

MEDICINUS

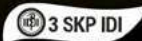
SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



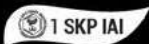
SPECIAL ISSUE

Peran Vitamin D Dalam Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Koinfeksi Sifilis, *Condyloma Acuminata* dan Human
Immunodeficiency Virus (HIV) pada Pria Homoseksual
hal. 20



Potensi Daun dan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.)
Sebagai Antioksidan
hal. 43



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.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

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

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

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

Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Praditya Kasworo, S.I.Kom, M.M.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

www.dexagroup.com

Contents

2 Instruction for Authors


LEADING ARTICLE:

- 3 Peran Vitamin D dalam Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES)
-

RESEARCH

- 10 Profile of Candidiasis Patients in RSUD Dr. Moewardi Surakarta January 2016-December 2019: A Retrospective Study
-

CASE REPORT

- 20 Koinfeksi Sifilis, *Condyloma Acuminata* dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pada Pria Homoseksual 
- 34 Laporan Kasus: Terapi Kombinasi Kuretase dan *Cimetidine* Oral pada Pasien Moluscum Kontagiosum
-

PHARMACEUTICAL

- 43 Potensi Daun dan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) sebagai Antioksidan 
-

MEDICAL REVIEW

- 54 Tuberkulosis Okular
- 62 Peran Balneoterapi pada Psoriasis
-

PATIENT COMPLIANCE

- 85 Peran vitamin D pada Progresivitas Penyakit Kronis: Perluakah Supplementasi Rutin?

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, Fellender-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xix

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 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

Peran Vitamin D dalam Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Sukanto Koesnoe, Dhiya Khoirunnisa, Ghina Shabrina Awanis, Anjani Larasati

Divisi Alergi-Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik yang menyebabkan terjadinya disregulasi yang luas pada sistem imun. Penyakit ini memiliki patofisiologi yang kompleks karena adanya interaksi antarfaktor yang dapat menghasilkan respons imun yang abnormal. Respons imun yang abnormal ini mengakibatkan timbulnya reaksi inflamasi di berbagai organ yang berujung pada terjadinya kerusakan jaringan dan organ. Studi menunjukkan bahwa vitamin D memiliki aktivitas sebagai imunomodulator sehingga berpotensi menjadi bagian dari tata laksana kasus LES. Potensi suplementasi vitamin D dalam perbaikan klinis pasien LES telah cukup banyak diteliti. Dalam beberapa studi, dijumpai efek positif dari pemberian suplementasi vitamin D pada pasien LES. Hal ini berkaitan dengan kondisi defisiensi vitamin D yang diketahui berasosiasi dengan aktivitas penyakit LES serta frekuensi eksaserbasi. Vitamin D dalam bentuk aktifnya, *calcitriol*, juga diketahui memiliki peran penting dalam patogenesis LES. Suplementasi vitamin D dilaporkan dapat membantu mengurangi aktivitas penyakit serta memperbaiki kondisi klinis pasien LES.

Kata kunci: vitamin D, LES, aktivitas penyakit

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease that leads to various immune system dysregulation. SLE has complex pathophysiology involving interaction between factors that will produce abnormal immune response. This abnormal immune response results in inflammatory reactions throughout various organs, and this chronic process will lead to tissue and organ damage. Vitamin D has been studied for its' role as an immunomodulator, therefore it is potential to be part of SLE management. The potential benefits of vitamin D supplementation to improve clinical conditions of SLE patients has been investigated. Some studies showed that there were positive effects after supplementation with vitamin D in SLE patients. This can be explained considering vitamin D deficiency is associated with disease activity and frequency of exacerbations in SLE. Vitamin D's active form, *calcitriol*, was found to have an important role in the pathogenesis of SLE. Study found that vitamin D supplementation could help to reduce disease activity and improve clinical condition in SLE patients.

Keywords: vitamin D, SLE, disease activity

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik yang menyebabkan terjadinya berbagai disregulasi sistem imun yang kompleks.¹ Studi menunjukkan bahwa terdapat prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada pasien LES yang dipengaruhi oleh berbagai faktor.^{2,3} Studi lain juga menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D pada pasien LES berhubungan dengan aktivitas penyakit serta frekuensi kekambuhan (*flare*) yang lebih sering.⁴ Vitamin D yang sebelumnya telah diketahui memiliki peran dalam regulasi metabolisme *calcium-phosphate* dan mineralisasi tulang ternyata memiliki aktivitas sebagai imunomodulator yang berperan dalam sistem imun bawaan dan adaptif, sehingga memiliki potensi untuk terlibat sebagai salah satu bagian dalam manajemen kasus LES.

PEMBAHASAN

Produksi dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D terbentuk dari prohormon vitamin D₃ dan D₂. Vitamin D₂ (*ergocalciferol*) didapatkan melalui radiasi UV dari *ergosterol* yang merupakan komponen *steroid* yang dapat ditemukan pada tumbuhan, utamanya pada *fungi*, sedangkan D₃ (*cholecalciferol*) dapat ditemukan di kulit setelah *7-dehydrocholesterol* terpapar oleh sinar ultraviolet. Pada individu sehat, sintesis vitamin D dipengaruhi oleh paparan matahari yang adekuat, musim, serta kadar melanin pada kulit.^{5,7} Selain itu, vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan (alami atau yang difortifikasi) serta suplemen.⁸

