleural effusion (PR 3.495; 95%CI 1.492-8.187; $p=0.016$), and number of comorbidities were risk factors for mortality outcome in children with pneumonia (**Table 2**).

Table 2. Bivariate analysis of mortality risk factors of pneumonia patients at pediatric ward of RSUD Dr. Soetomo January 2015-December 2018.

Characteristics	Dead	Discharged	PR	95% CI	p
Age					
2-11months	25(8.8%)	258(91.2%)	2.096	1.052-4.174	0.046
12-59 months	11(4.2%)	250(95.8%)			
History of birth weight					
Low birth weight	13(13.3%)	85(86.7%)	2.572	1.351-4.898	0.007
Normal birth weight	23(5.2%)	423(94.8%)			
History of preterm birth					
Premature	11(14.1%)	67(85.9%)	2.629	1.349-5.124	0.009
Aterm	25(5.4%)	441(94.6%)			
History of breastfeeding					
Exclusive breastfeeding	12(4.4%)	263(95.6%)	0.489	0.250-0.958	0.049
Nonexclusive breastfeeding	24(8.9%)	245(91.1%)			
Pleural effusion					
Yes	5(20.8%)	19(79.2%)	3.495	1.492-8.187	0.016*
No	31(6.0%)	489(94.0%)			
Comorbidities					
No comorbidity	3(1.1%)	265(98.9%)	NA	NA	<0.001*
1 comorbidity	6(4.1%)	141(95.9%)			
2 comorbidities	13(17.6%)	61(82.4%)			
3 comorbidities	9(25.7%)	26(74.3%)			
>3 comorbidities	5(25%)	15(75.0%)			

PR= prevalence ratio; CI= confidence interval; NA= not applicable

*Fisher's exact test

We continued to perform multivariate analysis using logistic regression. The result showed that nonexclusive breastfeeding (PR 2.318; 95%CI 1.066-5.036; $p=0.034$), complication of pleural effusion (PR 9.241; 95%CI 2.329-36.658; $p=0.002$), and numbers of comorbidities were found significant as mortality risk factors (**Table 3**).

Table 3. Multivariate analysis of mortality risk factors of pneumonia patients at pediatric ward of RSUD Dr. Soetomo January 2015-December 2018.

Risk factors	PR	95% CI	p-value
Nonexclusive breastfeeding	2.318	1.066-5.036	0.034
Pleural effusion	9.241	2.329-36.658	0.002
Number of comorbidities			
1 comorbidity	4.272	1.017-17.946	0.047
2 comorbidities	25.510	6.628-98.187	<0.001
3 comorbidities	3.694	8.188-147.009	<0.001
>3 comorbidities	36.112	7.065-184.591	<0.001
Constant	0.003		<0.001

PR= prevalence ratio; CI= confidence interval

Discussion

Younger age group of the children affects mortality outcome of pneumonia. A study by Kisworini, et al. (2010) found that mortality outcome was higher in children under 1 year old.⁴ A case series in Philippine also indicated that the younger the children, the higher risk of mortality.⁵ This was similar to our findings where mortality was found higher in children aged 2-11 months than the older age group. Immune system in younger age group was not fully developed and this age group had lower IgG level than the older group age.⁶

In this study, history of exclusive breastfeeding also affects the mortality outcome in children with pneumonia. Meta-analysis showed that exclusive breastfeeding could reduce the risk of morbidity and mortality in children with pneumonia. Adequate breastfeeding, especially in the first 6 months of life, was very important to prevent severe pneumonia in infant and children due to immunobiological component and its anti-inflammation, immunomodulation, and antimicrobial mechanism.^{7,8}

Numbers of comorbidities also associated with mortality in children with pneumonia. Study by Caggiano et al. (2017) showed that comorbidities significantly increased the severity of pneumonia, including the increase of oxygen demand, complications, and number of death.⁹ The same result was found in a study in Kenya, that comorbidities was also risk factor of mortality in children with pneumonia.¹⁰ Retrospective study by Macpherson et al. (2019) also found that HIV, neurological disorder, and severe malnutrition as comorbidities were significantly related to mortality in children with pneumonia.¹¹ Children with HIV infection had up to 40 times higher risk of suffer from severe pneumonia.¹²

Conclusion

Younger age group, nonexclusive breastfeeding, and complication of pleural effusion were found significantly associated with mortality outcome in children aged 2 months to 5 years with pneumonia. Thus, in clinical settings, they can be used to predict outcome of the patients, therefore appropriate management can be delivered timely.

Conflicts of interest

There were no reported potential conflicts of interest in this study.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bardach AE, Rey-Ares L, Cahua MC, Ciapponi A, Cafferata ML, Cormick G, et al. 'Burden of Culture-Confirmed Pediatric Pneumococcal Pneumonia in Latin America and the Caribbean : A Systematic Review and Meta-Analysis', *Value in Health Regional Issues*. Elsevier Inc. 2017; 14: 41–52. doi: 10.1016/j.vhri.2017.04.004.
2. Kemenkes (2013) 'Riset Kesehatan Dasar 2013'.
3. Zar H J, Madhi SA, Aston SJ and Gordon SB.. 'Pneumonia in low and middle income countries : progress and challenges'. *Thorax* 2013. 68(11):1052–1056. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204247.
4. Kisworini P, Setyati A and Sutaryo. Mortality predictors of pneumonia in children. *Paediatr Indones* 2010. 50(3): 149-153.
5. Dembele BPP, Kamigaki T, Daput C, Tamaki R, Saito M, Saito M, et al. Aetiology and risks factors associated with the fatal outcomes of childhood pneumonia among hospitalised children in the Philippines from 2008 to 2016: a case series study. *BMJ Open* 2019. 9(3):e026895.
6. Ramachandran P, Nedunchelian K, Vengatesan A, and Suresh S. Risk Factors for Mortality in Community –Acquired Pneumonia Among Children Aged 1-59 Months Admitted in a Referral Hospital. *Indian Pediatr* 2012. 49(11): 889-95.
7. Bokade CM, Madhura AD, Bagul AS and Thakre SB. Predictors of mortality in children due to severe and very severe pneumonia. *Niger J Med* 2015. 56(4): 287–91.
8. Lamberti LM, Zakarija-Grković I dan Fischer-Walker CL. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2013. 13(3):S18.
9. Caggiano S, Ullmann N, De Vitis E, Trivelli M, mariani C, Podagrosi M, et al. Factors that negatively affect the prognosis of pediatric community-acquired pneumonia in district hospital in Tanzania. *Int J Mol Sci* 2017. 18(3): 623.
10. Ayieko P, Okiro EA, Edwards T, Nyamai R and English M. Variations in mortality in children admitted with pneumonia to Kenyan Hospitals. *PLoS One* 2012. 7(11): e47622.
11. Macpherson L, Ogero M, Akech S, Aluvaala J, Gathara D, Irimu G, et al. Risk factors for death among children aged 5–14 years hospitalised with pneumonia: a retrospective cohort study in Kenya. *BMJ Global Health* 2019.4:e001715.
12. Rao M, Kumar R and Deepti B. The clinical profile of severe pneumonia and study if the role of risk factors associated with severe pneumonia in children aged between 6 months to 5 years. *Sch J App Med Sci* 2017. 5(8D):3238-247.

Laporan Kasus *Pyoderma Gangrenosum* Disertai Kandidiasis Kutis Pada Wanita dengan Sindrom Metabolik

Ambar Aliwardani, Fiska Rosita, Putti Fatiharani, Endra Yustin Ellistasari

Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr.Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: *Pyoderma gangrenosum* (PG) adalah suatu penyakit inflamasi yang jarang terjadi, ditandai dengan infiltrasi steril yang didominasi neutrofil pada kulit maupun organ tubuh lain. PG umumnya dijumpai pada wanita usia 40-60 tahun. Sindrom metabolik dilaporkan memiliki hubungan potensial dalam mencetuskan *pyoderma gangrenosum*.

Kasus: Seorang wanita berusia 45 tahun datang ke RSUD Dr. Moewardi dengan luka di dada dan kaki diawali *blister* kemerahan berisi cairan yang pecah menjadi luka yang terasa nyeri. Riwayat trauma, keluhan saluran pencernaan dan nyeri sendi disangkal. Pemeriksaan dermatologi regio trunkus anterior et ekstremitas inferior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel di atasnya, tepi *irregular* sebagian tertutup krusta hemoragi dan jaringan nekrotik. Hasil tes *pathergy* negatif. Regio aksilaris *dextra et sinistra, inframammae et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis dan lesi satelit, pada pemeriksaan KOH 10% tampak pseudohifa dan *cell budding*. Pasien memiliki kondisi sindrom metabolik. Diagnosis PG memenuhi 2 kriteria mayor dan 2 minor. Tata laksana pada pasien menggunakan *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, analgesik, antibiotik, *antifungal* topikal, dan *debridement* serta *reconstructive breast surgery* setelah respons terapi *steroid* terlihat. Pasien pulang dalam keadaan perbaikan.

Diskusi: Sindrom metabolik dianggap sebagai faktor pencetus PG melalui proses inflamasi kronis sistemik. Pentingnya tata laksana pada faktor pencetus bertujuan untuk menghindari PG berulang.

Kata kunci: *pyoderma gangrenosum*, diabetes melitus, obesitas, sindrom metabolik

ABSTRACT

Introduction: *Pyoderma gangrenosum* (PG) is a rare inflammatory disease characterized by sterile, predominantly neutrophilic infiltration of the skin and other organs. PG is found particularly in women aged between 40-60 years. Metabolic syndrome is reported to have a potential role to induce PG.

Case: A 45-year-old woman came to Dr. Moewardi Hospital with chief complaint of ulcer in the chest and legs that was preceded by reddish fluid filled bump which then broke into painful wound. History of trauma, gastrointestinal, and joint pain was denied. Dermatological examination of anterior trunk region and inferior extremity showed erythematous patches with multiple ulcers with irregular border covered with hemorrhagic crusts and necrotic tissue. *Pathergy* test was negative. In the right and left axillary, *inframammary* and inguinal, there were hyperpigmented patches with scales and satellite lesions, KOH 10% examination obtained pseudohyphae and *cell budding*. The patient also has metabolic syndrome. Diagnosis of PG was made based on the presence of 2 major and 2 minor criteria. Patient was given intravenous *methylprednisolone* 93.75 mg/24 hours, analgesic, antibiotic, topical antifungal, *debridement* and *reconstructive breast*

surgery after response to steroid therapy was seen. The patient was discharged from hospital with improvement.

Discussion: Metabolic syndrome is considered to be a risk factor contributing to the development of systemic chronic inflammatory processes and has been described as one of the precipitating factors for PG and skin candidiasis. Management of metabolic syndrome as the known risk factor aims to minimize the recurrence of PG in the future.

Keywords: pyoderma gangrenosum, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome

PENDAHULUAN

Pyoderma gangrenosum (PG) adalah penyakit inflamasi yang jarang terjadi, dan ditandai dengan infiltrasi steril yang didominasi neutrofil pada kulit maupun organ tubuh lain seperti usus dan paru-paru.¹ Insidensi PG di dunia dilaporkan sebesar 0,3-1/100.000 penduduk, lebih sering terjadi pada wanita dan dapat mengenai semua usia, namun dilaporkan paling sering terjadi pada rentang usia 40-60 tahun.^{2,3}

Beberapa studi melaporkan lebih dari 70% kasus PG berhubungan dengan komorbiditas yang dimiliki oleh penderita seperti penyakit radang usus kronis, gangguan hematologi, keganasan, dan *rheumatoid arthritis*.^{4,5} Jockenhofer dkk. (2016) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara PG dan sindrom metabolik sebagai faktor risikonya, di mana PG diduga berkembang melalui jalur mekanisme inflamasi sistemik.⁶ Sindrom metabolik merupakan sekumpulan faktor risiko berupa kelainan metabolik yang bertanggung jawab pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, yang terdiri dari obesitas sentral, hipertrigliseridemia, resistansi insulin, dan hipertensi.⁷ Sejah ini, belum terdapat laporan spesifik mengenai insidensi PG yang disebabkan sindrom metabolik. Sebuah studi yang dilakukan pada 49 orang penderita PG menemukan bahwa 28,6% penderita PG juga memiliki diabetes melitus dan 32,6% memenuhi kriteria obesitas.⁵ Diabetes melitus sebagai bagian dari sindrom metabolik dapat juga menjadi faktor risiko timbulnya penyakit kulit lain seperti kandidiasis kutis.⁸

Penegakan diagnosis PG berdasarkan kriteria spesifik telah ditetapkan untuk mendukung ke arah diagnosis yang tepat, namun kondisi lain terutama infeksi, penyakit pembuluh darah, dan keganasan harus disingkirkan terlebih dahulu. Temuan histopatologi tidak dapat dijadikan sebagai dasar dan hanya dapat digunakan untuk mendukung penegakan diagnosis serta menyingkirkan diagnosis banding. Tata laksana utama dalam kasus PG menggunakan terapi immunosupresif sistemik disertai pengobatan topikal yang sesuai serta mempertimbangkan tindakan pembedahan berdasarkan kondisi klinis pasien.^{1,9}

KASUS

Seorang wanita usia 45 tahun, pekerjaan sebagai ibu rumah tangga, datang ke IGD RSUD Dr. Moewardi dengan keluhan utama terdapat luka di dada kiri. Pada autoanamnesis dilaporkan keluhan berupa munculnya luka di bagian dada kiri 1 bulan yang lalu, yang diawali *blister* kemerahan berisi cairan yang terasa nyeri. *Blister* kemudian pecah dan menyatu menjadi luka. Pasien membeli obat minum dan oles namun tidak terjadi perbaikan. Tiga minggu sebelum berobat ke rumah sakit, muncul kembali *blister* di kedua kaki yang kemudian pecah menyerupai luka di dada. Pasien kemudian menjalani rawat inap di RS swasta selama 3 hari, keluhan nyeri dirasakan berkurang dan luka di kaki mengering, akan tetapi luka di bagian dada belum membaik. Pasien diizinkan pulang dan mendapatkan salep *aciclovir* serta obat minum. Sehari sebelum berobat ke RSUD Dr. Moewardi, pasien mengeluh luka semakin meluas dan terus-menerus terasa nyeri. Keluhan demam, nyeri sendi, sesak napas, batuk, rasa kelelahan, kulit sering memar, diare maupun sembelit disangkal. Riwayat konsumsi obat-obatan, trauma, gigitan serangga, maupun trauma lain disangkal. Riwayat penyakit terdahulu seperti hipertensi, jantung, diabetes melitus, asma, artritis, cacar air, alergi obat dan makanan, serta sakit serupa disangkal. Riwayat keluarga yang mempunyai keluhan yang sama dengan pasien juga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, skala nyeri 4, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 150/90 mmHg, nadi 125/menit, respirasi 21x/menit, suhu 36°C, berat badan 85 kg, tinggi badan 155 cm, indeks massa tubuh 35,4 (kategori obesitas 2). Pemeriksaan dermatologi regio trunkus anterior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel di atasnya dengan ukuran terbesar 20x15x0,1 cm tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, *pus* (+), *slough* (+), darah (+), jaringan nekrotik (+), jaringan granulasi (-). Regio ekstremitas inferior *dextra et sinistra* tampak ulkus multipel ukuran terbesar 3x2x0,1 cm dasar eritem tepi *irregular*, *pus* (-), *slough* (+), krusta (+), jaringan nekrotik (+), jaringan granulasi (-). Pada pemeriksaan ditemukan pula pada regio aksilaris *dextra et sinistra, inframamae et flank et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (+). Hasil pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri (-) (**Gambar 1**).



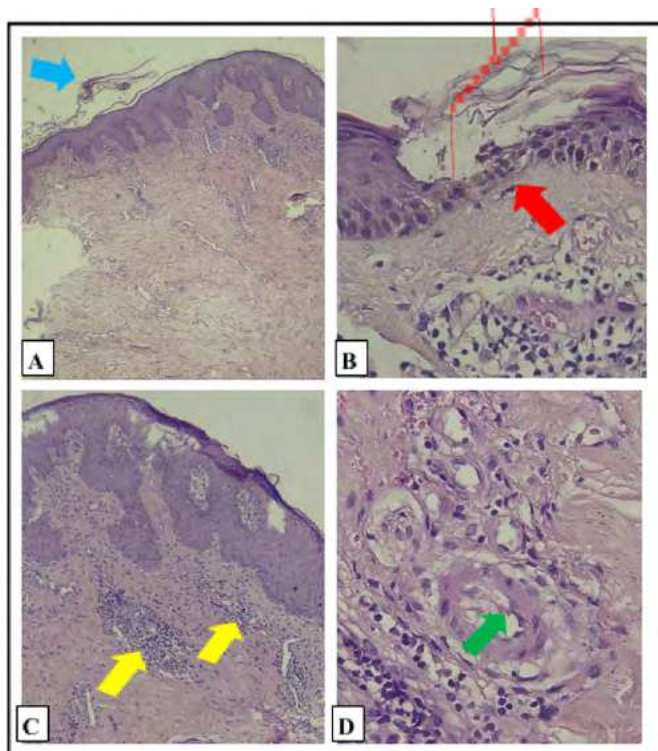
Gambar 1. A, B, D, E, G. Regio trunkus anterior et extremitas inferior tampak patch eritem dengan ulkus multipel di atasnya ukuran terbesar 20x15x0,1 cm tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, pus (+), slough (+), darah (+), jaringan nekrotik (+) (panah biru), jaringan granulasi (-). A, B, F. Regio flank et aksilaris, *inframamae* et *inguinal dextra et sinistra* tampak patch hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (panah kuning). H. Pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri (-) (panah merah).

Diagnosis banding pasien adalah *pyoderma gangrenosum* dengan kandidiasis kutis, *necrotizing fasciitis* dengan kandidiasis kutis, dan *herpes zoster* dengan kandidiasis kutis. Pada pasien dilakukan pemeriksaan penunjang Gram, *potassium hydroxide* (KOH) 10%, kultur pus, laboratorium darah, dan pemeriksaan histopatologi.