Vitamin D₂ dan D₃ merupakan suatu bentuk yang inaktif secara biologis sehingga harus melalui proses modifikasi dalam tubuh menjadi bentuk aktif. Pada tahap awal D₂ dan D₃ dikonversi menjadi 25-*hydroxyvitamin D* [25(OH)D] oleh 25-*hydroxylase* di *liver* (utama) dan beberapa sel lain di kulit.⁴ 25(OH)D merupakan bentuk utama dari vitamin D yang mengalir di darah. Saat vitamin D dibutuhkan oleh tubuh, 25(OH)D akan diubah menjadi 1,25-*dihydroxyvitamin D*₂ atau D₃ (*calcitriol*) oleh 1 α -*hydroxylase* di ginjal, kulit, serta sel-sel sistem imun. Molekul 1,25(OH)₂D₃ dapat menempel dengan reseptor vitamin D (vitamin D *receptor*/VDR) yang berfungsi sebagai faktor transkripsi di dalam nukleus sel kemudian membentuk kompleks dengan reseptor *retinoid-x* (*retinoid X receptor*/RXR). Kompleks ini akan berikatan dengan area spesifik pada DNA sel yang bersebelahan dengan gen target dan membentuk protein. Mekanisme ini menunjukkan bahwa 1,25D dapat memicu aktivitas gen di berbagai sel dan merupakan dasar dari efek fisiologis yang dihasilkan oleh vitamin D.⁷

Patofisiologi Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik di mana terjadi disregulasi pada sistem imun bawaan (*innate*) dan adaptif.¹ Patofisiologi LES bersifat kompleks oleh karena adanya interaksi antarfaktor yang akan menghasilkan respons imun yang abnormal. Penyakit ini juga telah lama dikenal memiliki komponen herediter. Gen yang mengkode komponen imun seperti HLA, IRF5, ITGAM, STAT4, BLK, dan CTLA4 telah dihubungkan dengan predisposisi kejadian LES.^{9,10,11}

Faktor pemicu yang berasal dari lingkungan (misalnya paparan radiasi ultraviolet, merokok, obat-obatan, infeksi virus seperti Epstein-Barr Virus (EBV), asupan vitamin D yang rendah, lingkungan penuh polutan) serta modifikasi epigenetik memiliki peran dalam patogenesis LES. Pada kebanyakan kasus LES, kehadiran antibodi mendahului diagnosis, seringkali selama bertahun-tahun, dengan akumulasi autoantibodi spesifik LES seperti antibodi terhadap antigen Smith dan *double stranded* DNA (dsDNA) yang dianggap paling dekat dengan perkembangan penyakit klinis yang nyata.^{10,11,12}

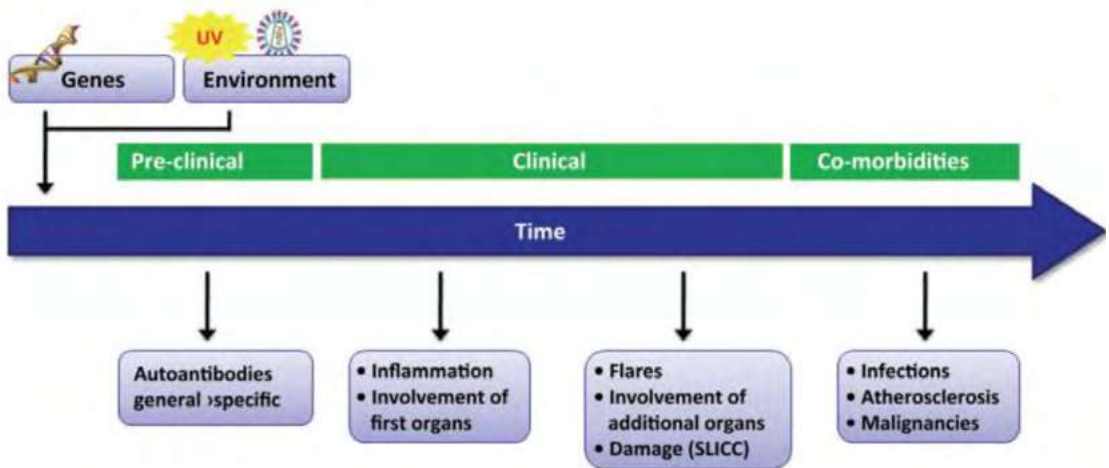
Abnormalitas respons imun yang terjadi pada kasus LES berupa aktivasi sistem imun bawaan akibat kompleks imun atau protein *self-antigen*, rendahnya ambang batas aktivasi sistem imun adaptif, regulasi sel T dan sel B yang tidak efektif, serta menurunnya kebersihan kompleks imun dan sel yang mengalami apoptosis yang kemudian terdepositasi di berbagai organ. Respons imun yang abnormal ini mengakibatkan timbulnya inflamasi di berbagai organ. Selanjutnya, proses yang berlangsung secara kronik ini akan mengakibatkan kerusakan jaringan dan organ yang luas.¹³

Aktivitas Penyakit LES

Penyakit LES dimulai dari fase klinis dengan karakteristik berupa adanya autoantibodi umum pada penyakit autoimun sistemik dan berproses menjadi lebih spesifik. Pada masa ini terdapat fase kekambuhan (*flare*) dan fase remisi penyakit, serta kerusakan jaringan akibat pengobatan, seperti alopesia, eritema, gangguan kognitif, penyakit katup jantung, nekrosis avaskular, ruptur tendon, artropati Jaccoud, dan osteoporosis.¹⁴

Sequelae klinis umumnya didahului oleh aktivasi jalur sistem imun dan akumulasi autoantibodi spesifik patogenik, yang menunjukkan adanya jeda dalam toleransi imun dan jalur *feed-forward* dari patogenesis penyakit.^{1,15} Meskipun 20-30% dari pasien LES mengalami penyakit kronis yang aktif atau *quiescent*, sebagian besar pasien LES memiliki perjalanan penyakit yang fluktuatif, dengan adanya periode penyakit klinis aktif dan *flare* diselingi dengan beberapa episode aktivitas penyakit yang rendah. Rentang eksaserbasi atau *flare* penyakit pada LES

dimulai dari episode ringan atau sedang yang dapat dikelola di klinik dalam jangka waktu panjang hingga *flare* berat yang mengancam jiwa, yang memerlukan perawatan medis di rumah sakit serta berisiko mengakibatkan kerusakan organ permanen, berhubungan dengan morbiditas yang signifikan, dan berkontribusi pada peningkatan biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan.^{1,16}

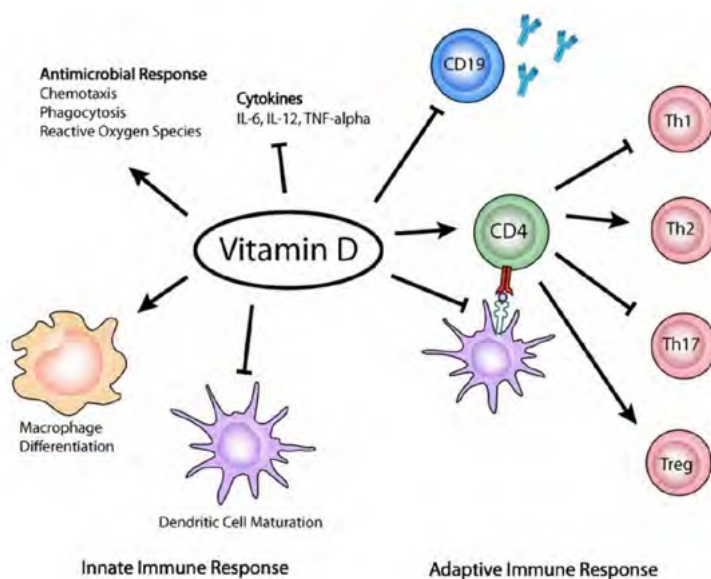


Gambar 1. Perjalanan penyakit lupus eritematosus sistemik⁴

Pengukuran aktivitas penyakit pada LES bertujuan untuk mengevaluasi *outcome* klinis, membandingkan perbedaan bermakna antarpasien LES dalam satu kelompok, serta menilai aktivitas penyakit secara longitudinal sebagai bahan observasi dan percobaan klinis. Saat ini sudah ada beberapa alat ukur yang dapat digunakan dalam menilai aktivitas penyakit LES, salah satunya dengan menggunakan skor *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI).¹⁷

Peran vitamin D dalam sistem imun dan perjalanan penyakit LES

Vitamin D dalam bentuk aktifnya yaitu *calcitriol* [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] terlibat dalam respons imun bawaan (*innate*) dan respons imun adaptif. Dalam respons imun primer/bawaan, *calcitriol* berperan dalam meningkatkan kapasitas sel dendritik untuk melakukan kemotaksis, fagositosis, juga memodulasi diferensiasi sel dendritik menjadi fenotipe yang lebih tolerogenik.⁴ Sel dendritik merupakan sel integral yang menginisiasi respons imun primer untuk melakukan fagositosis dan memproses antigen, yang kemudian digunakan untuk mengaktivasi respons imun adaptif. Selain itu, sel dendritik juga memiliki peranan dalam toleransi sel T, sebuah proses yang sangat penting dalam mencegah terbentuknya sel T yang autoreaktif.^{18,19} Berdasarkan penjelasan tersebut, terdapat kemungkinan bahwa kekurangan vitamin D memiliki peran pada patogenesis serta derajat keparahan penyakit autoimun.²⁰ *Calcitriol* juga berperan dalam memodulasi respons imun yang diinisiasi oleh sel neutrofil dan eosinofil melalui produksi *cytokine* proinflamasi, khususnya IL-15 yang diproduksi oleh eosinofil.^{21,22} Pada respons imun adaptif, *calcitriol* berperan dalam menjaga keseimbangan diferensiasi sel T menjadi sel T *helper* 1 (Th1) dan T *helper* 2 (Th2). Beberapa studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa *calcitriol* menghambat produksi IL-17, diferensiasi Th17, dan meningkatkan produksi sel T reg (CD4+ dan CD25+) yang memproduksi *cytokine* antiinflamasi IL-10.²² Selain itu, *calcitriol* juga meningkatkan ekspresi IL-4 dan menghambat produksi IFN- γ dari sel T CD4+ naif secara *in vitro*, sehingga menunjukkan kapasitas untuk menghambat diferensiasi sel T menjadi Th1 dan secara tidak langsung meningkatkan diferensiasi sel Th2.²³ Efek ini memberikan kemungkinan peran *calcitriol* pada pencegahan atau tata laksana pada beberapa penyakit autoimun yang dimediasi oleh sel Th1, seperti *multiple sclerosis*, diabetes melitus tipe 1, *rheumatoid arthritis* (RA), juga penyakit autoimun yang dimediasi oleh IFN- γ seperti lupus eritematosus sistemik (LES).^{24,25}



Gambar 2. Peran vitamin D dalam respons imun alamiah dan adaptif⁴

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang semakin meningkat.²⁶ Hal ini diyakini terjadi akibat perubahan gaya hidup manusia seiring perkembangan zaman, di mana aktivitas sehari-hari cenderung lebih banyak dilakukan dalam ruangan tertutup, dengan paparan sinar matahari yang terbatas.²⁷ Risiko ini menjadi semakin meningkat pada pasien LES.^{2,3} Pasien LES harus menghindari paparan sinar matahari akibat fotosensitivitas yang dimiliki. Ditambah lagi, konsumsi obat *corticosteroid*, antikonvulsan, serta antimalaria jangka panjang juga diketahui dapat menyebabkan *down-regulation* fungsi reseptor vitamin D serta mengubah proses metabolisme vitamin D dalam tubuh.²⁸ Hubungan antara defisiensi vitamin D dengan penyakit LES cukup menarik, tidak hanya sebagai akibat. Beberapa studi meyakini bahwa hubungan kedua hal ini berlangsung dua arah. Defisiensi vitamin D juga diyakini sebagai faktor risiko penting tidak hanya dalam patogenesis LES, namun juga pada tingkat aktivitas penyakit. Hal ini didukung oleh studi-studi terkait penyakit autoimun lain, seperti *multiple sclerosis* dan diabetes melitus tipe 1, yang menemukan defisiensi vitamin D sebagai faktor risiko yang bermakna.²⁹