Pemeriksaan Gram dari lesi ulkus pada regio trunkus anterior menjumpai sel *polymorphonuclear* (PMN) 50-100/lapangan pandang besar (lpb), *coccus* Gram positif 50-100/lpb dan gram negatif 10-20/lpb. Hasil pemeriksaan kultur bakteri dari pus didapatkan *Staphylococcus aureus* ss *aureus* yang sensitif terhadap *amoxicillin/clavulanic acid*, *ceftriaxone*, *ampicillin/sulbactam*, dan *erythromycin*, dengan antibiotik yang direkomendasikan adalah *ampicillin/sulbactam*. Pada pemeriksaan KOH di regio aksilaris, *inframammae* dan inguinal, didapatkan adanya gambaran *pseudohyphae* dan *cell budding*.

Pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan hasil hemoglobin yang normal 12,8 g/dl (nilai rujukan 12,0-15,6 g/dl), leukositosis 15,7 ribu/ μ l (nilai rujukan 4,5-11,0 ribu/ μ l), trombositosis 482 ribu/dl (150-450ribu/dl), hitung jenis eosinofil dalam batas normal 1,00% (nilai rujukan 0,00-4,00%), neutrofilia 82,80% (nilai rujukan 55,00-80,00%), limfositosis 11,10% (nilai rujukan 0,00-7,00%), hipoalbuminemia 2,6 g/dl (nilai rujukan 3,5-5,2 g/dl), ureum, kreatinin, dan SGOT dalam batas normal, SGPT meningkat 93 U/l (nilai rujukan <31 U/l), gula darah sewaktu dalam batas normal 113 mg/dl (nilai rujukan 60-140 mg/dl), gula darah puasa dalam batas normal 81 mg/dl (nilai rujukan 70-110 mg/dl), glukosa 2 jam *postprandial* meningkat 193 mg/dl (nilai rujukan 80-140 mg/dl) dan HbA1C meningkat 7,5% (nilai rujukan 4,8-5,9%). Kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL) dalam batas normal, sedangkan trigliserida mengalami peningkatan 158 mg/dl (nilai rujukan <150 mg/dl). Pemeriksaan serologis HbSAg nonreaktif.

Pemeriksaan histopatologi diambil melalui biopsi jaringan pada dada dan lengan kiri dengan pengecatan *hematoxylin* dan *eosin* (HE) serta *periodic acid-Schiff* (PAS). Gambaran histologis dengan pengecatan HE pada lapisan epidermis tampak abses subkorneal dan daerah erosi, dermis menunjukkan adanya gambaran vaskulitis limfositik, infiltrat perivaskular, ekstrasvasasi eritrosit dan fibrin. Tidak terdapat adanya tanda-tanda keganasan. Kesimpulan pemeriksaan histopatologi sesuai untuk *pyoderma gangrenosum* (**Gambar 2**). Hasil pengecatan PAS tidak didapatkan adanya *pseudohyphae* maupun *cell budding*.



Gambar 2. A-B. Gambaran histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). Pada epidermis terdapat abses subkorneal (panah biru) dan daerah erosi (tanda merah) (HE 10x,100x). **C-D.** Pada lapisan dermis tampak adanya gambaran vaskulitis limfositik dan infiltrat perivaskular (panah kuning), ekstrasvasasi eritrosit dan fibrin (panah hijau) (HE 40x,100x).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis *pyoderma gangrenosum* disertai kandidiasis kutis. Pasien juga dikonsultasikan ke bagian penyakit dalam subendokrin dan didiagnosis dengan diabetes melitus tipe 2, kemudian dikonsultasikan ke bagian jantung terkait penyakit hipertensinya, hasil pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dalam batas normal dan hanya dilakukan observasi tekanan darah. Tata laksana dari bagian kulit dan kelamin pada pasien berupa *intravenous fluid drops* (IVFD) *ringer lactate* 20 tetes per menit, diet diabetes melitus 1.500 kkal, injeksi *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, injeksi *ampicillin/sulbactam* intravena 1 g/8 jam, injeksi *ketorolac* intravena 30 mg/12 jam, medikasi luka dengan kompres NaCl 0,9% selama 10-15 menit dilanjutkan dengan mengoleskan salep *gentamicin* dan ditutup dengan kasa lembab kering, medikasi/24 jam, krim *ketoconazole* 2% dioleskan 2 kali sehari setelah mandi pada daerah ketiak, bawah payudara, dan selangkangan. Pada perawatan hari ke-3, dilakukan rawat bersama dengan bagian bedah plastik dan direncanakan untuk dilakukan nekrotomi serta *breast reconstructive surgery* (Gambar 3). Pada perawatan hari ke-8, dilakukan *reconstructive breast surgery*. Pasien mengalami perbaikan luka berupa tidak ada lesi baru yang muncul, luka mulai mengering, dan lesi pada ketiak, bawah payudara serta selangkangan menipis. Dosis pemberian injeksi *methylprednisolone* intravena diturunkan pada hari ke-9 menjadi 62,5 mg/24 selama 3 hari, dilanjutkan pemberian secara oral 48 mg/24 jam (32-16-0) selama 3 hari, kemudian turun menjadi 32 mg/24 jam selama 7 hari. Pasien dipulangkan dalam kondisi perbaikan.



Gambar 3. A. *Postdebridement*, pada trunkus anterior *sinistra* tampak ulkus dengan dasar jaringan subkutis, darah (+), *slough* (+), jaringan granulasi (-). **B-C.** *Post-reconstructive breast surgery*, regio trunkus anterior *sinistra* tampak jahitan dan beberapa ulkus dengan dasar eritem, darah (+), *slough* (+), jaringan granulasi (-).

DISKUSI

Pyoderma gangrenosum (PG) merupakan penyakit inflamasi kulit yang ditandai dengan ulkus yang bersifat progresif dan cepat berkembang menjadi jaringan nekrotik disertai nyeri yang intens. Data mengenai prevalensi PG tidak diketahui secara pasti sampai saat ini, namun diperkirakan PG terjadi pada sekitar 3 orang per 1 juta penduduk di seluruh dunia setiap tahunnya. Penyakit ini dilaporkan dapat terjadi pada semua kelompok umur, terutama orang dewasa yang berusia 40-60 tahun dan dilaporkan lebih banyak terjadi pada wanita dibanding pria dengan rasio 3:1.^{1,2,3} Pasien pada kasus ini berjenis kelamin wanita dan berusia 45 tahun, sesuai dengan studi literatur yang melaporkan bahwa PG lebih banyak terjadi pada wanita di usia dewasa. Jenis kelamin wanita lebih banyak terkena PG diduga terkait pengaruh faktor hormonal dan genetik terhadap respons imun.⁵

Pyoderma gangrenosum diklasifikasikan menjadi empat sub tipe klinis, yaitu klasik (ulseratif), bulosa, pustular, dan vegetatif.^{1,4,9} Sub tipe ulseratif sering dimulai sebagai pustul atau furunkel nodular eritematosa yang meradang. Lesi secara progresif membesar membentuk ulserasi dalam waktu yang relatif cepat (hari sampai minggu) disertai peningkatan intensitas nyeri. Ulkus mengeluarkan eksudat purulen dan hemoragik. Eksudat purulen dapat berbau busuk karena adanya kolonisasi bakteri. Tepi ulkus berbatas tidak jelas dengan tepi yang meninggi menjadi berwarna *violaceous*/keunguan akibat proses inflamasi dan nekrosis. Kedalaman ulkus dapat mengenai tendon, fascia, maupun otot. Lesi *pyoderma gangrenosum* sub tipe ulseratif muncul pada kulit yang sehat dan dapat dipicu oleh adanya trauma (reaksi *pathergy*) seperti gigitan serangga atau di area pascaoperasi dengan predileksi terutama di kaki ataupun dapat terjadi di bagian tubuh yang lain.^{1,3,4} Berdasarkan hasil autoanamnesis pada pasien ini, terdapat luka pada kaki dan dada yang diawali dengan *blister* kemerahan berisi cairan yang berkembang cepat menjadi luka dalam waktu 1 minggu disertai rasa nyeri. Permukaan luka menjadi kehitaman dan semakin nyeri meskipun sudah mendapat perawatan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan status dermatologi regio trunkus anterior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, *pus* (+), *slough* (+), darah (+), jaringan nekrotik (+),

jaringan granulasi (-) dan pada regio ekstremitas inferior *dextra et sinistra* tampak ulkus multipel dengan batas *irregular* disertai krusta dan jaringan nekrotik. Perjalanan klinis dan lesi pada pasien kasus ini menyerupai PG subtype ulseratif, di mana ulkus diawali dengan adanya pustul eritematosus multipel yang terasa nyeri. Ulkus yang terbentuk disertai eksudat purulen dan hemoragi dengan jaringan nekrotik. Predileksi lesi terdapat di dada dan di kaki berjumlah multipel.^{1,5,9} Hasil pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri pasien negatif, yaitu tidak didapatkan lesi baru yang muncul setelah dilakukan provokasi suntikan larutan *saline*. Reaksi *pathergy* didefinisikan sebagai hipereaktivitas kulit sebagai respons terhadap trauma minimal dan ditemukan pada 25% penderita PG. Reaksi *pathergy* mengacu pada meluasnya lesi oleh trauma maupun pembedahan. Hal ini disebabkan oleh respons lokal yang dimediasi oleh sel efektor *host* pada jaringan kulit sebagai akibat dari trauma pada penderita dengan sistem imun yang reaktif.¹⁰

Etiologi dan patogenesis PG hingga saat ini masih kurang dipahami dan diketahui secara pasti. Berdasarkan adanya infiltrat limfositik pada perbatasan lesi aktif PG, diperkirakan bahwa aktivasi antigen limfositik terjadi melalui adanya pelepasan *cytokines* dan perekrutan neutrofil. Hal ini terjadi tidak hanya pada kulit, melainkan juga pada jaringan lain seperti paru-paru, usus, dan sendi. Infiltrasi neutrofil yang dominan pada lesi PG menyebabkan penyakit PG masuk dalam klasifikasi penyakit kulit neutrofilik. Literatur mencatat bahwa lebih dari 50% kasus PG terkait dengan komorbiditas berupa penyakit sistemik yang dimiliki oleh penderita.^{1,5} Penyakit radang usus kronis (kolitis ulseratif, penyakit Crohn's), gangguan hematologi (trombositopenia esensial, polisitemia vera, limfoma non-Hodgkin, leukemia mieloid kronis), gammopati monoklonal, keganasan, serta penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* dan artritis psoriatik dilaporkan berkaitan dengan kasus PG.^{1,5,10}

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa sindrom metabolik berhubungan dengan terjadinya PG.^{2,6} Sindrom metabolik adalah kumpulan faktor risiko metabolik yang terdiri dari obesitas sentral, hipertrigliseridemia, resistansi insulin, dan hipertensi. Seseorang dikatakan menderita sindrom metabolik apabila mengalami obesitas sentral (lingkar perut >90 cm untuk pria Asia dan lingkar perut >80 cm untuk wanita Asia) ditambah setidaknya 2 dari 4 faktor berikut, yaitu hipertrigliseridemia (kadar trigliserida >150 mg/dl) atau sedang dalam pengobatan untuk hipertrigliseridemia, penurunan kadar HDL (HDL <40 mg/dl pada pria dan <50 mg/dl pada wanita), tekanan darah tinggi (sistolik >130 mmHg atau diastolik >85 mmHg) atau sedang dalam pengobatan dengan obat antihipertensi, gula darah tinggi yang ditandai dengan kadar gula darah puasa (GDP) >100 mg/dl atau sudah terdiagnosis diabetes tipe 2.⁷ Jockenhofer dkk. (2016) dalam studinya mengenai keterkaitan PG dengan sindrom metabolik melaporkan terdapat 64,9% kasus obesitas, 57,9% kasus hipertensi dan 33,9% kasus diabetes melitus dari seluruh populasi PG yang diteliti.⁷ Studi Al Ghazal dkk. (2012) melaporkan bahwa 32,6% pasien PG mengalami obesitas dengan BMI lebih dari 30 kg/m² saat terdiagnosis PG.⁵ Keterkaitan PG dengan sindrom metabolik dapat dijelaskan melalui mekanisme inflamasi sistemik. Sindrom metabolik dianggap sebagai faktor yang berpengaruh dalam terjadinya proses inflamasi sistemik kronis, yang diawali oleh kondisi obesitas yang menyebabkan peningkatan sekresi protein dan *adipokine* dari sel adipose, yang bersifat *cytokine* proinflamasi dan selanjutnya bertanggung jawab terhadap terjadinya resistansi insulin. Peningkatan kadar *cytokine* proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, atau ketidakseimbangan Th1/Th2 serum serta kelebihan produksi Th17 dapat memediasi aktivasi inflamasi endotel sehingga terjadi migrasi leukosit pada dermis kulit yang kemudian termanifestasi sebagai PG.⁶ Pasien pada kasus ini memenuhi kriteria menderita sindrom metabolik, di mana dijumpai obesitas sentral, hipertrigliseridemia, diabetes melitus tipe 2, dan hipertensi. Kondisi sindrom metabolik pada pasien diduga berperan dalam proses inflamasi sistemik yang kemudian memicu terjadinya PG.

Sindrom metabolik juga dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya berbagai penyakit dermatosis seperti kandidiasis kutis.⁸ *Candida albicans* merupakan penyebab kandidiasis kutis, di mana predileksinya terdapat di lipatan kulit seperti ketiak, bawah payudara, selangkangan, maupun area tubuh lainnya, sehingga disebut juga sebagai kandidiasis intertriginosa. Secara klinis tampak bercak merah yang gatal diawali vesikulopustul yang membesar dan pecah, menjadi maserasi serta membentuk fisura. Lesi satelit dijumpai dan dapat menyatu serta meluas menjadi lesi yang lebar. Faktor risiko infeksi jamur *Candida* antara lain adalah usia lanjut, kehamilan, kondisi *immunocompromised*, obesitas, dan diabetes melitus.^{8,11} Pada penderita diabetes melitus, kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan tingginya kadar glukosa pada jaringan kulit yang memudahkan terjadinya kolonisasi dan pertumbuhan *Candida*, serta menyebabkan berkurangnya kemampuan kemotaksis, fagositosis dan bakterisidal dari leukosit.⁸ Pada pemeriksaan fisik pasien ini didapatkan regio aksilaris *dextra et sinistra, inframammæ et flank et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (+). Pasien mengakui bahwa bercak kehitaman di ketiak, bawah payudara, dan selangkangan telah lama muncul dan terasa gatal, namun pasien tidak memperhatikan awal munculnya keluhan tersebut, serta tidak berusaha mengobati sebelumnya. Pasien memiliki faktor predisposisi yaitu obesitas dan diabetes melitus. Hasil pemeriksaan kerokan kulit yang diberikan KOH 10% didapatkan adanya *pseudohyphae* dan *cell budding*, sehingga diagnosis kandidiasis kutis intertriginosa juga ditegakkan pada pasien.

Diagnosis banding pada kasus ini adalah *necrotizing fasciitis* (NF) dan *herpes zoster* (HZ).¹ *Necrotizing fasciitis* adalah penyakit polimikroba yang dapat disebabkan oleh sejumlah bakteri fakultatif anaerob dan aerob, yang ditandai oleh infeksi jaringan lunak yang parah dan progresif menyebabkan nekrosis jaringan subkutan dan fasia.¹² Awal lesi dapat berupa bula hemoragik yang dengan cepat menjadi luka

disertai jaringan nekrosis. *Necrotizing fasciitis* seperti halnya pada PG, dapat dipicu oleh cedera atau kondisi patologis lokal, termasuk trauma, infeksi luka, luka bakar, bisul, abses, lesi yang disebabkan oleh tato, gigitan serangga, ataupun akupunktur.¹³ Secara klinis NF dibedakan dengan PG pada tampilan lesi PG yang berwarna keunguan disertai skar kribiformis.¹² *Herpes zoster* (HZ) merupakan penyakit yang disebabkan oleh reaktivasi infeksi laten virus *varicella zoster* (VZV). Mekanisme reaktivasi VZV belum diketahui secara pasti, namun dihubungkan dengan kondisi *immunocompromised* seperti infeksi HIV, keganasan, penggunaan *corticosteroid*, dan diabetes melitus.^{14,15} Manifestasi klinis berupa lesi kulit unilateral pada area yang diinervasi satu ganglion sensoris berupa vesikel berkelompok di atas kulit yang eritematos, disertai gejala prodromal berupa demam serta malaise. Lesi kemudian mengering membentuk krusta yang dapat menetap hingga 2-3 minggu.¹⁴

Berdasarkan anamnesis pada pasien ini, didapatkan riwayat awal muncul lesi berupa *blister* kemerahan berisi cairan, hasil pemeriksaan fisik menunjukkan pada regio trunkus anterior dan ekstremitas inferior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel, tepi *irregular* dan sebagian tertutup krusta hemoragik, disertai *pus*, *sloough*, darah, dan jaringan nekrotik. Pemeriksaan hasil kultur didapatkan *Staphylococcus aureus ss aureus*. Gambaran klinis perjalanan penyakit pada pasien tampak menyerupai NF dan HZ, namun hasil pemeriksaan hasil kultur tidak menunjukkan adanya polimikroba seperti pada NF dan pada pasien kasus ini pemeriksaan histopatologi mendukung diagnosis PG.

Penegakan diagnosis PG berdasarkan anamnesis didukung hasil pemeriksaan penunjang berupa hasil pemeriksaan laboratorium dan histopatologi. Pemeriksaan penunjang laboratorium darah tidak spesifik namun dapat membantu dalam mencari hubungan penyakit sistemik dan tata laksana kondisi penderita. Hasil yang sering ditemukan berupa anemia, leukositosis, limfositosis, eosinofilia, penurunan albumin serum, dan peningkatan tingkat sedimentasi eritrosit. Kehilangan cairan dapat menyebabkan gangguan elektrolit dan fungsi ginjal yang abnormal berupa peningkatan kadar kreatinin.¹ Pada kasus ini hasil laboratorium pasien didapatkan leukositosis, limfositosis dan hipalbuminemia.