Beberapa studi melaporkan bahwa kadar serum vitamin D pasien LES relatif lebih rendah dibandingkan populasi umum.^{4,28} Defisiensi vitamin D diketahui berasosiasi dengan aktivitas penyakit LES serta frekuensi eksaserbasi (*flare*).⁴ Hubungan dua arah antara LES dengan defisiensi vitamin D tidak mengejutkan, jika mempertimbangkan bukti dari studi *in vitro* yang sudah dijelaskan sebelumnya, terkait peran *calcitriol* dalam respons imun primer dan adaptif, utamanya diferensiasi sel dendritik serta produksi *interferon* tipe 1, yang merupakan proses penting dalam patogenesis LES.

Studi oleh Disanto et al. (2012) menemukan adanya distribusi musiman pada pola insiden penyakit autoimun, termasuk LES, yang cenderung meningkat pada bulan April dan menurun pada bulan Oktober. Temuan dari studi ini menunjukkan bahwa terdapat faktor musiman yang terkait dengan tingkat paparan sinar UV B yang dibutuhkan untuk memproduksi *calcitriol* sebagai salah satu faktor penyebab terjadinya LES.²⁹ Potensi defisiensi vitamin D sebagai penyebab LES juga telah diteliti dari perspektif studi genetika. Reseptor vitamin D diekspresikan oleh hampir seluruh sel yang berperan dalam sistem imun. Beberapa studi telah menemukan adanya hubungan antara polimorfisme gen reseptor vitamin D dengan penyakit LES.^{30,31} Temuan dari studi-studi tersebut juga dikonfirmasi oleh sebuah metaanalisis yang menemukan bahwa beberapa polimorfisme reseptor vitamin D dapat memberikan kerentanan terhadap penyakit autoimun seperti LES.³²

Peran vitamin D dalam aktivitas penyakit LES

Defisiensi vitamin D telah dikorelasikan dengan aktivitas penyakit LES pada beberapa studi. Akan tetapi, bukti literatur yang ada hingga saat ini menunjukkan hasil yang bervariasi.³³ Beberapa studi tidak menemukan adanya hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D dengan aktivitas penyakit LES.³³⁻³⁵ Hasil yang berbeda tampak pada sebuah *systematic review* yang dilakukan oleh Sakthiswary et al. (2013) di mana didapatkan hubungan terbalik yang signifikan antara kadar vitamin D dengan aktivitas penyakit LES (berdasarkan pengukuran skor

SLEDAI, kadar titer anti-dsDNA tinggi, dan kadar komplemen yang rendah).³⁶

Potensi suplementasi vitamin D dalam perbaikan klinis pasien LES telah diteliti dalam berbagai studi. Sebuah penelitian kohort prospektif yang melibatkan 1.006 pasien yang menerima suplementasi vitamin D sebanyak 50.000 IU selama hampir 128 minggu menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D memperbaiki kondisi klinis penyakit LES, menurunkan aktivitas penyakit, serta memperbaiki kondisi proteinuria.³⁷ Penelitian lain yang dilakukan oleh Abou-Raya, et al. (2013) juga menemukan penurunan aktivitas penyakit serta perbaikan parameter penanda inflamasi setelah pemberian suplementasi vitamin D selama 12 bulan.³⁸

Saat ini, bukti ilmiah berupa hasil studi preklinis yang mempelajari peran vitamin D sebagai imunomodulator semakin banyak, dan secara keseluruhan semakin mendukung peran penting vitamin D dalam fungsi dan kinerja sistem imun tubuh. Secara spesifik pada kasus LES, defisiensi vitamin D berperan sebagai faktor risiko penting akan patogenesis penyakit LES. Penelitian lebih lanjut, khususnya pada tahap klinis, perlu dilakukan untuk mengetahui peran vitamin D dalam aktivitas penyakit serta manfaat klinisnya pada tata laksana LES.

KESIMPULAN

Vitamin D tidak hanya memiliki fungsi untuk menjaga homeostasis *calcium*, *phosphate*, dan berbagai mineral lainnya serta menjaga integritas skeletal, namun berperan juga dalam sistem imun dengan aktivitasnya sebagai imunomodulator. Vitamin D juga diketahui memiliki peran dalam perkembangan dan aktivitas berbagai penyakit, salah satunya pada kondisi lupus eritematosus sistemik (LES). Vitamin D didapatkan melalui paparan cahaya matahari yang adekuat, konsumsi makanan tinggi vitamin D, dan melalui suplementasi. Pada pasien LES yang rawan mengalami defisiensi vitamin D, suplementasi vitamin D dapat membantu menurunkan aktivitas penyakit serta juga memperbaiki kondisi klinis pasien. Pasien LES dengan kadar vitamin D yang adekuat juga dilaporkan lebih jarang mengalami fase kekambuhan (*flare*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun.* 2021;119:102615.
2. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: An update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(5):453-63.
3. Handel AE, Handunnetthi L, Ebers GC, Rama opalan SV. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis: Common etiological features. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(12):655-64.
4. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune response modulation by Vitamin D: Role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6:513.
5. Charoenngam N. Vitamin D and rheumatic diseases: A review of clinical evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10659.
6. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-64.
7. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319–29.
8. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92(1):4–8.
9. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518-26.
10. Durcan L, O'dwyer T, Petri M. Seminar Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet* 2019;393(10188):2332-43.
11. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* 2019;96:1–13.
12. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):14-25.
13. Brown S. Systemic lupus erythematosus [Internet]. *Nursing Times.* 2003 [cited 2022 May 9]. p. 30. Available from:

DAFTAR PUSTAKA

- <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/immunology/systemic-lupus-erythematosus-07-10-2003/>
14. Bijlsma JWJ, Hachulla E. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 2nd ed. Adwan M, editor. Saudi Medical Journal 2015;36:476–505.
 15. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning Risk of Disease Transition in Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients Utilizing Soluble Mediators and Clinical Features. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):630-42.
 16. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019;28(1):114-22.
 17. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: The challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):183.
 18. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
 19. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502–21.
 20. Iruretagoyena MI, Wiesendanger M, Kalergis AM. The Dendritic Cell-T Cell Synapse as a Determinant of Autoimmune Pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 2006;12(2):131-47.
 21. Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. *Journal of Innate Immunity*. 2017;9(4):375–86.
 22. Bishop EL, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus*. 2020;5(1):e10405.
 23. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, Barta LE, Praska CE, Nashold FE. Vitamin D actions on CD4+ T cells in autoimmune disease. *Front Immunol*. 2015;6:100.
 24. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;324(1):23–33.
 25. Chambers ES, Suwannasaen D, Mann EH, Urry Z, Richards DF, Lertmemongkolchai G, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with transforming growth factor- β increases the frequency of Foxp3+ regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2. *Immunology*. 2014;143(1):52–60.
 26. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Quinones L, Hollis BW. Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32°72': Evidence of deficiency. *Journal of Perinatology*. 2007;27(9):568–71.
 27. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79.
 28. Kamen DL. Vitamin D in Lupus: New Kid on the Block? *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68(3):218.
 29. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hyppönen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ons.gov.uk/>
 30. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Research*. 2010;20(10):1352–60.
 31. Yang CY, Leung PSC, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2013;45:217–26.

32. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2011;38(6):3643–51.
33. Souto MID, Coelho A, Guo C, Mendonça L, Argolo S, Papi J, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: Prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus*. 2011;20(10):1019–26.
34. Stockton KA, Kandiah DA, Paratz JD, Bennell KL. Fatigue, muscle strength and vitamin D status in women with systemic lupus erythematosus compared with healthy controls. *Lupus*. 2012;21(3):271–8.
35. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analysis of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
36. Sakthiswary R, Raymond AA. The Clinical Significance of Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *PLoS One*. 2013;8(1):e55275.
37. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: Modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(7):1865–71.
38. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2013;40(3):265-72.

Profile of Candidiasis Patients in RSUD Dr. Moewardi Surakarta January 2016-December 2019: A Retrospective Study

Nurrachmat Mulianto,¹ Siti Efrida Fiqnasyani¹

Dermatovenereology Department, Medical Faculty of University of Sebelas Maret/ Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, Central Java, Indonesia

Abstract

Background: Candidiasis is caused by *Candida sp.* infection, mainly *Candida albicans*. The skin, mucous membranes, nails, and digestive tract are organs that can be affected by this infection. The risk of infection is higher in immunocompromised individuals. **Objective:** To determine the profile of candidiasis patients in Dr. Moewardi Hospital Surakarta between January 2016-December 2019. **Method:** This is a retrospective, descriptive study that evaluate the distribution of sex, age, primary diagnosis, comorbidities, and candidiasis type among candidiasis patients in RSUD Dr. Moewardi. **Results:** During study period, there were 177 candidiasis patients (147 outpatients and 30 inpatients). Pseudohyphae was seen in all inpatients' KOH test. Majority of the patients are women (77,97%), age distribution varies between outpatients and inpatients. Cutaneous candidiasis was found in 53,74% outpatients and 66,67% inpatients. Type 2 diabetes mellitus was the most frequent (20%) comorbidity among those patients. Topical miconazole 2% and systemic fluconazole 150 mg were given to 42,37% and 33,90% patients, respectively.

Keywords: candidiasis, KOH, patient profile

Abstrak

Latar Belakang: Kandidiasis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Candida sp.*, terutama *Candida albicans*. Kandidiasis dapat terjadi pada kulit, membran mukosa, kuku, dan saluran pencernaan, dengan risiko yang lebih tinggi pada orang dengan gangguan sistem imun. **Tujuan:** Mengetahui profil penderita kandidiasis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2016-Desember 2019. **Metode:** Penelitian deskriptif retrospektif ini mengkaji jenis kelamin, usia, diagnosis primer, penyakit penyerta, dan distribusi tipe kandidiasis di RSUD Dr. Moewardi. **Hasil:** Selama periode studi, terdapat 177 pasien kandidiasis, di mana 147 pasien menjalani rawat jalan dan 30 menjalani rawat inap. *Pseudohyphae* ditemukan pada semua tes KOH pasien rawat inap. Mayoritas pasien kandidiasis berjenis kelamin wanita (77,97%), dengan distribusi usia yang bervariasi pada pasien rawat jalan dan rawat inap. Kandidiasis kulit ditemukan pada 53,74% pasien rawat jalan dan 66,67% pasien rawat inap. Diabetes melitus tipe 2 merupakan komorbiditas yang paling banyak ditemukan (20%) pada pasien kandidiasis. Terapi *antifungal* yang digunakan adalah *miconazole* 2% topikal yang diberikan pada 42,37% pasien serta *fluconazole* sistemik 150 mg yang diberikan pada 33,90% pasien.