Pemeriksaan histopatologi melalui biopsi kulit pasien tampak abses subkorneal dan daerah erosi pada lapisan epidermis, dermis menunjukkan adanya gambaran vasculitis limfositik, infiltrat perivaskular, ekstrasvasi eritrosit dan fibrin, yang mendukung diagnosis PG.¹⁶ Berbeda dengan NF yang pada pemeriksaan histopatologi akan memberikan gambaran inflamasi *lymphohistiocytic* pada dermis, nekrosis dan supurasi pada fascia, sedangkan pemeriksaan histopatologi pada HZ akan ditemukan celah intraepidermal, akantolisis, degenerasi nuklear serta dapat dijumpai sel raksasa berinti banyak (*multinucleated giant cell*).^{14,17}

Diagnosis PG dapat ditegakkan dengan dipenuhinya 2 kriteria mayor dan minimal 2 kriteria minor berdasarkan kriteria diagnostik Von Den Driesch. Kriteria mayor meliputi: (1) Terjadi ulserasi kulit dengan progresivitas yang cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis serta (2) Diagnosis banding ulkus yang relevan telah disingkirkan. Kriteria minor meliputi: (1) Pada pemeriksaan fisik didapatkan lesi dengan skar kribiformis dan atau pemeriksaan *pathergy* positif, (2) Adanya penyakit sistemik yang berhubungan dengan PG, (3) Hasil pemeriksaan histopatologi dari perbatasan ulserasi berupa infiltrasi neutrofil yang banyak pada dermis dengan tanda-tanda vasculitis dan deposit imunoglobulin dan atau faktor komplemen dalam pembuluh darah, serta (4) Adanya respons terhadap pengobatan dengan terapi immunosupresif sistemik dan sedikit atau tidak ada respons terhadap terapi ulkus konvensional.^{1,3} Berdasarkan kriteria diagnosis PG ini, pasien pada kasus ini memenuhi 2 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, pada kriteria mayor terdapat ulserasi kulit yang progresif cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis, serta diagnosis banding berupa NF dan HZ telah disingkirkan. Pada kriteria minor didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi yang mendukung diagnosis PG dan menunjukkan respons pada terapi *corticosteroid*.

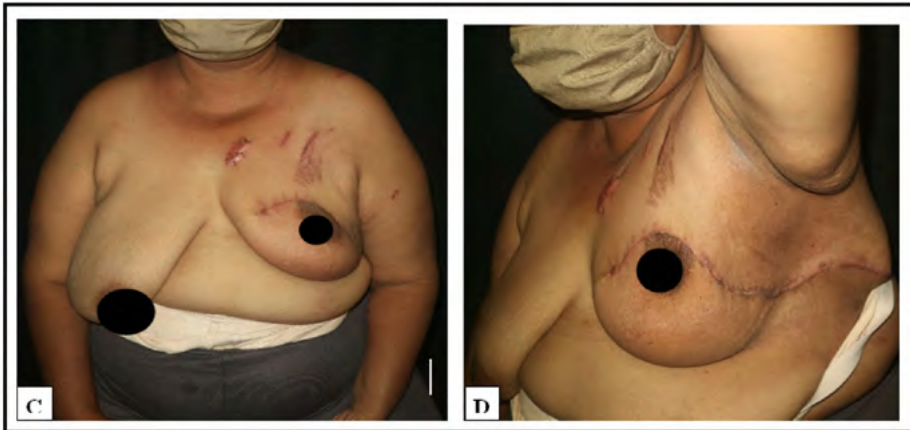
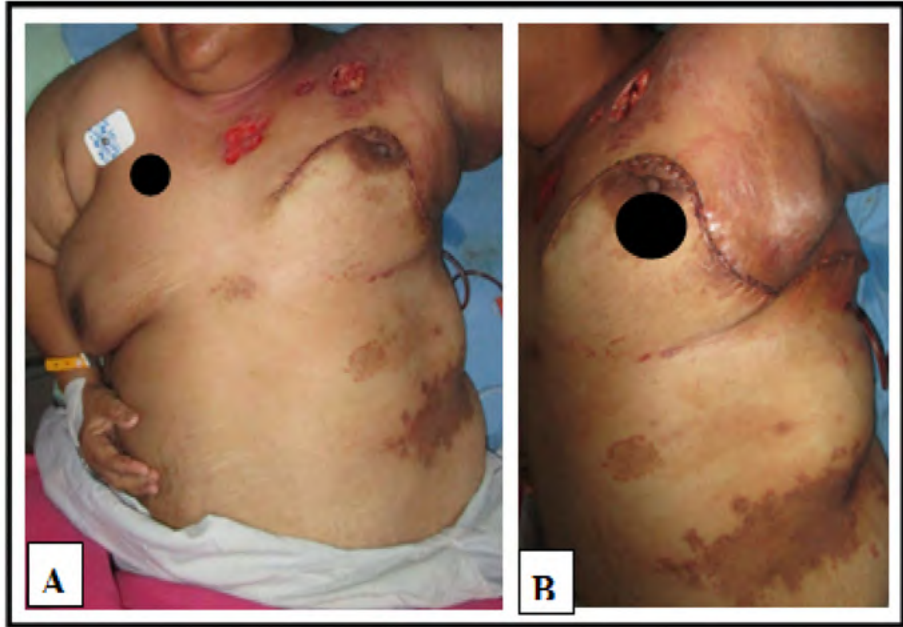
Tata laksana PG dapat mengandalkan beberapa pilihan agen topikal dan sistemik. *Corticosteroid* sistemik telah menjadi pengobatan yang paling efektif untuk penyakit akut dan progresif. *Prednisone* dengan dosis 0,5-1 mg/kgBB/hari atau *methylprednisolone* sampai dengan dosis 0,8 mg/kgBB/hari direkomendasikan sebagai terapi lini pertama.^{1,3} Respons dapat dilihat dari penurunan rasa nyeri, perkembangan lesi yang melambat, dan tidak muncul lesi baru. Terapi *corticosteroid* harus dilanjutkan pada dosis yang sama sampai lesi menunjukkan penyembuhan, kemudian penurunan dosis secara bertahap dapat dilakukan. Terapi *steroid-sparing agent* harus ditambahkan sesegera mungkin sebagai upaya perlindungan untuk mengurangi risiko osteoporosis pada tulang akibat terapi jangka panjang. *Corticosteroid* intravena dalam dosis besar (*pulse*) telah digunakan untuk menginduksi remisi PG, namun laporan efek samping yang serius menjadikan terapi ini dibatasi penggunaannya. Pada PG yang resisten terhadap *steroid* dapat digunakan agen-agen immunosupresif seperti *cyclosporine* yang tidak menyebabkan mielosupresi secara signifikan. Agen immunosupresif tersebut telah terbukti dapat menjadi terapi alternatif untuk *steroid*. Dosis *cyclosporine* yang digunakan pada penderita PG dengan penyakit radang usus kronis (*irritable bowel syndrome*) yaitu 4 mg/kgBB/hari secara intravena dilanjutkan dosis oral 4-7 mg/kgBB/hari. Studi terbaru melaporkan agen biologi *tumor necrosis factor - alpha* (*TNF-alpha*) *blocker* telah terbukti efektif dalam terapi PG. *Infliximab* (5 mg/kg/minggu secara intravena pada minggu ke-0, 2, 6 dan setiap 6-8 minggu) serta *adalimumab* (40 mg secara subkutan setiap minggu) dilaporkan efektif pada kasus PG.^{1,2,3,18} Agen antimikroba dilaporkan memiliki hasil yang baik dalam pengobatan pasien PG, antara lain *rifampicin*, *tetracycline*, *vancomycin*, *mezlocillin*, *clofazimine*, dan

minocycline. Terapi antimikroba diberikan dalam kombinasi dengan terapi sistemik lainnya seperti *corticosteroid*. Hasil pengobatan yang baik terutama dengan *clofazimine* dan *minocycline* (100-200 mg per hari). Agen antimikroba relatif ditoleransi dengan baik, memungkinkan pengurangan dosis *steroid* sistemik, dan dapat memperpanjang remisi pada sebagian pasien.¹

Terapi lokal merupakan terapi tambahan yang penting terhadap terapi sistemik dan dapat membantu meringankan gejala pada kasus PG. Balutan luka direkomendasikan karena pada sebagian besar ulkus terdapat eksudat yang banyak, dan dapat dilakukan dengan kompres basah dengan *dressing* larutan *saline* dan *alginate*. Pembedahan pada kasus PG masih merupakan hal yang kontroversial, karena 25-50% kasus menunjukkan timbulnya reaksi *pathergy* dan secara teoritis berpotensi memburuk jika diberi intervensi bedah. Secara umum, intervensi bedah harus dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan hanya digunakan sebagai tambahan pada terapi antiinflamasi. Strategi untuk mencegah *pathergy* atau eksaserbasi penyakit adalah memastikan pasien PG secara klinis dalam kondisi stabil. Beberapa studi melaporkan hasil yang sangat baik setelah operasi, termasuk operasi *debridement* yang dilakukan dengan hati-hati, *flap* untuk menutupi lesi besar, dan penggunaan keratinosit yang dikultur secara autograf. Terapi sistemik harus dikurangi secara bertahap pascaoperasi, karena penghentian tiba-tiba terbukti mengakibatkan kekambuhan.³ Beberapa agen topikal seperti *tacrolimus*, *corticosteroid* potensi tinggi, dan *cyclosporine* telah dilaporkan penggunaannya, namun hasil uji klinik masih kurang mendukung. *Triamcinolone acetonide* intralesi dengan dosis 5-10 mg/ml yang disuntikkan dua kali seminggu ke perbatasan lesi PG vegetatif atau peristomal dilaporkan dapat memberikan perbaikan serta berguna pada pasien dengan PG ulserasi jika terbukti sulit disembuhkan dengan terapi lainnya.^{1,10}

Pasien pada kasus ini diberikan terapi dengan *corticosteroid* sistemik berupa injeksi *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, antibiotik untuk infeksi sekunder berdasarkan hasil kultur sensitivitas berupa injeksi *ampicillin/sulbactam* intravena 1 g/8 jam, dan analgesik *ketorolac* intravena 30 mg/12 jam. Sebagai terapi lokal diberikan medikasi luka dengan kompres NaCl 0,9% selama 10-15 menit kemudian dioleskan salep *gentamicin* lalu ditutup dengan kasa lembap kering setiap 24 jam. Pada hari ketiga perawatan tampak respons berupa lesi yang tidak meluas dan tidak muncul lesi baru. Pada pasien ini dilakukan rawat bersama dengan bagian bedah plastik dan dilakukan *debridement* luka serta dilakukan *breast reconstructive surgery* pada perawatan hari ke-8. Dosis pemberian *methylprednisolone* diturunkan pada hari ke-9 menjadi 62,5 mg/24 selama 3 hari dilanjutkan pemberian secara oral 48 mg/24 jam (32-16-0) selama 3 hari, dan turun menjadi 32 mg/24 jam selama 7 hari. Untuk menangani kandidiasis intertriginosa pada pasien ini, diberikan terapi dengan krim *ketoconazole* 2% yang dioleskan di ketiak, bawah payudara, dan selangkangan 2 kali sehari setelah mandi. Terjadi perbaikan yang ditandai dengan lesi yang tampak menipis dan hasil pemeriksaan KOH ulang pada perawatan hari ke-14 tidak lagi didapatkan adanya *pseudohyphae* maupun *cell budding*. Pasien diperbolehkan pulang pada hari ke-15 dalam kondisi perbaikan.

Prognosis yang buruk dari PG dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat keparahan penyakit, usia yang lebih tua saat diagnosis, varian ulseratif dan bulosa, tidak responsif terhadap pengobatan penyakit terkait, penyakit sistemik yang mendasari, serta kondisi sepsis. Prognosis jangka panjang PG tidak dapat diprediksi karena kondisi ini seringkali menunjukkan fenomena kekambuhan dan cenderung bersifat kronis. Seseorang yang telah memiliki riwayat PG harus menghindari trauma pada kulit karena terdapat kemungkinan mempercepat timbulnya lesi baru (fenomena *pathergy*).¹ Pasien pada kasus ini segera memberikan respons pada pemberian terapi *steroid* serta antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi sekunder berdasarkan hasil kultur sensitivitas. Pada pasien terdapat kondisi sindrom metabolik yang diduga kuat sebagai faktor pencetus, sehingga diperlukan tata laksana kondisi tersebut dengan strategi rawat bersama bagian penyakit dalam dan konsultasi bagian gizi. Pada pengamatan pascaperawatan bulan ke-2, tampak jaringan parut hipertrofi pada bekas luka (**Gambar 3**). Pasien diberikan edukasi untuk melakukan injeksi *corticosteroid* intralesi namun pasien menolak datang ke RS akibat kondisi pandemi Covid-19.



Gambar 3. A-B. *Follow-up* perawatan hari ke-14. Regio trunkus anterior tampak jahitan pasca-reconstructive breast surgery dan beberapa ulkus dengan dasar eritem. C-D. *Follow-up* 2 bulan pascaperawatan. C-D. Regio trunkus anterior tampak jaringan parut hipertrofi. D. Regio aksilaris sinistra tampak patch hiperpigmentasi (perbaikan).

RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus *pyoderma gangrenosum* (PG) disertai kandidiasis kutis pada wanita berusia 45 tahun dengan sindrom metabolik. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Sindrom metabolik pada pasien ini ditandai dengan adanya obesitas sentral, hipertrigliseridemia, diabetes melitus, dan hipertensi. Pasien memenuhi kriteria diagnosis PG berupa ditemukannya 2 kriteria mayor (ulserasi kulit yang progresif cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis, serta diagnosis banding telah dapat disingkirkan) dan 2 kriteria minor (hasil pemeriksaan histopatologi yang mendukung diagnosis PG dan respons pada pemberian terapi *corticosteroid*). Pada pasien dilakukan *debridement* dan *reconstructive breast surgery*. Terapi PG dilakukan dengan pemberian injeksi intravena *methylprednisolone*, *ampicillin/sulbactam*, dan *ketorolac*, sedangkan untuk menangani kandidiasis kutis diberikan krim

ketoconazole 2%. Terapi bedah konservatif dapat dilakukan pada pasien dengan lesi stabil yang telah merespons terapi sistemik seperti pemberian *steroid*. Dengan diketahuinya sindrom metabolik sebagai pemicu utama PG pada pasien ini, diperlukan tata laksana yang tepat untuk kondisi sindrom metabolik tersebut sehingga dapat menekan peluang kekambuhan PG pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jourabchi N, Lazarus GS. Pyoderma Gangrenosum. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:600-15.
2. Ye Mingwei J, Ye Mingsheng J. Pyoderma Gangrenosum: A Review of Clinical Features and Outcomes of 23 Cases Requiring Inpatient Management. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014(00):1-7.
3. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: A retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1244–50.
4. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):191–211.
5. Al Ghazal P, Körber A, Klode J, Dissemmond J. Investigation of new co-factors in 49 patients with pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2012;10(4):251–6.
6. Jockenhöfer F, Herberger K, Schaller J, Hohaus KC, Stoffels-Weindorf M, Ghazal P Al dkk. Tricenter analysis of cofactors and comorbidity in patients with Pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2016;14(10):1023–30.
7. Rini S. Sindrom metabolik. *J Majority* 2015;4(4):88-93.
8. Powers A, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus : Complications. Dalam Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalso J, editor. *Harrison's Internal Medicine*. Edisi ke-20. USA: McGraw Hill. 2018: 398.
9. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med J R Coll Physicians London* 2019;19(3):224–8.
10. Bhat R. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):7.
11. Ahronowitz I, Leslie K. Yeast infections. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:2952-7.
12. La Chance A, Kroshinsky D. Necrotizing fasciitis, Necrotizing Cellulitis, and Myonecrosis. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:2770-5.
13. De Souza EFA, Da Silva GAR, Dos Santos GR, Motta HLDSN, Cardoso PANM, De Azevedo MCV, et al. Pyoderma gangrenosum simulating necrotizing fasciitis. *Case Rep Med*. 2015;2015:504970.
14. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and Herpes Zoster. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019: 3035-64.
15. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes zoster and diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):545-50.
16. Patterson JW. Section 2: Tissue Reaction Patterns. Dalam: Hosler GA, editor. *Weedon's Skin Pathology*. Edisi ke-4. Virginia: Elsevier; 2016:269-71.
17. Patterson JW. Infections and Infestations. Dalam: Hosler GA, editor. *Weedon's Skin Pathology*. Edisi ke-4.. Virginia: Elsevier; 2016: 644-5.
18. Saracino A, Kelly R, Liew D, Chong A. Pyoderma gangrenosum requiring inpatient management: A report of 26 cases with follow up. *Australas J Dermatol*. 2011; 52(00): 218-21.



CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**LAPORAN KASUS PYODERMA
GANGRENOSUM DISERTAI KANDIDIASIS
KUTIS PADA WANITA DENGAN SINDROM
METABOLIK**

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>Berikut adalah pernyataan yang sesuai tentang penyakit <i>pyoderma gangrenosum</i>, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Suatu penyakit inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi steril yang didominasi neutrofil pada kulit maupun organ lainB. Lebih banyak dijumpai pada wanita dibandingkan priaC. Paling sering ditemukan pada populasi anak-anakD. Ulkus bersifat progresif dan cepat berkembang menjadi jaringan nekrotik yang disertai nyeri
2	<p>Sebagian besar kasus <i>pyoderma gangrenosum</i> dilaporkan berkaitan dengan komorbiditas yang dimiliki penderita, antara lain</p> <ul style="list-style-type: none">A. Penyakit radang usus kronisB. KeganasanC. Penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritisD. Semua benar
3	<p>Pada kasus ini, <i>pyoderma gangrenosum</i> dikaitkan dengan kondisi sindrom metabolik yang dimiliki oleh pasien. Sindrom metabolik dapat dijelaskan sebagai</p> <ul style="list-style-type: none">A. Sekumpulan faktor risiko berupa kelainan metabolik yang bertanggung jawab pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskularB. Sekumpulan gejala kelainan dermatologis yang berhubungan dengan abnormalitas metabolikC. Sekumpulan gejala yang menunjukkan adanya hiperesponsivitas sistem imun dan kelainan metabolismeD. Sekumpulan faktor risiko berupa perubahan profil metabolik yang disebabkan oleh malignansi
4	<p>Diagnosis banding dalam proses penegakkan diagnosis pasien dalam kasus ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. <i>Necrotizing fasciitis</i>B. <i>Herpes zoster</i>C. A dan B benarD. A dan B salah
5	<p>Dalam kasus ini, pasien didiagnosis dengan <i>pyoderma gangrenosum</i> disertai kandidiasis kutis. Hasil pemeriksaan yang mengarahkan pada adanya kandidiasis kutis adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Pemeriksaan <i>pathergy</i> pada lengan kiri negatifB. Pemeriksaan Gram dari lesi ulkus pada regio trunkus anterior menjumpai sel <i>polymorphonuclear</i> (PMN)C. Pemeriksaan kultur bakteri dari <i>pus</i> didapatkan <i>Staphylococcus aureus ss aureus</i>D. Pemeriksaan KOH di regio aksilaris, <i>inframammae</i> dan inguinal, didapatkan adanya gambaran <i>pseudohyphae</i> dan <i>cell budding</i>
6	<p>Yang tidak termasuk dalam klasifikasi sub tipe <i>pyoderma gangrenosum</i> adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Klasik (ulseratif)B. AtopikC. PustularD. Vegetatif





CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**LAPORAN KASUS PYODERMA
GANGRENOSUM DISERTAI KANDIDIASIS
KUTIS PADA WANITA DENGAN SINDROM
METABOLIK**

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	<p>Diagnosis <i>pyoderma gangrenosum</i> dapat ditegakkan dengan dipenuhinya 2 kriteria mayor dan minimal 2 kriteria minor berdasarkan kriteria diagnostik Von Den Driesch. Berikut yang termasuk kriteria mayor adalah</p> <p>A. Terjadi ulserasi kulit dengan progresivitas yang cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis</p> <p>B. Adanya penyakit sistemik yang berhubungan dengan <i>pyoderma gangrenosum</i></p> <p>C. Hasil pemeriksaan histopatologi dari perbatasan ulserasi berupa infiltrasi neutrofil yang banyak pada dermis dengan tanda-tanda vaskulitis dan deposit imunoglobulin dan atau faktor komplemen dalam pembuluh darah</p> <p>D. Adanya respons terhadap pengobatan dengan terapi immunosupresif sistemik dan sedikit atau tidak ada respons terhadap terapi ulkus konvensional paparan sinar matahari karena pekerjaan</p>
8	<p>Pasien dalam kasus ini dapat dikatakan mengalami sindrom metabolik karena ditemukan obesitas sentral disertai dengan</p> <p>A. Hipertrigliseridemia</p> <p>B. Diabetes melitus tipe 2</p> <p>C. Hipertensi</p> <p>D. Semua benar</p>
9	<p><i>Corticosteroid</i> sistemik telah menjadi pengobatan immunosupresif yang paling efektif untuk kasus <i>pyoderma gangrenosum</i> akut dan progresif. Pada pasien yang resistan terhadap pemberian <i>corticosteroid</i>, agen terapi immunosupresif yang dapat menjadi pilihan adalah</p> <p>A. <i>Cyclophosphamide</i></p> <p>B. <i>Cyclosporine</i></p> <p>C. <i>Cysplatin</i></p> <p>D. <i>Cyanocobalamin</i></p>
10	<p><i>Pyoderma gangrenosum</i> seringkali menunjukkan fenomena kekambuhan dan cenderung bersifat kronis. Upaya yang paling tepat untuk menekan peluang kekambuhan pada pasien ini adalah</p> <p>A. Mengonsumsi obat immunosupresif terus-menerus</p> <p>B. Pemberian antibiotik profilaksis</p> <p>C. Memberikan tata laksana yang tepat untuk kondisi sindrom metabolik</p> <p>D. Menghindari paparan langsung sinar matahari untuk mencegah reaksi kulit</p>

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.



Prosedur Pembedahan pada Hiperhidrosis Aksilaris dengan Teknik Tumesen *Liposuction-Curettage*

Danu Yulianto¹, Wibisono Nugraha¹, Moerbono Mochtar¹, Ammarilis Murastami²

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr.Moewardi Surakarta

²Departemen Dermatologi dan Venereologi RS Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Abstrak

Hiperhidrosis merupakan produksi keringat yang berlebihan akibat disfungsi saraf otonom, yang sering terjadi di daerah dengan konsentrasi kelenjar ektrin yang lebih tinggi seperti telapak tangan, telapak kaki, dan aksila. Tata laksana hiperhidrosis meliputi pendekatan farmakologis dan nonfarmakologis. Pasien dengan kondisi hiperhidrosis fokal yang berat perlu mempertimbangkan terapi dengan tindakan pembedahan atau injeksi *botulinum toxin*. Salah satu teknik pembedahan pada kasus hiperhidrosis aksilaris yang dinilai efektif adalah dengan prosedur kombinasi *liposuction* dan *curettage*. **Kasus:** Perempuan berusia 32 tahun, dengan keluhan keluar keringat berlebih, terutama pada daerah ketiak. Pasien sebelumnya pernah mendapatkan terapi oral dari dokter kulit, namun pasien merasa keluhan belum mengalami banyak perbaikan, kemudian pasien disarankan untuk melakukan prosedur pembedahan. Pada pasien ini dilakukan prosedur *liposuction-curettage* dengan anestesi tumesen. **Diskusi:** Penanganan hiperhidrosis dengan agen topikal maupun sistemik pada umumnya hanya memberikan supresi sementara terhadap hiperhidrosis. Pada kasus berat yang sangat mengganggu, terapi pilihan untuk hiperhidrosis aksilaris adalah prosedur pembedahan. Pilihan metode pembedahan dengan kombinasi *liposuction-curettage* menggunakan teknik anestesi tumesen relatif sederhana dan aman. Penurunan sekresi kelenjar apokrin pascatindakan *liposuction-curettage* memerlukan waktu yang relatif lama. Teknik pembedahan ini memiliki banyak keuntungan, seperti luka yang relatif minimal serta masa pemulihan yang singkat. Pengamatan dan penilaian hasil tindakan kombinasi *liposuction-curettage* sebaiknya dilakukan berkala secara subjektif dan objektif pada bulan ke-3, 6, dan 12 pascaoperasi.

Kata kunci: hiperhidrosis, *liposuction*, *curettage*

Abstract

Hyperhidrosis is an excessive sweat production due to autonomic nerve dysfunction that occurs in areas with higher concentration of eccrine gland such as palms, soles of the feet, and axilla. Management of hyperhidrosis includes pharmacological and nonpharmacological approaches. Patients with severe focal hyperhidrosis should consider surgical treatment or botulinum toxin injection. Tumescant liposuction with curettage is one of surgical technique option for the treatment of axillary hyperhidrosis. **Case:** A 32-year-old woman with complaint of excessive sweating, especially in the axillary area. The patient had received oral therapy from a dermatologist prior, but there was no improvement, so the patient was advised to undergo a surgical procedure. In this patient the tumescant liposuction-curettage procedure was performed. **Discussion:** Treatment of hyperhidrosis with both topical and systemic agents generally provides only temporary suppression of hyperhidrosis. In severe, disturbing cases, the treatment of choice for axillary hyperhidrosis is the surgical

procedure. Combination of liposuction-curettage surgical method using tumescent anesthesia is relatively simple and safe. Reduction of apocrine gland secretion after liposuction-curettage takes a relatively long time. This surgical technique has many advantages, such as relatively minimal injury and short recovery period. Follow-up after this combined liposuction-curettage procedure should be performed subjectively and objectively at 3, 6, and 12 months postoperative.

Keyword: curretage, hyperhidrosis, liposuction

PENDAHULUAN

Hiperhidrosis merupakan kondisi terjadinya produksi keringat yang berlebihan pada kelenjar apokrin dan ektrin, yang disebabkan oleh disfungsi saraf otonom, dan cenderung terjadi pada area dengan konsentrasi kelenjar apokrin dan ektrin, seperti pada telapak tangan, telapak kaki, dan aksila, di mana terletak banyak kelenjar penghasil keringat.¹ Hiperhidrosis dapat dibedakan menjadi hiperhidrosis primer/esensial dan hiperhidrosis sekunder. Hiperhidrosis primer merupakan suatu kelainan produksi keringat yang simetris bilateral dan tidak diketahui penyebabnya, umumnya terjadi di daerah aksila, telapak tangan, dan kaki, sedangkan hiperhidrosis sekunder dapat terjadi secara setempat (misalnya di daerah aksilaris) maupun general dan dihubungkan dengan adanya penyakit lain yang mendasari serta pemakaian obat-obatan tertentu.²

Prevalensi hiperhidrosis yang dilaporkan di Inggris pada tahun 2004 menunjukkan terdapat 1% kasus, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan sebesar 2,8%. Area terjadinya hiperhidrosis yang paling umum adalah hiperhidrosis di palmoplantar (93,6% telapak tangan, 70,2% telapak kaki) diikuti oleh hiperhidrosis aksilaris (66,4%) yang seringkali menimbulkan noda yang membekas pada pakaian, mengganggu pekerjaan, hubungan sosial, dan kehidupan pribadi.² Kejadian hiperhidrosis dilaporkan terjadi pada usia anak-anak hingga dewasa, di mana hiperhidrosis aksilaris lebih banyak terjadi pada pasien yang memiliki riwayat keluarga hiperhidrosis dibandingkan hiperhidrosis palmar. Lebih dari 50% pasien dengan hiperhidrosis mengalami gangguan sedang hingga berat dalam kehidupan pribadi dan sosial. Hal ini dapat menimbulkan kecemasan yang dapat berkembang menjadi depresi selama perjalanan penyakit, sehingga dapat memperburuk kondisi hiperhidrosis.²

Hiperhidrosis dapat dipicu oleh suhu udara panas maupun stres psikis, serta sering dihubungkan dengan penyakit kulit lainnya yaitu *pompholyx* dan dermatitis kontak di area palmar. Kondisi hiperhidrosis bisa berkelanjutan, namun lebih sering bersifat sementara.^{2,3} Tata laksana hiperhidrosis dapat meliputi pendekatan nonfarmakologis, seperti memilih pakaian yang dapat menyerap keringat, dan pendekatan farmakologis. Tata laksana farmakologis dapat dilakukan antara lain dengan pemberian obat-obatan antikolinergik atau *aluminium chloride hexahydrate* topikal, dengan keterbatasan berupa laporan rasa tidak nyaman dan hasilnya hanya bersifat sementara. Efek samping yang dapat timbul pada penggunaan obat antikolinergik adalah mulut kering, *aluminium chloride hexahydrate* cukup sering menyebabkan nyeri dan iritasi kulit. Pemakaian *antiperspirant* dapat membantu mengurangi hiperhidrosis, tetapi dalam kasus yang berat strategi ini tidak lagi dapat diandalkan. Pada pasien dengan kondisi hiperhidrosis fokal yang berat perlu dipertimbangkan terapi dengan tindakan pembedahan atau injeksi *botulinum toxin*.⁴

Teknik pembedahan pada kasus hiperhidrosis aksilaris dinilai lebih efektif, namun terdapat komplikasi yang mungkin terjadi yaitu terbentuknya jaringan parut dan kontraktur. Pengangkatan kelenjar keringat aksilaris dengan menggunakan teknik anestesi tumesent di klinik rawat jalan merupakan prosedur yang relatif singkat dan sederhana.⁵

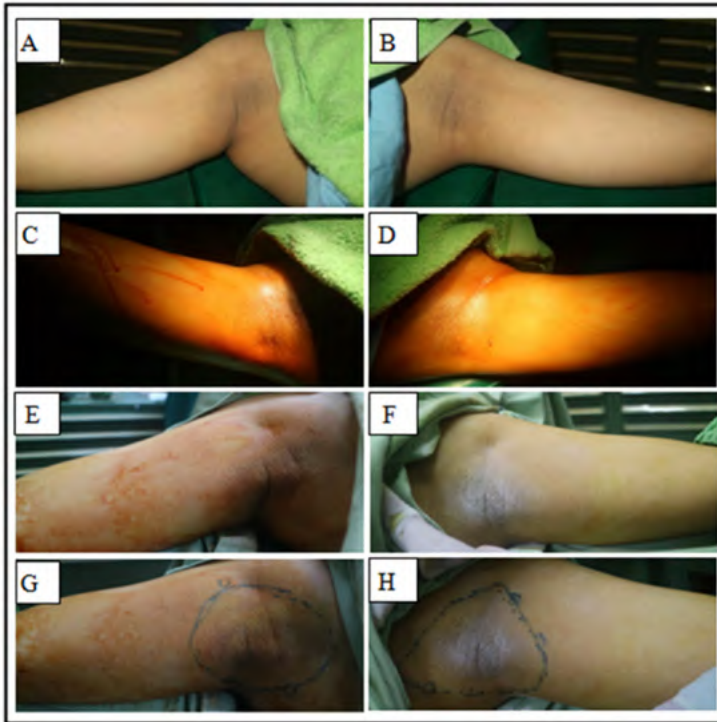
Pemilihan terapi pada kasus hiperhidrosis perlu dipertimbangkan berdasarkan derajat keparahan terkait dampaknya terhadap kualitas hidup, serta ekspektasi pasien. Saat ini pilihan intervensi untuk hiperhidrosis telah berkembang pesat.⁶ Hal tersebut diharapkan dapat memberikan angka kepuasan tinggi yang tinggi untuk pasien, angka rekurensi yang rendah, dan komplikasi yang minimal.⁷ Tujuan laporan kasus ini adalah untuk meningkatkan pengetahuan tentang tata laksana hiperhidrosis menggunakan teknik pembedahan tumesent *liposuction-curettage*.

KASUS

Seorang wanita berusia 32 tahun, datang ke poli kulit dan kelamin dengan keluhan keringat berlebih, terutama pada daerah ketiak. Pasien tidak merasakan adanya rasa gatal pada area tersebut. Keluhan telah dirasakan sejak lebih dari satu tahun yang lalu. Pasien mengatakan keluhan terasa semakin mengganggu, dikarenakan pasien tetap berkeringat pada saat tidak melakukan aktivitas atau dalam kondisi istirahat. Pasien pernah mengobati keluhannya di dokter spesialis kulit dan mendapatkan obat namun tidak mengetahui nama obatnya. Pasien mengaku tidak merasakan perbaikan setelah mengonsumsi obat tersebut. Pasien kemudian disarankan oleh dokter untuk melakukan tindakan pembedahan. Tanda-tanda vital dan pemeriksaan fisik dalam batas normal, pemeriksaan laboratorium dalam batas normal, indeks massa tubuh pasien juga dalam batas normal. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit diabetes melitus maupun riwayat penyakit sistemik lain. Pasien juga tidak memiliki gangguan kecemasan maupun gangguan mental lainnya.

Persiapan yang dilakukan pada pasien sebelum dilaksanakan prosedur pembedahan (**Gambar 1**) yaitu:

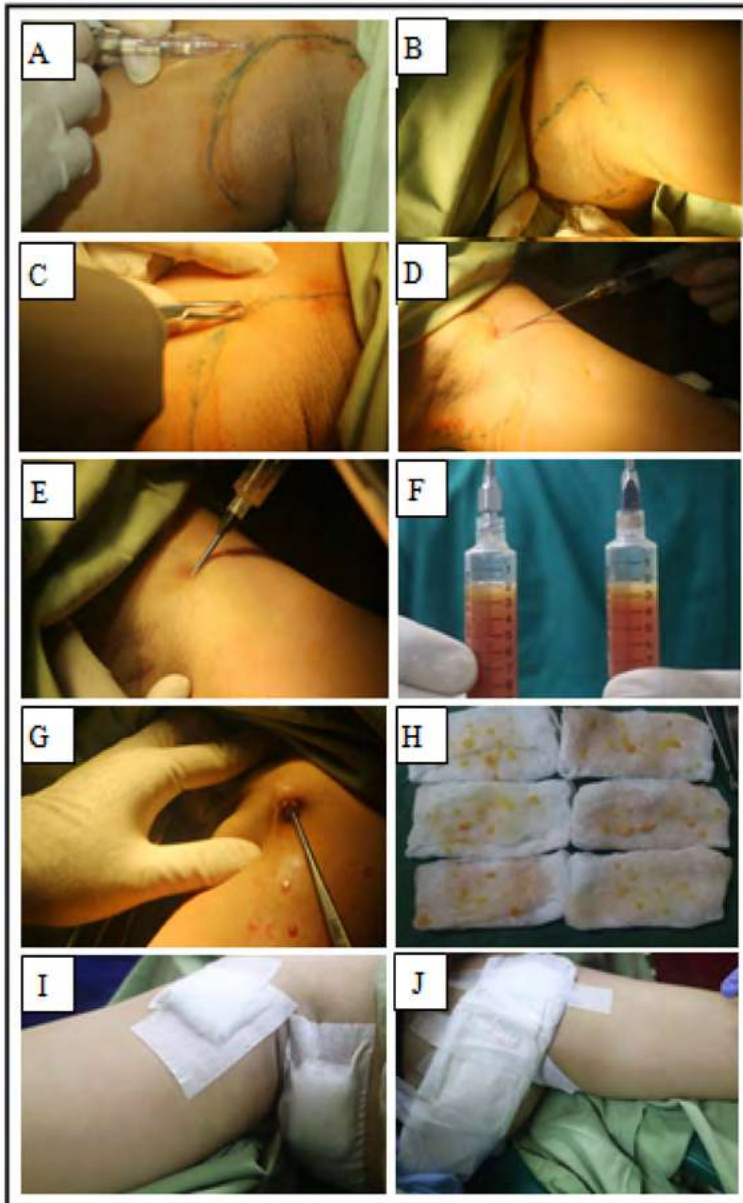
1. Bersihkan aksila kanan dan kiri menggunakan alkohol *swab* dan larutan NaCl 0,9%, lalu ditunggu hingga kering.
2. Melakukan *iodine-starch test* dengan cara mengoleskan *povidone iodine* 1% pada kedua aksila, lalu ditaburkan tepung tapioka (kanji), kemudian sinari area aksila dengan lampu untuk menimbulkan suhu hangat sehingga memicu produksi keringat.
3. Hasil *iodine-starch test* pada pasien menunjukkan reaksi positif berupa perubahan warna menjadi kehitaman pada kedua aksila.
4. Bersihkan area operasi dengan alkohol 70% dan NaCl 0,9%, kemudian tandai area operasi dengan spidol steril.