Kata kunci: kandidiasis, KOH, profil pasien

BACKGROUND

Candidiasis, or also known as candidosis, is a group of infectious diseases that cause by primary or secondary infection of various *Candida* sp., predominantly *Candida albicans*.^{1,2} These microorganisms primarily infect the skin, nails, mucous membranes and the gastrointestinal tract, but they can also spread throughout the body causing systemic disease.³

Candidiasis is prevalent in developing countries, but can be found throughout the world and can affect entire population, mostly in tropical areas with high level of humidity. Global Burden Fungal Disease 2017 reported that there were 159,253 cases of candidiasis in 39 countries, where 60% of the cases were found in the ICU, followed by cancer and transplantation units as much as 13%.⁴ Research conducted by Xiao, et al. (2018) in China stated that skin disorders caused by *Candida* infection ranks the third (14%) from all fungal infections of the skin and is one of the opportunistic fungal infections associated with immunodeficiency.⁵ Puspitasari, et al. (2019) reported 298 new cases of candidiasis in 2013-2016 at the Dermatology and Venereology Polyclinic of RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. The most prevalent type of candidiasis was intertriginous candidiasis (50.5%), with majority of the patients were women (62.4%). Most of the case (31.5%) is found in age range 45-64 years. Diabetes mellitus is the most prevalent comorbidity found among the patients.⁶

Candidiasis infection occurs due to an overgrowth of the fungus, which is normally present in small numbers. Underlying risk factors including changes in vaginal acidity or hormonal imbalance can cause the number of *Candida* spp. multiplied, followed by symptoms of candidiasis.^{7,8} Other conditions that cause candidiasis are chronic diseases, severe immune disorders, AIDS, diabetes and thyroid disorders, administration of corticosteroid drugs and cytostatics. Workers whose hands are continually exposed to water, baby's bottom that frequently contacted with urine, excessive sweating, especially in obese people, were also risk factors for the development of candidiasis.^{4,7,8} Local or systemic factors can influence the invasion of *Candida* into body tissues. Age is an important factor that often causes oral thrush, especially in neonates. Women in the third trimester of pregnancy are more likely to develop vulvovaginal candidiasis.¹

Based on clinical classification, candidiasis is divided into two types, i.e. superficial and systemic candidiasis. Clinical manifestations of superficial candidiasis usually occur as vulvovaginitis with lumpy milky vaginal discharge accompanied by itching sensation and satellite lesions around the genitals, candidiasis of nails and skin with symptoms of itching, satellite lesions and white patches or brittle nails. Systemic candidiasis is usually develop as acute infection and can affect various organs such as central nervous system, eyes, kidneys, joints, meninges, and lungs.⁹ Based on the disease course, candidiasis can be divided into acute, subacute, or chronic candidiasis with clinical manifestations vary based on organ that affected.²

Diagnosis of candidiasis can be made through history taking, physical examination, and additional tests. Direct examination with KOH solution, Gram staining, and culture test using Sabouraud dextrose agar are usually used as diagnostic tests.¹⁰ Candidiasis can be treated using topical or systemic therapy. Topical therapy that can be given in oral mucosal infections is gentian violet 0.5-1% twice a day for 3 days. For vaginal candidiasis, single dose vaginal suppository containing clotrimazole 500 mg, single dose oral fluconazole 150 mg, or oral itraconazole 200 mg twice a day can be chosen. Cutaneous candidiasis can be treated with miconazole 2% (cream), clotrimazole (powder, 1% solution or cream), or 1% cyclopyroxylamine (solution or cream). Systemic candidiasis can be treated with ketoconazole 200 mg twice daily for 7-14 days.¹⁰ Precise and timely recognition of the signs and symptoms of candidiasis is very helpful in establishing the diagnosis and giving the prompt treatment. Effective treatment may reduce clinical symptoms and break the chain of infection. Based on the description above, this study aims to evaluate profile of candidiasis patients in RSUD Dr. Moewardi, Surakarta between January 2016 to December 2019.

METHODS

This is a retrospective, descriptive study that use patient's medical record data filtered according to the diagnosis from the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems revision 10* (ICD 10) category B.37; which is used to code candidiasis. Subjects included were candidiasis patients in all age and all sex from all department of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 1, 2016 until December 31, 2019. Type of candidiasis, comorbidities, and treatment given were recorded. Exclusion criteria for this study were patients with incomplete medical record data. Microsoft Excel is used for data processing without using software such as SPSS.

This research has been reviewed and granted ethical approval by ethics committee of RSUD Dr. Moewardi Surakarta with ethical clearance number 953/X/HREC/2021.

RESULTS

Data search within the study period found 177 patients that were diagnosed with candidiasis from total 1126 cases of superficial dermatophytosis registered in the electronic medical record of RSUD Dr. Moewardi Surakarta (outpatients and inpatients). The number

of candidiasis patients in the outpatient unit was 147 patients (83%) and in the inpatient unit was 30 patients (17%). As shown in **figure 1**, demographic characteristic of the subjects showed that candidiasis patients are mostly female (79.59% and 70% in outpatient and inpatient unit, respectively). Candidiasis patients from outpatient units throughout RSUD Dr. Moewardi Surakarta were mostly found in the age group 0-10 and 21-30 years (19.05% each), meanwhile from the inpatient unit, most of the patients are in the age group 51-60 years (33.33%).

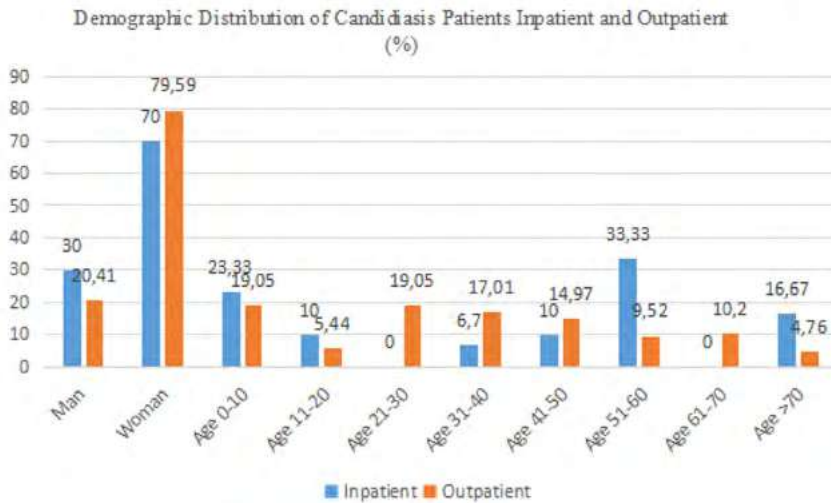


Figure 1. Demographic characteristics of candidiasis patients in outpatient and inpatient units of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

Number of candidiasis patients in outpatient units showed declining trend, with the highest number recorded in 2016 (53 patients) compared with 24 patients in 2019. Nevertheless, the number of hospitalized patients with candidiasis was relatively constant (**figure 2**).



Figure 2. Number of candidiasis patients in outpatient and inpatient units of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

Cutaneous and vulvovaginal candidiasis was the most prevalent candidiasis type among outpatients in this study (53.74% and 43.54%, respectively) as shown in **table 1**. Comorbidities were found in about half of the subjects, including bacterial vaginosis, cardiovascular disease, infection, and malignancy (**table 1** and **figure 3**).

Table 1. Distribution of candidiasis type and comorbidities among candidiasis patients in outpatient units of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

	Number of patients (n=147)	Percentage (%)
Clinical characteristics		
Cutaneous candidiasis	79	53,74
Vulvovaginal candidiasis	64	43,54
Oral candidiasis	4	2,72
Comorbidities		
No comorbidities	73	49.66
Bacterial vaginosis	13	8.85
Cardiovascular disease	6	4.09
Nonspecific cervicitis	5	3.40
HIV/AIDS	4	2.72
Malignancy	4	2.72
Condyloma acuminata	4	2.72
Primary infertility	3	2.04
Systemic lupus erythematosus	3	2.04
Nonspecific vaginitis	3	2.04
Hyperglycemia	2	1.36
Herniated nucleus pulposus	2	1.36
Bile obstruction	2	1.36
Nonhemorrhagic stroke	2	1.36
Pulmonary tuberculosis	2	1.36
Hemangioma	1	0.68
Hypertension	1	0.68
Hypospadias	1	0.68
Hirschprung disease	1	0.68
Urinary tract infection	1	0.68
Ovarian cyst	1	0.68
Lichen simplex chronicus	1	0.68
Meningioma	1	0.68
Mioma Geburt	1	0.68
Morbus Hansen	1	0.68
Chronic suppurative otitis media	1	0.68
Osteoarthritis	1	0.68
Nephrotic syndrome	1	0.68
Chronic sinusitis	1	0.68
Scabies	1	0.68
Trichomoniasis	1	0.68
Tinea corporis	1	0.68
Genital ulcer	1	0.68
Tinea corporis	1	0.68
Ulkus genitalia	1	0.68

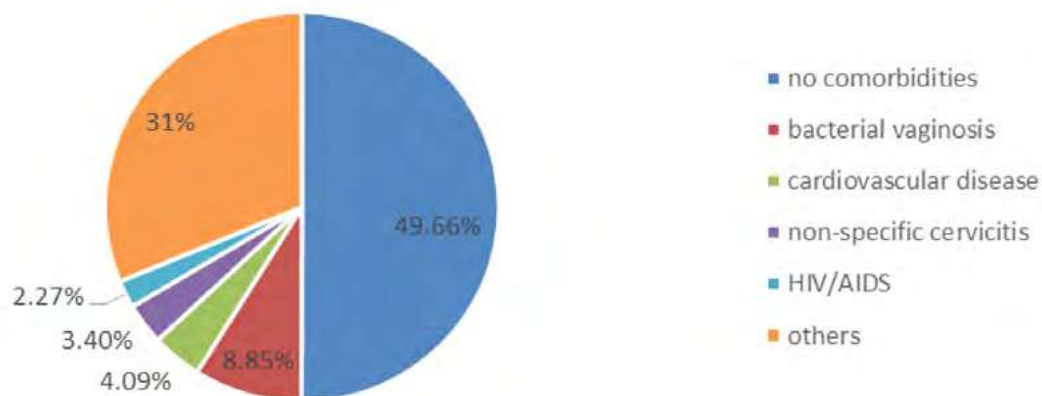


Figure 3. Distribution of comorbidities among candidiasis patients in outpatient units of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

Clinical characteristics of hospitalized patients with candidiasis in the study period were quite different compared to those in outpatient units. Clinical manifestation of candidiasis in this group was mostly cutaneous candidiasis (66.67%), followed by mucosal candidiasis (33.33%). Mucocutaneous candidiasis was not found in this group. Primary diagnosis for hospitalized patients with candidiasis as shown in **table 2** and **figure 4** was predominantly type 2 diabetes mellitus (30%), followed by malignancy (16.66%).

Table 2. Distribution of candidiasis type and comorbidities among hospitalized candidiasis patients of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

	Number of patients (n=30)	Percentage (%)
Clinical characteristics		
Cutaneous lesions	20	66.67
Mucosal lesions	10	33.33
Mucocutaneous lesions	0	0.00
Primary diagnosis		
Type 2 diabetes	9	30.00
Malignancy	5	16.66
Cardiovascular disease	5	6.68
Pneumonia	2	6.68
Systemic lupus erythematosus	1	6.68
Acute bronchitis	1	3.33
Chronic kidney disease	1	3.33
Type 1 diabetes	1	3.33
Gastritis	1	3.33
Inferior extremity venous insufficiency	1	3.33
Meningioma	1	3.33

Meningitis	1	3.33
Prolonged fever related to bacteremia	1	3.33
Nonhemorrhagic stroke	1	3.33
Pulmonary tuberculosis	1	3.33