Gambar 1. (A-H) Persiapan aseptik dan penandaan area operasi sebelum prosedur pembedahan

Prosedur pembedahan dengan metode tumesen *liposuction-curettage* dilakukan setelah area operasi selesai diberi tanda dengan menggunakan spidol steril, dengan tahapan sebagai berikut (**Gambar 2**):

1. Anestesi dengan menggunakan Pehacain (mengandung *lidocaine* HCl dan *epinephrine*), kemudian dilakukan insisi pada dua titik sekitar area yang akan dilakukan pembedahan, lalu dilebarkan dengan menggunakan klem.
2. Masukkan cairan anestesi *tumescent*, 150 ml pada setiap aksila (NaCl 100 ml, *lidocaine* 0,05%, *sodium bicarbonate* 12 μ U, *epinephrine* 1:1.000.000). Tunggu selama 15-20 menit hingga terjadi efek anestesi dan vasokonstriksi.
3. Masukkan *v-dissector* atau *shark type cannula* pada bagian superfisial lapisan subkutis untuk memisahkan kelenjar apokrin pada seluruh area operasi. Keluarkan kelenjar apokrin yang telah terpisah dari lapisan subkutis dengan menggunakan teknik kuretase.
4. Kuret lapisan dermis untuk membuat fibrosis serta kerusakan kelenjar ekrin dan apokrin sebanyak mungkin. Keluarkan sisa-sisa lemak dan kelenjar apokrin.
5. Bersihkan area operasi, berikan salep *gentamicin* topikal, kemudian tutup dengan kasa dan pembalut.



Gambar 2. (A-J) Prosedur pembedahan dengan menggunakan teknik tumescen liposuction-curettag

DISKUSI

Hiperhidrosis merupakan suatu kelainan yang ditandai dengan peningkatan produksi keringat berlebih dibandingkan dengan jumlah yang diperlukan untuk mengompensasi kondisi lingkungan atau kebutuhan termoregulasi.⁵ Hiperhidrosis diperkirakan memengaruhi sekitar 3% dari seluruh populasi di dunia dengan proporsi yang sebanding antara pria dan wanita. Pada tahun 2010-2016 dilaporkan terdapat 6 kasus bromhidrosis di rumah sakit Dr. M. Djamil Padang, sementara di rumah sakit Dr. Moewardi dilaporkan 2 kasus bromhidrosis pada tahun 2018. Patofisiologi hiperhidrosis masih belum diketahui secara pasti, salah satunya adanya disfungsi sistem saraf simpatik, terutama saraf kolinergik yang menginervasi kelenjar ekrin.^{6,8}

Penyebab hiperhidrosis dikaitkan dengan kelainan genetik yaitu pewarisan autosomal dominan pada beberapa keluarga terkait dengan kelainan kromosom 14q. Kriteria diagnostik hiperhidrosis berupa adanya keringat berlebih yang berlangsung setidaknya selama enam bulan tanpa penyebab yang jelas dan memiliki setidaknya dua dari beberapa aspek berikut: mengganggu aktivitas harian, pola keringat bilateral dan simetris yang terjadi setidaknya sekali dalam seminggu, usia onset kurang dari 25 tahun, penghentian keringat fokal selama tidur, atau riwayat keluarga dengan keluhan serupa.⁹ Hiperhidrosis sekunder dapat diinduksi oleh obat ataupun penyakit sistemik lainnya seperti gangguan endokrin dan metabolisme, neoplasma, kelainan bawaan seperti disautonomia familial (sindrom Riley-Day).¹⁰ Pada kasus ini dari anamnesis didapatkan bahwa keluhan pasien telah dirasakan lebih dari enam bulan, bersifat bilateral, keringat tetap muncul meskipun pasien dalam posisi duduk maupun dalam kondisi istirahat, sehingga pasien kami diagnosis dengan hiperhidrosis.

Penegakan diagnosis dan pemeriksaan pada kasus hiperhidrosis dapat dilakukan dengan tes *iodine-starch*, yaitu mengoleskan *povidone iodine* 1% pada kedua aksila, lalu taburkan tepung maizena (kanji), kemudian area tersebut disinari dengan lampu untuk menimbulkan suhu hangat agar memicu produksi keringat. Keringat mengubah tepung menjadi hitam sehingga memungkinkan demarkasi yang lebih mudah pada area yang akan dilakukan pembedahan, kemudian area tersebut ditandai dengan spidol bedah.^{5,28} Pada pasien ini kami hanya melakukan pengolesan *povidone iodine* dan tepung maizena (kanji) yang memberi efek warna kehitaman pada area operasi.

Penanganan hiperhidrosis dengan agen topikal maupun sistemik pada umumnya hanya memberikan efek supresi keringat sementara. *Antiperspirant* konvensional yang memiliki kandungan *aluminium chloride* 1-2% dapat mengiritasi aksila pada individu yang sensitif terhadap bahan tersebut bila digunakan terus-menerus.¹¹ Antikolinergik topikal juga tidak dapat memberikan hasil yang permanen, sedangkan agen antikolinergik sistemik memiliki efek samping yang tidak bisa ditoleransi dalam dosis terapinya.¹² Iontoforesis atau terapi stimulasi listrik dilakukan dengan cara memberi rangsangan berupa listrik pada kulit, terapi ini merupakan terapi lini pertama yang tergolong aman dan telah diakui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk mengatasi hiperhidrosis, akan tetapi terapi ini relatif lebih efektif untuk hiperhidrosis palmo-plantar.¹³ Injeksi *botulinum toxin* tergolong aman dan efektif untuk hiperhidrosis aksilaris, di mana 75% pasien merasakan perbaikan. Injeksi ini memberikan efek yang bertahan selama 4-8 bulan, sehingga memerlukan pengulangan injeksi, dengan biaya yang relatif mahal. Beberapa efek samping injeksi *botulinum toxin* di antaranya adalah nyeri, eritema, edema, dan hematoma.¹⁴ Laser *frequency-doubled Q-Switched Nd:YAG* merupakan salah satu pilihan terapi noninvasif yang efektif pada hiperhidrosis aksilaris. Tindakan dengan laser *frequency-doubled Q-Switched Nd:YAG* juga tergolong aman dengan efek samping minimal, di mana efek samping yang ditimbulkan dapat berupa hiperpigmentasi sementara di bagian tepi area yang diterapi pada beberapa pasien dengan warna kulit yang gelap.¹⁵ Pada kasus ini pasien menyatakan pernah berobat sebelumnya ke dokter kulit dan mendapatkan obat oral, namun pasien tidak mengetahui nama obat tersebut, setelah mengonsumsi obat tersebut selama 6 bulan pasien mengatakan bahwa belum ada perbaikan untuk keluhan yang dirasakan.

Pada kasus berat yang sangat mengganggu, pilihan terapi untuk hiperhidrosis aksilaris adalah prosedur pembedahan. Pada pembedahan konvensional terdapat tiga metode yang efektif untuk menangani hiperhidrosis aksilaris, yaitu tipe pembedahan dengan hanya membuang jaringan subkutan dan meninggalkan kulit tetap utuh, tipe pembedahan dengan eksisi *en bloc* jaringan subkutan dan kulit di atasnya, serta tipe pembedahan dengan kombinasi eksisi *en bloc* sebagian jaringan subkutan dan kulit disertai pengangkatan jaringan subkutan di sekitarnya.¹⁶ Walaupun pembedahan konvensional menunjukkan efektivitas yang baik, namun berbagai komplikasi berat dapat terjadi seperti nekrosis, jaringan parut, kerusakan saraf brakialis, dan terbentuknya jaringan fibrosis di subkutan.^{16,17}

Teknik pembedahan lainnya adalah tindakan dengan metode kombinasi *liposuction-curettage* dengan menggunakan anestesi tumesen. Teknik ini cukup sederhana dan aman, dan bertujuan untuk mengambil kelenjar apokrin aksilaris yang dilakukan menggunakan kanula ujung bercabang (*v-dissector* atau *shark canula*) sehingga akan memberi hasil lebih banyak kelenjar apokrin yang terangkat.¹⁷ Tsay, dkk. menyebutkan bahwa teknik ini memiliki efektivitas yang tinggi serta risiko komplikasi yang rendah dalam penanganan hiperhidrosis. Pada studi lain Tsay juga menyatakan bahwa teknik pembedahan ini memberikan tingkat kepuasan pasien yang tinggi, yakni mencapai 80%.^{18,19} Chen, dkk. juga menyebutkan bahwa efek terapi *liposuction* dan *curettage* menghasilkan perbaikan yang cukup signifikan dan memiliki tingkat rekurensi yang rendah dibandingkan dengan prosedur laser subkutan.²⁰ Berbeda dengan studi lainnya, Huang, dkk. menyatakan bahwa laser memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan *liposuction* dan *curettage* dalam hal tingkat rekurensi hiperhidrosis.²¹ Pada kasus ini pasien menjalani pembedahan dengan prosedur tumesen *liposuction* dan *curettage* untuk menangani hiperhidrosis.

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa pengangkatan kelenjar apokrin yang tidak menyeluruh dapat menjadi penyebab utama kekambuhan hiperhidrosis. Kelenjar apokrin merupakan bagian dari unit folikular subkutan yang terletak di bagian paling superior dari lapisan lemak subkutan. *Liposuction* dan kuretase yang dilakukan pada tingkat yang terlalu superfisial akan memungkinkan tertinggalnya sebagian kelenjar apokrin pada jaringan subkutan di bawahnya.²² Pelaksanaan tindakan *liposuction* dan kuretase secara *blind* memerlukan parameter standar untuk mengetahui kapan prosedur tersebut telah selesai dilakukan karena operator tidak dapat mengetahui secara

pasti keadaan di bawah permukaan kulit. Parameter yang lazim digunakan untuk mengukur saat yang tepat dalam mengakhiri prosedur ini adalah dengan melihat dan merasakan ketebalan dan tekstur kulit pasien dengan cara mencubit kulit pada area pembedahan, serta lama waktu pelaksanaan *liposuction* dan *curettage*.²³ Pada kasus ini kami melakukan evaluasi terhadap pasien pascaprosedur dengan mencubit kulit area aksila dan dirasakan pada area tersebut tekstur kulitnya sudah cukup longgar dibandingkan tekstur pratindakan.

Penurunan sekresi kelenjar apokrin *postliposuction* dan *curettage* memerlukan waktu yang relatif lama. Penurunan sekresi keringat disebabkan karena penurunan jumlah kelenjar apokrin dan terjadinya fibrosis pascaoperasi. Penelitian oleh James, dkk. yang membandingkan *axillary sweating* sebelum dan sesudah operasi dengan teknik tumesen *liposuction*, menunjukkan bahwa penurunan produksi keringat membutuhkan waktu yang lama bahkan hingga berbulan-bulan pascaoperasi.²⁴ Tronstad, dkk. melakukan evaluasi penurunan produksi keringat pascaoperasi, dan pada penelitian tersebut didapatkan hasil yang signifikan pada bulan ke-6 setelah tindakan.²⁵ Kelenjar ektrin maupun apokrin yang hilang akan menurunkan sekresi keringat, sehingga dapat menciptakan lingkungan yang kering dan sedikit asam, yang dapat membatasi jenis mikroba yang dapat bertahan hidup pada kulit normal.²⁶ Pengamatan dan penilaian hasil tindakan kombinasi *liposuction-curettage* sebaiknya dilakukan berkala secara subjektif dan objektif pada bulan ke-3, 6, dan 12 pascaoperasi.⁷ Studi lain yang dilakukan Grazer, dkk. melaporkan tingkat rekurensi pada tindakan pembedahan sebesar 30% dan untuk penanganan kasus rekurensi dapat dilakukan pembedahan ulang setelah 3-6 bulan pascabedah pertama. Bechara, dkk. melaporkan studi pada 13 wanita dan 8 pria yang menjalani tindakan pembedahan kedua dan tidak didapatkan efek samping yang permanen pascabedah kedua.^{27,28} Teknik pembedahan tumesen *liposuction-curettage* memiliki banyak keuntungan, seperti luka yang relatif minimal, masa pemulihan singkat dan bekas luka yang tidak mencolok, namun beberapa kelenjar keringat melekat erat pada dermis dan tidak sepenuhnya dapat hilang dengan prosedur ini.²⁹ Pada pasien ini kami tidak melakukan penjahitan pada luka pascainsisi untuk jalur insersi kanula, dikarenakan luka tersebut tidak terlalu besar dan dapat menutup dengan proses *wound healing* sekunder.

KESIMPULAN

Seorang perempuan 32 tahun, dengan keluhan produksi keringat yang dirasakan berlebihan, terutama pada area ketiak. Pada pasien ini kami melakukan prosedur pembedahan yang cukup sederhana dengan teknik tumesen *liposuction-curettage*. Prosedur pembedahan ini memberikan efek luka minimal dengan area insersi kanula yang relatif kecil. Prosedur tumesen *liposuction-curettage* diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan terapi medikamentosa. Pada kasus rekurensi dapat dilakukan pembedahan ulang setelah 3-6 bulan pascabedah pertama. Pengamatan dan penilaian hasil tindakan kombinasi tumesen *liposuction-curettage* akan dilakukan berkala secara subjektif dan objektif pada bulan ke-3, 6, dan 12 pascaoperasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wollina U, Koestler E, Schoenlebe J, Haroske G. Tumescence suction curettage versus minimal skin resection with subcutaneous curettage of sweat glands in axillary hyperhidrosis. *Dermatologic surgery*. 2008;34(5):709-16.
2. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins* 2013;5(4):821-40.
3. Fox AD, Hands L, Collin J. The results of thoracoscopic sympathetic trunk transection for palmar hyperhidrosis and sympathetic ganglionectomy for axillary hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:2839.
4. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K. Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol*. 1998;134:3014.
5. Lee MR, Ryman WJ. Liposuction for axillary hyperhidrosis. *Aust. J. Dermatol*. 2005;46(2):76-9.
6. Silverman R, Baran R. Nail and appendageal abnormalities. Dalam: Schachner LA, Hansen RC, penyunting. *Pediatric dermatology*. Edisi ke-3. New York: Mosby; 2003. pp. 1340.
7. Wu WH. Ablation of apocrine glands with the use of a suctionassisted cartilage shaver for treatment of axillary osmidrosis: an analysis of 156 cases. *Ann Plast Surg*. 2009;62:278-83.
8. Triman NH, Yenny SW. Liposuction untuk Bromhidrosis Aksilaris. *CDK*. 2018.45(1):25-8.

9. Del Sorbo F, Brancati F, de Joanna G, Valente E.M, Lauria G, Albanese A. Primary Focal Hyperhidrosis in a New Family not Linked to Known Loci. *Dermatology* 2011;223:335–42.
10. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser D.A, Lowe N.J, Naver H, Ahn S, Stolman L.P. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2):274–86.
11. Grabell DA, & Hebert AA. Current and Emerging Medical Therapies for Primary Hyperhidrosis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(1):25–36.
12. Lee HH, Kim DW, Kim DW, Kim C. Efficacy of glycopyrrolate in primary hyperhidrosis patients. *Korean J Pain.* 2012;25(1):28–32.
13. Kim DH, Kim TH, Lee SH, Lee AY. Treatment of Palmar Hyperhidrosis with Tap Water Iontophoresis: A Randomized, Sham-Controlled, Single-Blind, and Parallel-Designed Clinical Trial. *Ann Dermatol.* 2017;29(6):728–34.
14. Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J.* 2012;32(2):238–44.
15. Kunachak S, Wongwaisayawan S, Leelaudomlapi P. Noninvasive treatment of bromhidrosis by frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. *Aesthetic Plast Surg.* 2000;24:198-201.
16. Siskawati Y, Bernadette I, Menaldi L. Patogenesis Dan Penatalaksanaan Bau Badan. 2014;(71):32–41.
17. Mochtar M. Pengobatan bromhidrosis aksillaris dengan sedot lemak Tumescet. *CDK.* 2013;40(6):464-5.
18. Tsay RY. Treatment of Excessive Axillary Sweat Syndromes (Hyperhidrosis and Osmidrosis or Bromhidrosis) with Liposuction. In: Shiffman, M., Di Giuseppe, A. (eds) *Liposuction.* Springer, Berlin, Heidelberg. pp.473–80.
19. Tsay RY, Lin JY. Experience of tumescent liposuction in the treatment of osmidrosis. *Dermatol Surg.* 2001;27:446-8.
20. Chen YT, Shih PY, Chen HJ, dkk. Treatment of axillary osmidrosis: a comparison between subcutaneous laser and superficial liposuction curettage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2019–23.
21. Huang X. The clinical curative effect comparison in different body odor removal. *Med Inf* 2009;1:74–5.
22. Ho W, Pan J, Chang M, Peng Y. An Easily Neglected Side During Bromhidrosis Surgery? *Int J Surg.* 2016;1:1–2.
23. Ou LF, Yan RS, Chen IC, Tang, YW. Treatment of axillary bromhidrosis with superficial liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1479.
24. James AG, Austin CJ, Cox DS, Taylor D, Calvert R. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS microbiol ecol.* 2013;83(3):527-40.
25. Tronstad C, Helsing P, Tønseth KA, Grimnes S, Krogstad AL. Tumescent suction curettage vs. curettage only for treatment of axillary hyperhidrosis evaluated by subjective and new objective methods. *Acta Dermato-Venereol.* 2014;94(2):215–20.
26. Fredricks DN. Microbial Ecology of Human Skin in Health and Disease. *J Investig Dermatol.* 2001;6:167-9.
27. Grazer FM. A noninvasive surgical treatment of axillary hyperhidrosis. *Clin Dermatol.* 1992;10:357-64.
28. Bechara FG, Sand M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Repeat liposuction curettage treatment of axillary hyperhidrosis is safe and effective. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(4):739-43.
29. Rezende RM, Luz FB. Surgical treatment of axillary hyperhidrosis by suction-curettage of sweat glands. *An. Bras. Dermatol.* 2014;89(6):940-54.

Ekstrak Daun Zaitun (*Olea europaea* L.) untuk Tata Laksana Hipertensi

Swandari Paramita^{1,3}, Fenny Yunita^{2,3}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda

²Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanegara, Jakarta

³Perkumpulan Dokter Herbal Medik Indonesia (PDHMI)

ABSTRAK

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi adalah kondisi medis yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan kerusakan organ target seperti penyakit jantung koroner, *stroke*, gagal ginjal, dan sebagainya. Kondisi hipertensi berkaitan dengan angka kematian yang tinggi di seluruh dunia. Sebagian besar pasien hipertensi memerlukan obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan, dengan profil keamanan yang baik dan biaya yang terjangkau. Oleh karena itu pengembangan obat herbal yang potensial untuk penanganan hipertensi dapat menjadi salah satu strategi yang dapat diupayakan untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan hipertensi. Salah satu bahan alam yang mendapat perhatian adalah daun zaitun (*Olea europaea* L.). Kandungan utama dari daun zaitun antara lain adalah *oleuropein* yang telah diketahui memiliki efek sebagai penurun tekanan darah. Berdasarkan hasil penelitian preklinik dan uji klinik, ekstrak daun zaitun memiliki potensi untuk membantu mengendalikan tekanan darah sehingga akan menjadi pilihan terapi yang bermanfaat dalam tata laksana kasus hipertensi. Ekstrak daun zaitun juga terbukti dapat membantu memperbaiki profil lipid dengan profil keamanan yang baik.

Kata kunci: hipertensi, ekstrak daun zaitun, *oleuropein*

Pendahuluan

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi adalah kondisi medis serius yang secara signifikan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan kerusakan organ target seperti penyakit jantung koroner, *stroke*, gagal ginjal, dan sebagainya. Hipertensi adalah penyebab utama kematian dini di dunia. Salah satu target global untuk penanganan penyakit tidak menular adalah menurunkan prevalensi hipertensi menjadi 33% pada tahun 2030. Diperkirakan sebanyak 1,28 miliar penduduk dunia dewasa yang berusia 30-79 tahun memiliki kondisi hipertensi, dan dua pertiga di antaranya berada di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Diperkirakan 46% orang dewasa tidak menyadari bahwa diri mereka menderita hipertensi, dan kurang dari separuh orang dewasa (42%) dengan hipertensi yang berhasil terdiagnosis dan diobati. Diperkirakan hanya 1 dari 5 orang dewasa (21%) yang mampu mencapai kontrol tekanan darah yang baik.¹

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia pada penduduk yang berusia di atas 18 tahun berdasarkan pengukuran secara nasional sebesar 34,11%. Kelompok perempuan memiliki proporsi hipertensi yang relatif lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Pola ini dapat teramati pada hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018.²

Hipertensi didiagnosis ketika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, dan bersifat menetap. Individu dengan hipertensi harus menerima terapi farmakologis sesuai pedoman pengobatan terkini untuk menurunkan risiko terjadinya kerusakan organ target dan berbagai komplikasi.³

Sebagian besar pasien hipertensi akan membutuhkan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai tekanan darah yang diinginkan, sehingga dapat meningkatkan risiko efek samping obat dan biaya pengobatan. Oleh karena itu pengembangan obat herbal yang potensial untuk penanganan hipertensi dapat menjadi salah satu strategi yang dapat diupayakan untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan hipertensi. Salah satu yang mendapat perhatian adalah daun zaitun (*Olea europaea* L.).⁴ Tulisan ini bermaksud menjelaskan potensi ekstrak daun zaitun untuk tata laksana kasus hipertensi.

Daun Zaitun

Tanaman zaitun (*Olea europaea* L.) termasuk dalam famili *Oleaceae*. Pohonnnya dapat tumbuh setinggi kira-kira 6-9 meter. Tanaman ini berasal dari negara-negara Eropa Selatan dan di seluruh wilayah Mediterania hingga Iran. Daun zaitun tumbuh dengan jarak antar daun yang sempit dan linier, dengan seluruh tepi dan ujung lancip, berwarna hijau keabu-abuan di atas, bagian bawah lebih terang, serta memiliki bulu putih halus seperti sisik. Kandungan utama dari daun zaitun adalah senyawa *secoiridoids* seperti *oleuropein*, *ligstroside*, *l-methyloleuropein*, dan *oleoside*, serta *flavonoid* (*apigenin*, *kaempferol*, *luteolin*, dan *chrysoeriol*), juga senyawa fenolik (*caffeic acid*, *tyrosol* dan *hydroxytyrosol*).⁵

Mekanisme kerja *oleuropein* dan turunannya adalah sebagai berikut: memiliki efek vasodilatasi pembuluh darah, meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO), mencegah proses oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL), antiinflamasi, mencegah agregasi trombosit, menghambat produksi *lipoxigenase* dan *eicosanoids* dalam proses inflamasi, melawan efek sitotoksitas yang dimediasi *reactive oxygen species* (ROS), serta perbaikan profil lipid.⁶

Oleuropein telah diketahui memiliki efek menurunkan tekanan darah. Hasil studi terbaru *oleuropein* terkait efek penurunan tekanan darah menunjukkan bahwa *oleuropein* melindungi hipotalamus dari stres oksidatif dengan meningkatkan fungsi mitokondria melalui aktivasi jalur *signaling* yang dimediasi *Nrf2*. Efek ini terbukti ketika suplementasi diberikan, baik sebelum atau sesudah timbulnya onset hipertensi. *Oleuropein* dapat menjadi strategi pencegahan dan pengobatan hipertensi. Selain efek penurunan tekanan darah, studi juga menunjukkan bahwa *oleuropein* memiliki potensi aktivitas *cardioprotective*, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, antiangiogenik, dan neuroprotektif.⁶

Daun zaitun banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Daun zaitun dan ekstraknya telah digunakan dalam banyak komunitas pengobatan karena kemampuannya sebagai pembunuh patogen alami dengan menghambat proses replikasi berbagai patogen. Berdasarkan berbagai literatur, baik berupa hasil studi preklinik dan uji klinik, daun zaitun juga digunakan pada pengobatan tradisional untuk pilek dan flu, infeksi jamur, infeksi virus (contoh: *herpesvirus*), menurunkan kadar LDL, memperbaiki aliran darah, serta menurunkan tekanan darah.⁵

Hasil Studi Preklinik dan Uji Klinik Daun Zaitun untuk Hipertensi

Sebuah penelitian preklinik telah mengamati efek antihipertensi dari pemberian ekstrak daun zaitun yang tinggi kandungan *oleuropein* pada hewan uji yang diinduksi hipertensi spontan. Penelitian ini melihat efek konsumsi jangka panjang ekstrak daun zaitun tinggi *oleuropein* pada tekanan darah, fungsi endotel, kondisi oksidatif vaskular, dan status inflamasi. Penelitian menggunakan 10 tikus Wistar Kyoto dan 20 tikus yang diinduksi hipertensi spontan, yang terbagi dalam 3 kelompok yaitu kontrol tikus normal, kontrol tikus dengan hipertensi spontan, dan tikus dengan hipertensi spontan yang diberi ekstrak daun zaitun tinggi *oleuropein* (30 mg/kg) selama 5 minggu. Tampak adanya penurunan tekanan darah sistolik, denyut jantung, serta hipertrofi jantung dan ginjal. Studi ini menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun zaitun tinggi *oleuropein* dalam jangka panjang dapat menurunkan tekanan darah pada tikus dengan hipertensi spontan. Efek ini berkaitan dengan perbaikan disfungsi endotel dampak penurunan status proinflamasi dan prooksidatif vaskular.⁷

Penelitian lain menunjukkan efek dari ekstrak daun zaitun terhadap respons metabolik, fungsi hati dan ginjal, serta *biomarker* inflamasi pada pasien hipertensi. Penelitian ini merupakan uji klinik acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo yang dilakukan pada 60 orang pasien hipertensi berusia 30-60 tahun, di mana pasien terbagi dalam 2 kelompok, yang pertama menerima tablet ekstrak daun zaitun 250 mg dan kelompok kedua menerima tablet plasebo. Seluruh pasien meminum obat dua kali sehari selama 12 minggu. Pada awal dan akhir intervensi, parameter metabolik dan *biomarker* lever, ginjal, serta inflamasi diperiksa menggunakan metode laboratorium yang tersedia. Hasilnya menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, pemberian ekstrak daun zaitun secara signifikan menurunkan parameter inflamasi yaitu *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-8* (IL-8), dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Hubungan antara parameter inflamasi dan hipertensi berkaitan dengan beberapa mekanisme patofisiologi tertentu. Hasil penelitian prospektif dan *cross-sectional* sebelumnya

menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan proses inflamasi sistemik. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa C-reactive protein (CRP) yang tinggi menyebabkan disfungsi endotel dengan menekan secara langsung produksi NO oleh sel endotel. Proses inflamasi vaskular juga berhubungan erat dengan aktivasi sistem *renin-angiotensin*. Pada otot polos vaskular, CRP meningkatkan regulasi reseptor *angiotensin I*, yang berperan pada mekanisme kerja *angiotensin II* sebagai vasokonstriktor dan proaterogenik. Selanjutnya terdapat umpan balik positif *angiotensin II* pada inflamasi vaskular melalui peningkatan stres oksidatif, penarikan monosit, dan produksi *cytokine* proinflamasi. Studi ini menyimpulkan bahwa inflamasi yang terbukti sebagai penyebab utama hipertensi secara signifikan dapat ditekan pada pasien yang menerima ekstrak daun zaitun.⁸

Dampak pemberian ekstrak daun zaitun yang tinggi kandungan *phenol* terhadap penurunan tekanan darah, perbaikan profil lipid plasma, dan *marker* inflamasi telah diteliti dalam sebuah uji klinik acak terkontrol. Penelitian ini dilakukan pada 60 pasien pria dengan prehipertensi, rerata usia 45 tahun, yang menerima ekstrak daun zaitun dibandingkan yang menerima kontrol plasebo sebanyak sekali sehari selama 6 minggu. Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa ekstrak daun zaitun memiliki potensi untuk memodifikasi tekanan darah dan profil lipid plasma pasien.⁹

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun zaitun efektif pada pasien hipertensi derajat 1 dibandingkan dengan pemberian *captopril*. Penelitian ini merupakan uji klinik acak paralel tersamar ganda dan terkontrol aktif, yang bertujuan untuk mengevaluasi efek antihipertensi dan profil tolerabilitas ekstrak daun zaitun dibandingkan dengan *captopril* pada pasien hipertensi derajat 1. Penelitian ini juga melihat efek hipolipidemik dari pemberian ekstrak daun zaitun. Penelitian dimulai dengan periode *run-in* selama 4 minggu dilanjutkan dengan periode terapi secara *double-blind* selama 8 minggu. Masing-masing kelompok diberikan terapi dengan ekstrak daun zaitun 500 mg atau *captopril* 12,5-25 mg dua kali sehari. Di akhir studi dilakukan juga evaluasi untuk perbaikan profil lipid pasien serta aspek keamanan dari terapi tersebut. Hasil penelitian menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik dari *baseline* setelah 8 minggu terapi. Perbaikan juga tampak pada profil lipid, berupa terjadinya penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida yang signifikan, serta sedikit penurunan nilai LDL. Penurunan trigliserida tidak teramati pada kelompok yang menerima *captopril*. Evaluasi profil keamanan juga menunjukkan hasil yang baik. Pemberian ekstrak daun zaitun tidak memengaruhi parameter fungsi lever dan ginjal. Sebagian besar efek samping yang timbul bersifat ringan dan dalam batas toleransi. Efek samping yang dilaporkan adalah batuk dan vertigo yang kejadiannya sebanding dengan kelompok kontrol dan dialami sekitar 5% dari seluruh pasien uji klinik. Studi ini menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun zaitun 500 mg dua kali sehari terbukti efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien dengan hipertensi derajat 1 sebanding dengan *captopril* (12,5-25 mg). Pemberian ekstrak daun zaitun juga memiliki efek perbaikan profil lipid yaitu menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida.⁴

Kesimpulan

Ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) memiliki potensi untuk mencapai pengendalian tekanan darah yang baik dan dapat bermanfaat untuk digunakan dalam tata laksana hipertensi. Ekstrak daun zaitun juga terbukti dapat membantu memperbaiki profil lipid dengan profil keamanan yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Hypertension. 2021.
2. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Hipertensi Si Pembunuh Senyap. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334–57.
4. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiary D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. Phytomedicine 2011;18:251–8. European

- Medicines Agency. Assessment report on *Olea europaea* L., folium. London, UK; 2017.
5. Sun W, Frost B, Liu J. Oleuropein, unexpected benefits! *Oncotarget*. 2017;8(11):17409.
 6. Romero M, Toral M, Gómez-Guzmán M, Jiménez R, Galindo P, Sánchez M, et al.
 7. Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food and Function* 2015;c5fo01101a.
 8. Javadi H, Yaghoobzadeh H, Esfahani Z, Memarzadeh MR, Mirhashemi SM. Effects of Olive Leaf Extract on Metabolic Response, Liver and Kidney Functions and Inflammatory Biomarkers in Hypertensive Patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2019;22(7):342–8.
 9. Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoob P, Stonehouse W. Impact of phenolic rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2015;56:1421–32.

Peran Analgesik *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) dan Analgesik Non-NSAID dalam Penanganan Nyeri Nosiseptif

Jan S. Purba

Departemen Neurologi RSCM, FK UI

Abstrak

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, atau yang digambarkan dalam istilah kerusakan tersebut. Pengalaman nyeri berfungsi sebagai salah satu mekanisme perlindungan tubuh yang paling penting. Memahami mekanisme nyeri sangat penting bagi setiap dokter karena nyeri adalah masalah global yang melampaui semua spesialisasi medis. Nyeri yang menetap atau berkembang dalam jangka waktu yang lama disebut sebagai nyeri kronis. Berbeda dengan nyeri akut yang muncul tiba-tiba sebagai respons terhadap cedera tertentu, nyeri kronis bertahan dari waktu ke waktu dan seringkali resistan terhadap perawatan medis. Tujuan dari manajemen nyeri adalah untuk meredakan gejala dan meningkatkan tingkat fungsi individu dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Sejumlah jenis obat telah digunakan dalam pengelolaan nyeri kronis.

Kata kunci: NSAID, nyeri kronis

Abstract

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. The experience of pain serves as one of the most important protective mechanisms of the body. Understanding the mechanisms of pain is important for any clinician since chronic pain is a global problem that transcends all medical specialties. Chronic pain describes pain that persists or progresses over a long period of time. In contrast to acute pain that arises suddenly in response to a specific injury and is usually treatable, chronic pain persists over time and is often resistant to medical treatment. There are variety of treatment options for people with chronic pain. The goal of pain management is to provide symptom relief and improve an individual's level of functioning in daily activities. A number of types of medications have been used in the management of chronic pain.

Keywords: NSAID, chronic pain

Pendahuluan

International Association for Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut.¹ Nyeri bukanlah suatu penyakit melainkan sebuah keluhan atau tanda klinis. Nyeri dapat disebabkan oleh sesuatu yang kasat mata seperti akibat cedera fisik, ataupun disebabkan oleh sesuatu yang tidak tampak, seperti infeksi serta juga penyakit degeneratif seperti osteoarthritis, *rheumatoid arthritis*, nyeri neuropati, nyeri kepala tipe tegang, juga migren dan nyeri *visceral*. Sebagai suatu keluhan atau tanda klinis, secara patologis nyeri dapat bersifat serius dan fatal jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat, oleh sebab itu American Pain Society merekomendasikan pemeriksaan nyeri agar masuk ke dalam anamnesis, pada urutan ke-lima sesudah pemeriksaan denyut jantung, tekanan darah, suhu tubuh, dan pernapasan.

Klasifikasi nyeri berdasarkan durasi terjadinya

Berdasarkan batasan lamanya diderita, nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri akut dan kronis. Spitzer (1987) memberi batasan akut sampai dengan 7 hari dan nyeri yang berlangsung lebih lama daripada itu digolongkan sebagai nyeri kronis.³ CDC memberikan batas 4 minggu untuk jenis nyeri punggung bawah akut, sementara Deyo (1991) memberi batasan sampai 6 minggu dan yang lebih lama daripada itu adalah nyeri kronis.^{4,5} Dari sekian banyak pendapat diambil satu kesepakatan bersama, yakni tergolong nyeri akut jika dialami di bawah 3

bulan, sedangkan yang masih berlangsung sesudahnya tergolong nyeri kronis.^{6,7}

Nyeri akut

Nyeri akut umumnya berupa nyeri yang datang tiba-tiba, dengan penyebab yang spesifik, baik yang terlihat maupun tidak. Umumnya karakteristik nyeri akut bersifat tajam. Suatu nyeri dapat disebut sebagai nyeri akut atau berdurasi pendek jika berlangsung sekitar 3 (tiga) bulan, sementara yang lebih panjang durasinya digolongkan ke dalam jenis nyeri kronis.

Nyeri kronis

Nyeri kronis adalah nyeri yang disebabkan karena sensitivitas yang abnormal sebagai respons terhadap aktivasi serat A- β mekanoreseptor ambang rendah. Keadaan ini biasanya menghasilkan sensasi yang tidak berbahaya. Durasi yang panjang dari nyeri kronis dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup penderita.^{6,7} Nyeri kronis ini dapat memicu disabilitas yang menonjol, misalnya nyeri punggung bawah dan leher sebagai penyebab utama disabilitas yang ternyata menduduki peringkat ketiga dalam populasi pekerja buruh.⁸ Secara patologi, hal yang terjadi di sumsum tulang belakang menjelaskan perubahan dalam sistem somatosensorik seperti peningkatan rangsang, penurunan mekanisme penghambatan, serta reorganisasi struktural.

Nyeri kronis memiliki dampak finansial yang buruk dan signifikan, baik bagi individu maupun masyarakat. Sebuah penelitian di Chili menunjukkan bahwa biaya nyeri muskuloskeletal kronis dapat mencapai 0,5% dari seluruh biaya kesehatan, sedangkan biaya penanggulangan migrain di Inggris dapat mencapai £835 juta per tahun.^{9,10}

Patofisiologi nyeri

Menjelaskan mekanisme terjadinya nyeri sangat penting sebagai panduan untuk menilai klinis serta menentukan tindakan perawatan yang paling tepat untuk penderita.¹¹ Merskey and Bogduk (1994) serta Smart, et al. (2010) mengklasifikasikan mekanisme nyeri sebagai 'nosiseptif', neuropati perifer dan sentral, yang menunjukkan indikator klinis baik subjektif maupun objektif untuk masing-masing jenis nyeri tersebut.^{1,12,13}

Nyeri neuropati perifer disebabkan oleh adanya lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf perifer yang melibatkan berbagai mekanisme patofisiologi yang terkait dengan perubahan fungsi dan respons saraf. Mekanisme berupa hipereksitabilitas, produksi impuls yang abnormal, serta sensitivitas mekanik, termal dan kimia.

Kesadaran tentang faktor-faktor yang dapat memodifikasi nyeri dan persepsi nyeri dapat membantu dalam menentukan mekanisme nyeri yang paling tepat untuk pasien.¹¹ Nyeri nosiseptif dikaitkan dengan aktivasi terminal reseptif perifer dari neuron aferen primer sebagai respons terhadap bahan kimia berbahaya (peradangan), rangsangan mekanik atau iskemik.¹³

Terapi farmakologis

Meskipun penelitian nyeri dalam 3 dekade terakhir terus berlangsung secara intensif, namun manajemen nyeri masih menjadi tantangan bagi dokter beserta tim medis untuk mendapatkan perawatan yang tepat bagi pasien. Penanggulangan nyeri secara umum dikelompokkan untuk setiap jenis nyeri, yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropati. Terapi nyeri nosiseptif dapat dilakukan dengan menggunakan obat dari kelompok analgesik *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), misalnya *etoricoxib*, *celecoxib*, *piroxicam*, *etodolac*, *ketorolac*, *diclofenac*, dll.). Selain itu terapi juga dapat dilakukan dengan melibatkan penggunaan analgesik non-NSAID seperti *paracetamol*, obat relaksan otot, *opioid*, dll.^{14,15,16}

Berbeda dengan nyeri nosiseptif, nyeri neuropati umumnya ditangani dengan pemberian obat golongan antikonvulsan seperti gabapentin, pregabalin, topiramate, oxcarbazepine, dll. serta obat golongan antidepresan seperti *amitriptyline*.^{17,18,20,21} Efek terapeutik sebagai analgesik tidak hanya menargetkan mediator nyeri nosiseptif di sistem perifer namun juga berperan terhadap nyeri kronis pada susunan saraf pusat dengan menggunakan golongan obat antikonvulsan serta antidepresan.^{21,22}

Beberapa kelompok analgesik non-NSAID yang dikenal antara lain kombinasi *opioid* lemah (*tramadol*) dan *acetaminophen/paracetamol* (contoh: Ultracet, Patral). Selain itu dari kelompok NSAID dikenal berbagai macam zat aktif seperti: *etoricoxib*, *etodolac*, *diclofenac*, *naproxen*, *piroxicam*, *indomethacin*, *sulindac*, *ketorolac*, *ibuprofen*, *ketoprofen*, *meloxicam*, dll. Walaupun cara kerja dari obat-obat NSAID ini tidak berbeda satu dengan lainnya, namun efikasi antara satu jenis dengan jenis lainnya bisa berbeda. Berdasarkan hasil uji klinik pada penderita osteoarthritis, *rheumatoid arthritis* akut, *ankylosing spondylitis*, nyeri punggung bawah, nyeri akut pascaoperasi, termasuk bedah mulut (gigi) serta dismenorea, *etoricoxib* memberikan efikasi analgesik yang sangat baik.^{23,24,25} Selain itu, penggunaan *etoricoxib* preoperatif pada tindakan ginekologi sederhana ternyata dapat mengurangi kebutuhan *fentanyl* untuk terapi nyeri.²⁶

Pemberian analgesik NSAID bertujuan untuk menghambat pembentukan *prostaglandin* di daerah di mana inflamasi terjadi, yakni dengan menginhibisi kerja enzim *cyclooxygenase* (COX) di perifer. Enzim ini bekerja dalam biosintesis *prostaglandin*, *prostacyclin*, dan *thromboxane*.^{27,28} Pelepasan *prostaglandin* dari jaringan yang rusak, misalnya akibat trauma, akan mencetuskan reaksi lokal berupa inflamasi yang nantinya akan menjadi sumber nyeri.^{29,30} Terdapat beberapa golongan enzim COX yang dikenal, seperti kelompok COX-1, COX-2 dan COX-3. Dalam praktiknya yang populer dibahas sampai sekarang adalah golongan COX-1 dan COX-2. COX-1 ditemukan di beberapa lokasi jaringan seperti lambung, platelet, ginjal, dan sinovial, dan disebut juga sebagai substansi *housekeeping* karena sangat dibutuhkan tubuh, sedangkan COX-2 ditemukan juga di sinovial, jaringan otak, ginjal, dan alat reproduksi wanita.³¹ Pada umumnya kadar enzim COX-2 ini sangat rendah. Kadar ini bisa meningkat jika terjadi inflamasi. Enzim COX-2 berperan mengonversi *arachidonic acid* menjadi *prostaglandin* H, yang kemudian diolah menjadi spesies atau jenis *prostanoid* yang spesifik, misalnya *prostaglandin* E2. Keberadaan COX-2 dipicu oleh *interleukin* 1-β dan TNFα, yang keduanya terbentuk beberapa jam setelah permulaan inflamasi, sehingga obat antiinflamasi yang selektif menghambat COX-2 tidak efektif terhadap nyeri nosiseptif atau inflamasi yang berlangsung cepat. Obat demikian bisa efektif pada nyeri kronis (misalnya: *rheumatoid arthritis*), di mana COX-2 secara kronis dihasilkan sebagai respons inflamasi yang persisten.³²

Perlu diketahui juga bahwa penggunaan NSAID dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan masalah pada sistem pencernaan seperti mual, muntah, diare, perdarahan lambung, dispepsia, serta efek terhadap sistem jantung dan ginjal (retensi garam dan cairan, hipertensi). Oleh sebab itu, WHO memberikan peringatan untuk lebih berhati-hati dalam menggunakan NSAID.^{33,34}

Kesimpulan

Nyeri secara umum dapat dikelompokkan ke dalam jenis nyeri nosiseptif dan nyeri neuropati. Terapi nyeri nosiseptif dapat dilakukan dengan menggunakan obat dari kelompok analgesik *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) misalnya *etoricoxib*, *celecoxib*, *piroxicam*, *etodolac*, *diclofenac*, dll.). Selain itu, analgesik golongan non-NSAID juga dapat digunakan, seperti *paracetamol*, obat relaksan otot, *opioid*, dll. Walaupun cara kerja dari obat-obat NSAID ini tidak berbeda antara satu jenis dengan jenis lain, akan tetapi hasil uji klinik pada penderita osteoarthritis, *rheumatoid arthritis* akut, *ankylosing spondylitis*, nyeri punggung bawah, nyeri akut pascaoperasi termasuk bedah mulut (gigi) serta dismenorea, *etoricoxib* memberikan efikasi analgesik yang sangat baik. Sementara untuk nyeri neuropati, terapi umumnya melibatkan obat dari golongan antikonvulsan (contoh: *gabapentin*, *pregabalin*) dan antidepresan (contoh: *amitriptyline*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Merksey H, Bogduk N (eds). Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms, 2nd edition. Seattle: International Association for the Study of Pain (IASP); 1994.
2. Loeser JD. MD Pain: The Fifth Vital Sign. APS Bulletin 2003;13.
3. Spitzer WO. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders: a monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on spinal disorders. Spine 1987;12(Supp):S1-59.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Acute Low Back Pain. Available at <https://www.cdc.gov/acute-pain/low-back-pain/index.html> cited April 1, 2022.
5. Deyo RA. Non-operative treatment of low back disorders. In: Frymoyer JW (Ed.). The Adult Spine: Principles and Practice. New York, NY: Raven Press, 1991.
6. Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline 14. AHCPR Publication No. 95-0642. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994
7. Gow P. Acute low back pain. In: Rowbotham DJ and Macintyre PE (eds.). Clinical Pain Management. Acute Pain, London, Arnold 2003;pp.405-18.
8. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet 2017;390(10100):1211–59.
9. Vargas C, Bilbeny N, Balmaceda C, et al., Costs and consequences of chronic pain due to musculoskeletal disorders from a health system perspective in Chile. Pain Rep. 2018;3(5):e656.
10. Osumili B, McCrone P, Cousins S, and Ridsdale L. The economic cost of patients with migraine headache referred to specialist clinics. Headache 2018;58:287–94.
11. Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain.

DAFTAR PUSTAKA

- Nat Rev Rheumatol. 2010;6(10):599-606.
12. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Clinical indicators of 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central' mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Man Ther* 2010;15:80-7.
 13. Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Pain*. 2013;2(7).
 14. Nachemson A. Latest knowledge of low back pain: a critical look. *Clin Orthop and Related Res* 1992;279:8-20.
 15. Van Tulder M, Koes BW, Assendelft WJJ, Bouter LM (eds). *The effectiveness of conservative treatment of acute and chronic LBP*. Amsterdam: EMGO Institute, 1999.
 16. Van Tulder M. *Low Back Pain: Summary of systematic review and clinical guidelines*. Refresher Course Syllabus, Giamberardino A M (ed.), IASP Press, Seattle 2002: pp.267-70.
 17. McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain Clinic* 2001;13:103-7.
 18. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Neurology* 2006;67:1792-800.
 19. Yildirim K, Sisecioglu M, Karatay S, et al. The effectiveness of gabapentin in patient with chronic radiculopathy. *The Pain Clinic* 2003;15:213-8.
 20. Gallagher RM. Management of neuropathic pain: translating mechanistic advances and evidence-based research into clinical practice. *Clin J Pain* 2006;22:S2-8.
 21. Jackson KC, Onge EL. Antidepressant pharmacotherapy: considerations for the pain clinician. *Pain Pract* 2003;3:135-43.
 22. Goucke CR. The management of persistent pain. *Med J Aust* 2003;178:444-7.
 23. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebocontrolled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4:307-15.
 24. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
 25. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2:45-57.
 26. Liu W, Loo CC, Chiu JW, Tan HM, Ren HZ, Lim Y. Analgesic efficacy of pre-operative etoricoxib for termination of pregnancy in an ambulatory centre. *Singapore Med J* 2005;46:397-400.
 27. Brooks PM and Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differences and similarities. *N Eng J Med* 1991;324:1716-25.
 28. Insel PA. Anaalgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al. (eds). *Good man and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. V. 1. Singapore: McGraw-Hill Inc, 1992: pp.638-81.
 29. Alon E, Niv D, Varrasi G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the control of postoperative pain. *Pain Digest* 1996;6:145-52.
 30. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroid anti-inflammatory drugs: rational for use in severe postoperative pain. *Br J Anesth* 1991;66:703-12.
 31. Zarghi A and Arfae S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(4):655-83.
 32. Urban MK. COX-2 specific inhibitors offer improved advantages over traditional NSAIDs *Orthopedics* 2000;23(7 Suppl):S761-4.
 33. Schaffer D, Florin T, Eagle C, et al. Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(9):501-6.
 34. Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: Does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):435-8.

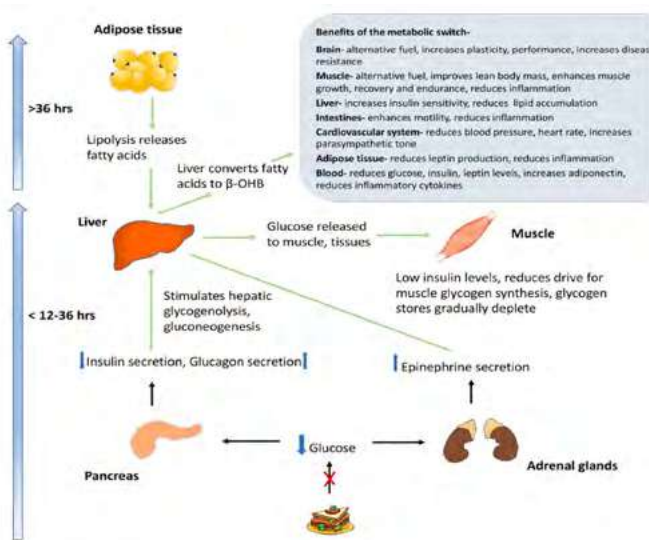
Manajemen Terapi Diabetes pada Bulan Puasa

Apt. Cosmas Mora Yudiatmoko, S. Farm.

Berpuasa pada bulan suci Ramadan merupakan kewajiban bagi umat Islam yang sehat dan mampu menjalankannya. Di Indonesia, bulan Ramadan selalu disambut dengan antusias, termasuk oleh umat Islam yang dianggap memiliki risiko yang cukup tinggi untuk berpuasa, seperti kelompok penderita diabetes.¹ Oleh karena itu, perhatian lebih perlu diberikan pada para penderita diabetes yang berkeinginan untuk menjalankan ibadah puasa, agar mereka memahami risiko yang mungkin terjadi dan bagaimana cara menjalankan puasa dengan cara yang aman apabila kondisi klinis memungkinkan. Modifikasi terapi mungkin diperlukan untuk meminimalisasi risiko efek yang tidak diinginkan dari penggunaan obat antidiabetes dan tetap mampu mempertahankan kontrol glukosa darah. Edukasi yang memadai harus diupayakan untuk mengoptimalkan kenyamanan dan keamanan bagi kelompok dengan diabetes melitus dalam menjalankan ibadah puasa.

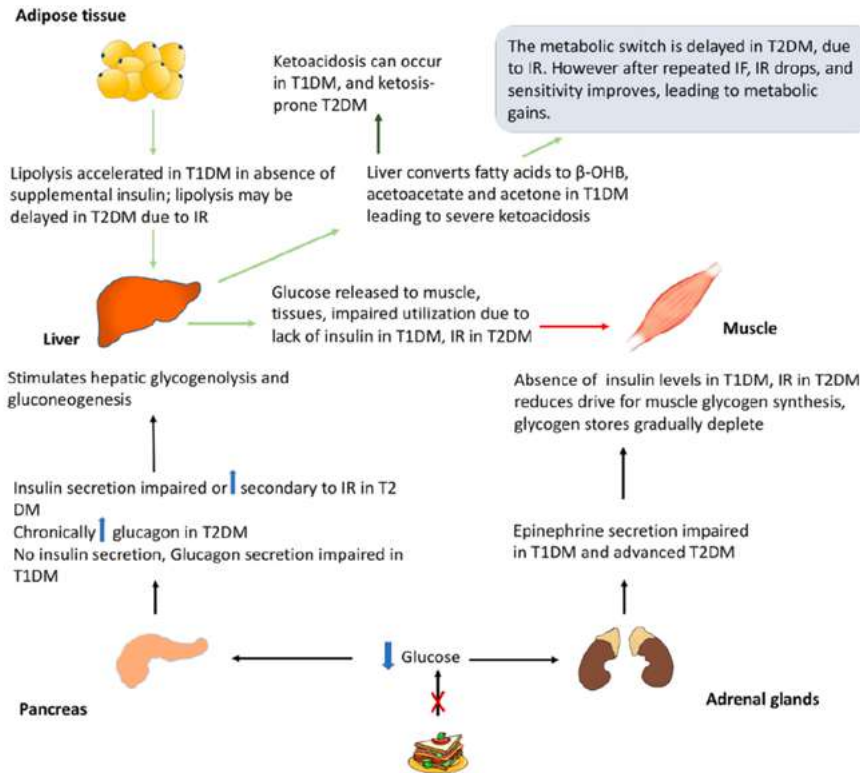
Perubahan fisiologis akibat berpuasa pada individu dengan diabetes

Pada individu yang sehat, peningkatan kadar gula darah akan meningkatkan sekresi insulin yang diikuti dengan respons tubuh untuk menurunkan gula darah melalui sintesis glikogen di organ hati dan otot, serta penghambatan proses *glycogenolysis* dan *gluconeogenesis*. Pada beberapa jam pertama puasa, dapat terjadi penurunan kadar gula darah sehingga produksi insulin akan diturunkan. Dengan semakin lama berpuasa, dan ketika kadar gula darah berada di bawah kadar fisiologis normal (65-70 mg/dl), tubuh akan merespons dengan mensekresikan hormon glukagon dan *epinephrine* untuk menstimulasi terjadinya *glycogenolysis* di organ hati, sehingga dapat menjaga kadar gula darah dalam rentang fisiologis. Seiring berjalannya waktu pada individu yang berpuasa, kadar glukagon dan *epinephrine* juga akan semakin meningkat, sehingga metabolisme glukosa akan ditentukan oleh kombinasi proses *glycogenolysis* dan *gluconeogenesis*, di mana glukosa *de novo* akan disintesis dari gliserol dan residu asam amino. Apabila jumlah glikogen di hati dan otot sudah tidak mencukupi (kurang lebih setelah 12-36 jam berpuasa), maka akan terjadi perubahan metabolik yaitu terjadinya lipolisis serta produksi asam lemak dan gliserol (**Gambar 1**). Asam lemak dari sel adiposa akan dikerahkan untuk membentuk *ketone bodies* yang berfungsi sebagai sumber energi bagi organ vital.¹



Gambar 1. Fisiologi metabolisme glukosa dalam kondisi berpuasa

Berbeda dengan individu sehat, pada individu dengan diabetes melitus, terjadi gangguan sekresi insulin dan glukagon, serta terjadi resistansi insulin dengan derajat yang bervariasi, tergantung jenis diabetes melitus yang diderita. Diabetes melitus sendiri dapat dikategorikan menjadi beberapa jenis, namun dua jenis yang paling sering dijumpai adalah diabetes melitus tipe 1 (*type 1 diabetes mellitus/T1DM*) dan diabetes melitus tipe 2 (*type 2 diabetes mellitus/T2DM*). Pada individu dengan T2DM terutama pada tahap awal, masalah utama yang dihadapi adalah resistansi insulin. Resistansi insulin ini dapat menyebabkan lambatnya perubahan metabolisme, dari yang sebelumnya mengandalkan glukosa, ke arah metabolisme yang mengandalkan asam lemak sebagai sumber energi (**Gambar 2**). Pada individu dengan T1DM ataupun T2DM derajat berat, adanya defisiensi insulin absolut dikhawatirkan dapat memicu ketogenesis yang signifikan diikuti dengan terjadinya hiperglikemia berat.¹



Gambar 2. Patofisiologi kondisi puasa pada penderita diabetes melitus
(IF: *intermittent fasting*, IR: *insulin resistance*)¹

Stratifikasi risiko dan persiapan puasa bagi penderita diabetes

Bagi individu dengan diabetes melitus, melakukan puasa berisiko memengaruhi kontrol glukosa darah akibat adanya perubahan fisiologis terkait perubahan pola makan dan aktivitas fisik.¹ Berpuasa pada bulan Ramadan pada pasien diabetes dapat berpotensi meningkatkan risiko terjadinya komplikasi akut seperti hipoglikemia, hiperglikemia, ketoasidosis diabetikum, dehidrasi, serta trombotosis.² Stratifikasi risiko tersebut dapat terbagi menjadi 3 kategori yaitu risiko rendah, sedang, dan tinggi (**Gambar 3**).³ Individu dengan diabetes perlu mendapat informasi perihal risiko ini dan didorong untuk berkonsultasi kepada dokter terkait persiapan sebelum menjalankan puasa. Berdasarkan data studi *Diabetes and Ramadan-Middle East and North Africa* (DAR-MENA) T1DM, dilaporkan sebanyak 48.5% partisipan tetap melakukan puasa penuh selama bulan Ramadan. Kejadian hipoglikemia berat pada kelompok tersebut dilaporkan tidak berbeda bermakna dengan sebelum Ramadan. Sedangkan pada studi DAR-MENA T2DM, kejadian hipoglikemia dilaporkan meningkat secara signifikan dibandingkan dengan sebelum Ramadan (10.4% vs 4.9%).³ Terkait adanya risiko ini, perlu dilakukan penilaian terhadap individu sebelum menjalankan puasa untuk melihat kesiapan individu dan mempersiapkan *monitoring* bagi individu yang berpuasa oleh tenaga kesehatan. Stratifikasi risiko sesuai rekomendasi IDF-DAR tahun 2021 dapat dilihat dalam **Gambar 3**.³

Risk Element	Risk Score	Risk Element	Risk Score
1. Diabetes type and duration		8. MVD Complications/Comorbidities	
Type 1 diabetes	1	Unstable MVD	6.5
Type 2 diabetes	0	Stable MVD	2
2. Duration of Diabetes (years)		No MVD	
A duration of ≥ 10	1	9. Renal Complications/Comorbidities	
A duration of < 10	0	eGFR < 30 mL/min	6.5
3. Presence of hypoglycaemia		eGFR 30–45 mL/min	4
Hypoglycaemia unawareness	6.5	eGFR 45–60 mL/min	2
Recent Severe hypoglycaemia	5.5	eGFR >60 mL/min	0
Multiple weekly Hypoglycaemia	3.5	10. Pregnancy*	
Hypoglycaemia less than 1 time per week	1	Pregnant not within targets*	6.5
No hypoglycaemia	0	Pregnant within targets*	3.5
4. Level of glycaemic control		Not pregnant	
HbA1c levels > 9% (11.7 mmol/L)	2	11. Frailty and Cognitive function	
HbA1c levels 7.5–9% (9.4–11.7 mmol/L)	1	Impaired cognitive function or Frail	6.5
HbA1c levels < 7.5% (9.4 mmol/L)	0	> 70 years old with no home support	3.5
5. Type of treatment		No frailty or loss in cognitive function	
Multiple daily mixed insulin Injections	3	12. Physical Labour	
Basal Bolus/Insulin pump	2.5	Highly Intense physical labour	4
Once daily Mixed insulin	2	Moderate Intense Physical Labour	2
Basal Insulin	1.5	No physical labour	
Glibenclamide	1	13. Previous Ramadan Experience	
Gliclazide/MR or Glimepiride or Repaglanide	0.5	Overall negative experience	1
Other therapy not including SU or Insulin	0	No negative or positive experience	
6. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG)		14. Fasting hours (location)	
Indicated but not conducted	2	≥ 16 hours	1
Indicated but conducted sub-optimally	1	< 16 hours	0
Conducted as indicated	0		
7. Acute complications			
DKA/ HONC in the last 3 months	3	DKA — Diabetic Ketoacidosis	
DKA/ HONC in the last 6 months	2	HONC — Hyperglycaemic Hyperosmolar Nonketotic Coma	
DKA/ HONC in the last 12 months	1	eGFR — Estimated glomerular filtration rate	
No DKA or HONC	0	MVD — Macrovascular disease	

*Pregnant and breastfeeding women have the right to not fast regardless of whether they have diabetes



Gambar 3. Stratifikasi risiko pada individu dengan diabetes yang akan berpuasa³

Setelah melakukan penilaian risiko sesuai dengan panduan di atas, beberapa rekomendasi dan strategi yang dapat dilakukan untuk memastikan keamanan individu yang akan menjalankan ibadah puasa adalah sebagai berikut:³

1. Individu dengan kategori risiko tinggi (high risk) tidak disarankan untuk berpuasa

Karena tingginya risiko kejadian yang tidak diinginkan jika melakukan puasa, maka individu dalam kategori ini direkomendasikan untuk tidak menjalankan ibadah puasa.

2. Individu dengan kategori risiko sedang (moderate risk) dapat memilih untuk menjalankan ibadah puasa

Keputusan untuk berpuasa pada individu di kategori ini masih dapat dipertimbangkan dengan rekomendasi untuk melakukan konsultasi dan edukasi mengenai pencegahan kejadian yang tidak diinginkan. Apabila diputuskan untuk melakukan puasa, maka individu harus berhati-hati dan segera menghentikan puasa apabila terjadi kejadian yang tidak diinginkan.

3. Individu dengan kategori risiko rendah (low risk) dapat menjalankan ibadah puasa

Individu dalam kategori ini memiliki risiko yang tergolong rendah untuk terjadinya hal yang tidak diinginkan selama menjalankan ibadah puasa, edukasi tetap diperlukan untuk dapat meminimalkan risiko yang mungkin dapat terjadi.

Selain rekomendasi terkait stratifikasi risiko, beberapa strategi juga disarankan untuk dilakukan pada setiap kategori individu dengan diabetes sebelum menjalankan puasa, antara lain:³

1. Edukasi pengobatan secara fokus terkait puasa selama Ramadan
2. Penilaian sebelum Ramadan, termasuk penilaian kewaspadaan terhadap hipoglikemia
3. Edukasi untuk melakukan gaya hidup sehat dan aktif
4. Melakukan pemantauan gula darah secara mandiri dan berkelanjutan
5. Melakukan modifikasi terhadap *regimen* terapi sesuai kebutuhan.

Penyesuaian terapi diabetes pada masa puasa

Penyesuaian terkait manajemen terapi diabetes melitus pada bulan Ramadan, baik pada penderita T1DM maupun T2DM, merupakan salah satu upaya untuk dapat meminimalkan kejadian yang tidak diinginkan pada saat menjalankan ibadah puasa.

Pada individu dengan T1DM, puasa Ramadan dapat meningkatkan risiko kesehatan yang sangat tinggi, terutama individu dalam kondisi sebagai berikut:⁴

- Akses pelayanan medis yang terbatas
- Kontrol gula darah yang buruk atau tidak stabil
- Tidak menyadari tanda hipoglikemia (*hypoglycemia unawareness*)
- Hospitalisasi berulang
- Pasien yang tidak bersedia/tidak dapat memantau kadar gula darahnya secara mandiri.

Pada individu dengan T2DM, penyesuaian terapi disesuaikan dengan kebutuhan, terutama mengacu pada hasil penilaian kontrol gula darah sebelum Ramadan. Pemberian obat antidiabetes ataupun insulin untuk penderita T2DM dapat diberikan dengan penyesuaian sebagai berikut:^{2,3,4,5}

1. Metformin

- *Metformin* relatif aman untuk digunakan pada pasien DM yang sedang berpuasa, karena tergolong jarang mengakibatkan hipoglikemia, namun pada beberapa pasien tetap diperlukan penyesuaian dosis dan jadwal.
- Pasien yang menggunakan *metformin* satu kali sehari tidak memerlukan penyesuaian dosis dan obat dapat dikonsumsi setelah buka puasa. Demikian pula pada pasien yang menggunakan *metformin* dua kali sehari, juga tidak perlu penyesuaian dosis dan obat dapat dikonsumsi setelah buka puasa dan sahur.
- Pasien yang menggunakan *metformin* tiga kali sehari, maka pada saat buka puasa obat diminum 2 tablet sekaligus, dan saat sahur cukup mengonsumsi 1 tablet saja.
- Pemberian *metformin* lepas lambat (*prolonged release* atau *extended release*), juga tidak perlu penyesuaian dosis, dan obat diminum saat buka puasa.

2. Acarbose

- *Acarbose* menghambat kerja enzim *alpha-glucosidase* yang memecah karbohidrat menjadi glukosa di usus, sehingga memperlambat penyerapan glukosa dan memodifikasi sekresi insulin.
- Risiko hipoglikemianya tergolong rendah sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis selama puasa.

3. Thiazolidinediones

Mekanisme kerjanya mengaktifkan *peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) gamma* yang terdapat di sel lemak, otot, dan hati, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin tanpa meningkatkan sekresi insulin. Hal ini menyebabkan risiko hipoglikemia yang rendah, sehingga tidak diperlukan perubahan dosis dan obat dapat diminum saat berbuka ataupun sahur.

4. Agonis GLP-1

- Obat agonis reseptor GLP-1 meniru kerja hormon *incretin*, GLP-1 endogen, yaitu meningkatkan sekresi insulin sehingga dapat menurunkan glukosa dalam darah, yang bergantung pada glukosa (*glucose-dependent*).
- Agonis reseptor GLP-1 juga mengurangi sekresi glukagon, meningkatkan penyerapan glukosa dan penyimpanan glikogen di otot, mengurangi produksi glukosa oleh hati, mengurangi nafsu makan, dan memperlambat pengosongan lambung.
- Risiko hipoglikemianya tergolong rendah ketika digunakan sebagai monoterapi. Penelitian terakhir juga menunjukkan bahwa kombinasi agonis GLP-1 dengan *metformin* efektif dalam mengurangi berat badan dan kadar HbA1c.
- Sebelum Ramadan, pasien sebaiknya sudah melakukan pengaturan dosis GLP-1 sesuai dengan target HbA1c dan kadar glukosa darah yang ingin dicapai, sehingga 6 minggu sebelum Ramadan pasien sudah menggunakan dosis yang tepat.

5. DPP-4 inhibitor

- DPP-4 adalah enzim yang dengan cepat memetabolisme GLP-1. Pemberian DPP-4 inhibitor secara efektif dapat meningkatkan kadar GLP-1 di dalam sirkulasi, sehingga merangsang insulin, namun tergantung pada glukosa (*glucose-dependent*).
- Obat yang termasuk golongan DPP-4 inhibitor seperti *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *alogliptin*, dan *linagliptin*, yang diberikan per oral satu atau dua kali sehari, merupakan salah satu obat antidiabetik dengan toleransi yang baik pada pasien yang berpuasa dengan risiko hipoglikemia yang rendah.
- Obat-obatan ini tidak memerlukan perubahan dosis ataupun cara pemberian selama bulan Ramadan.

6. Sulfonylurea

- *Sulfonylurea* bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin di sel β pankreas yang tidak tergantung pada glukosa (*glucose-independent*) sehingga mengakibatkan kejadian hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya.
- Risiko hipoglikemia ini bervariasi antarobat karena interaksi reseptor, afinitas obat, dan lama kerja obat dalam tubuh yang berbeda.
- Insiden hipoglikemia tertinggi dikaitkan dengan *glibenclamide* (25,6%), diikuti oleh *glimepirid* (16,8%), dan *gliclazide* (14,0%).
- Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa pasien dengan DM dapat terus menggunakan *sulfonylurea* generasi kedua dan berpuasa dengan aman. Pemberian *sulfonylurea* sekali sehari pada pasien diabetes dapat diberikan saat berbuka puasa, dan pada pasien dengan kadar glukosa darah yang terkontrol dapat dipertimbangkan untuk menurunkan dosis.
- Pasien yang mengonsumsi *sulfonylurea* dua kali sehari, maka dosis obat saat berbuka sama dengan dosis sebelumnya, namun dosis yang diberikan saat sahur harus diturunkan terutama pada pasien dengan glukosa darah yang terkontrol baik.

7. SGLT2 inhibitor

- *Inhibitor* SGLT2 termasuk *dapagliflozin*, *canagliflozin*, dan *empagliflozin*, adalah kelas obat antidiabetik terbaru. *Inhibitor* SGLT2 mengurangi reabsorpsi glukosa di tubulus sehingga meningkatkan ekskresi glukosa oleh ginjal dan akibatnya dapat menurunkan glukosa darah.
- *Inhibitor* SGLT2 dikaitkan dengan risiko hipoglikemia yang rendah sehingga merupakan pilihan pengobatan yang tergolong aman untuk pasien dengan T2DM selama bulan Ramadan.
- Golongan obat ini memiliki efek samping infeksi saluran kemih dan infeksi genital, serta risiko ketoasidosis dan dehidrasi, yang merupakan masalah yang sangat erat kaitannya selama bulan Ramadan.
- Penggunaan obat ini dianjurkan saat berbuka puasa namun tidak perlu penyesuaian dosis, dan dianjurkan mengonsumsi cairan dalam jumlah yang cukup.

8. Insulin

- Penggunaan insulin selama puasa berisiko mengakibatkan hipoglikemia.
- Insulin *analog* lebih direkomendasikan daripada *human* insulin, karena risiko kejadian hipoglikemia yang lebih rendah.
- Hasil penelitian observasional membuktikan bahwa penggunaan insulin basal relatif aman digunakan selama bulan Ramadan dan tidak ada peningkatan kejadian hipoglikemia yang signifikan.
- Pemberian insulin kerja menengah atau kerja panjang sekali sehari diberikan saat berbuka puasa dengan dosis yang diturunkan sebanyak 15-30% dari dosis sebelumnya. Bila diberikan dua kali sehari maka dosis pagi hari diberikan saat berbuka puasa, sedangkan dosis sore hari diturunkan sebesar 50% dan diberikan saat sahur. Insulin kerja cepat atau kerja pendek dapat digunakan untuk lebih mengontrol glukosa darah *postprandial*. Uji coba acak label terbuka menunjukkan bahwa peningkatan kadar glukosa darah *postprandial* setelah berbuka puasa dan tingkat hipoglikemia dilaporkan lebih rendah pada penggunaan insulin kerja cepat seperti *lispro*.
- Pasien yang menggunakan insulin kerja cepat atau kerja pendek maka pada saat berbuka puasa dapat diberikan dosis normal, dosis siang hari tidak diberikan, dan pada saat sahur dosis diturunkan 25-50% dari dosis sebelumnya.
- Insulin *premixed* yang menggabungkan insulin kerja cepat dan insulin kerja menengah lebih mudah digunakan karena membutuhkan lebih sedikit suntikan daripada *regimen* basal-bolus, tetapi mengakibatkan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, sehingga pengaturan dosis harus lebih diperhatikan. Pasien yang menggunakan insulin *premixed* yang diberikan sekali sehari tidak memerlukan penyesuaian dosis dan insulin dapat diberikan saat berbuka puasa.
- Pasien yang menggunakan insulin *premixed* dua kali sehari, maka dosis insulin saat berbuka puasa tetap dan dosis saat sahur diturunkan 25-50% dari dosis sebelumnya.
- Pemberian insulin *premixed* 3 kali sehari perlu dilakukan perubahan, yaitu menghilangkan dosis siang hari, dan menurunkan dosis yang diberikan saat sahur dan berbuka puasa.
- Titrasi dosis sebaiknya dilakukan setiap 3 hari berdasarkan kadar glukosa darah pasien.

Pada pasien dengan T1DM, meskipun dengan risiko yang cukup tinggi, sebagian individu dengan T1DM tetap bersikeras untuk berpuasa. Penyesuaian terapi insulin serta edukasi harus dilakukan pada kelompok individu dengan T1DM. Berdasarkan data penelitian yang ada,

beberapa rekomendasi terkait penyesuaian dosis insulin pada masa puasa telah dirangkum dalam panduan sebagai berikut:³

Tabel 1. Penyesuaian *regimen* insulin selama puasa pada penderita T1DM³

Tipe <i>regimen</i> insulin	Penyesuaian pada puasa Ramadan	Metode <i>monitoring</i> selama Ramadan
<i>Continuous subcutaneous insulin infusion pump (CSII)/insulin pump</i>	Penyesuaian dosis basal <ul style="list-style-type: none"> • Turunkan 20-40%; diberikan 3-4 jam sebelum berbuka puasa • Naikkan 10-30%; diberikan beberapa jam setelah berbuka puasa Dosis bolus <ul style="list-style-type: none"> • Sama seperti sebelum Ramadan 	<i>Continous glucose monitoring (CGM)</i>
Basal-bolus dengan insulin analog	Insulin basal <ul style="list-style-type: none"> • Turunkan dosis 30-40%; diberikan saat berbuka puasa • <i>Rapid Analogue Insulin</i> • Dosis saat sahur diturunkan 30-50% • Hilangkan dosis sebelum makan siang • Dosis setelah berbuka puasa disesuaikan dengan penilaian kadar gula darah 2 jam setelah berbuka 	7 titik pengukuran (dilakukan sebelum dan sesudah makan, pada siang hari-sewaktu puasa, dan tengah malam)
Basal-bolus dengan insulin konvensional	Insulin NPH <ul style="list-style-type: none"> • Dosis yang biasa diberikan pagi hari sebelum bulan Ramadan, diberikan pada malam hari saat bulan Ramadan • 50% dosis sebelum Ramadan, diberikan pada saat sahur <i>Regular insulin</i> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis pada saat makan malam tidak berubah • Dosis pada saat sahur disesuaikan 50% dari dosis malam hari sebelum Ramadan • Dosis siang hari ditiadakan 	7 titik pengukuran (dilakukan sebelum dan sesudah makan, pada siang hari-sewaktu puasa, dan tengah malam)
<i>Premixed insulin</i> (analog atau konvensional)	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis yang biasa diberikan pagi hari dipindahkan pada saat berbuka puasa • 50% dosis yang sebelumnya diberikan pada malam hari sebelum Ramadan diberikan pada saat sahur 	Paling tidak 2-3 pengukuran dalam sehari dan ketika gejala hipoglikemia muncul

Penyesuaian seperti dalam tabel di atas berlaku secara individual dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Perlu juga dilakukan edukasi untuk individu yang berpuasa untuk melakukan pemantauan kadar gula darah secara ketat. Rekomendasi untuk membatalkan puasa juga perlu disampaikan apabila pasien mendapati kondisi berikut:³

- Kadar gula darah <70 mg/dl (ulangi pengukuran dalam 1 jam jika kadar gula darah di antara 70-90 mg/dl)
- Kadar gula darah >300 mg/dl (bisa disesuaikan untuk pasien dengan kadar gula darah terkontrol)
- Muncul gejala hipoglikemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmed SH, et al. Ramadan and diabetes: a narrative review and practice update. *Diabetes Ther.* 2020;11:2477-520.
2. PERKENI. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI. 2019.
3. IDF-DAR International Alliance. Diabetes and Ramadan practical guidelines 2021. Brussels: IDF. 2021.
4. PERKENI. Panduan penatalaksanaan DM tipe 2 pada individu dewasa di bulan Ramadan. Jakarta: PB PERKENI. 2015.
5. Ibrahim M, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8:1-14.