Laboratory Findings

KOH test

Pseudohyphae	19	63.34
Pseudohyphae + budding cell	10	33.33
Pseudohyphae + budding cell + polymorphonuclear (PMN) + Gram-negative bacteria	1	3.33

Primary Diagnosis of Inpatient Candidiasis (%)

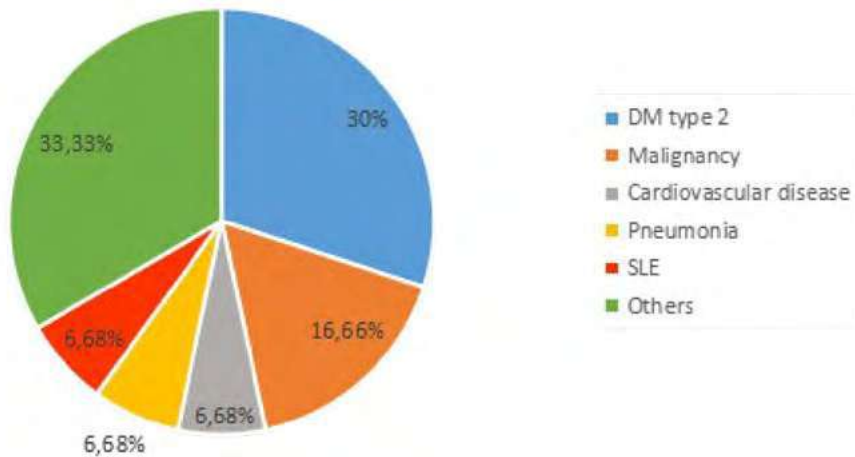


Figure 4. Distribution of primary diagnosis among hospitalized candidiasis patients in RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

Findings of KOH test from several hospitalized patients with candidiasis (**table 2**) showed that pseudohyphae was found in 19 patients (63.34%), pseudohyphae with budding cells was found in 10 patients (33.33%), and pseudohyphae with budding cells and polymorphonuclear (PMN) was found in 1 patient (3.33%).

Treatment for outpatients and inpatients in this study (**tabel 3**) was given by giving topical (51.41%), systemic (42.37%), or combination of antifungal therapy (6.22%). Common topical antifungal agents used in this study were miconazole (35.59%) and ketoconazole (19.77%). Oral fluconazole (150 mg/day) was the most prescribed systemic antifungal agent for the patients (33.90%), followed by oral ketoconazole (2x200 mg/day), and oral itraconazole (2x100-200 mg/day).

Table 3. Therapy for candidiasis patients in outpatient and inpatient units of RSUD Dr. Moewardi Surakarta between January 2016 and December 2019

Antifungal treatment	Inpatient n=30 (%)	Outpatient n=147 (%)	Number of patients n=177 (%)
Topical therapy	19 (63.33)	72 (48.98)	91 (51.41)
Systemic therapy	11 (36.67)	64 (43.54)	75 (42.37)
Topical + systemic therapy	0	11 (7.48)	11 (6.22)
Topical therapy			
No therapy	11 (36.67)	64 (43.54)	75 (42.37)
Miconazole 2% (cream)	15 (50.00)	48 (32.65)	63 (35.59)
Ketoconazole 2% (cream)	4 (13.33)	31 (21.09)	35 (19.77)
Nystatin suppository	-	2 (1.36)	2 (1.13)
Miconazole 100 mg suppository	-	1 (0.68)	1 (0.56)
Ketoconazole 2% : desonide 0.05% (2 :1)	-	1 (0.68)	1 (0.56)
Systemic therapy			
No therapy	19 (63.34)	72 (48.98)	91 (51.41)
Antifungal			
Fluconazole 1x150 mg	10 (33.33)	50 (34.01)	60 (33.90)
Ketoconazole 2x200 mg	1 (3.33)	7 (4.76)	8 (4.52)
Itraconazole 2x100 mg	-	6 (4.08)	6 (3.39)
Itraconazole 2x200 mg	-	1 (0.68)	1 (0.56)
Ketoconazole tablet 2x200 mg	-	1 (0.68)	1 (0.56)
Antibiotic	-		
Metronidazole 2x500 mg	-	3 (2.04)	3 (1.69)
Metronidazole 3x300 mg	-	1 (0.68)	1 (0.56)
Antihistamine	-		
Cetirizine tablet 20 mg	-	3 (2.04)	3 (1.69)
Cetirizine syrup 5 mg	-	2 (1.36)	2 (1.13)
Mebhydrolin nepadisylyate	-	1 (0.68)	1 (0.56)

DISCUSSION

Candidiasis is a fungal infection caused by a type of fungus called *Candida*, predominantly *Candida albicans*. *Candida sp.* is a commensal microorganism in the gastrointestinal and genitourinary tracts, and is normally considered as normal flora of the mouth and conjunctiva.¹¹ *Candida* infection can occur if host's immune system is compromised. This infection can be superficial, affecting the skin or mucous membrane, or it can travel via the bloodstream and spread to various organs.¹²

In the study, we collected 4-year period data of patients with candidiasis treated in outpatient and inpatients unit at RSUD Dr. Moewardi, Surakarta between January 2016 and December 2019. During study period, there were 177 patients with candidiasis, which were treated as outpatients (140 patients; 83%) and inpatients (30 patients; 17%).

Declining trend of outpatient candidiasis patients was also found in the study conducted in RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado, where there was a 3,51% decrease in number of candidiasis patients each year. Research conducted in RSUD Dr. Soetomo, Surabaya also showed similar results of declining candidiasis patient number between 2013 and 2016. The declining trend in the number of outpatient candidiasis visits in this study may be due to the implementation of universal health coverage system (i.e. Jaminan Kesehatan Nasional/JKN), which allows many patients to be treated at primary care facilities, such as pusat kesehatan masyarakat (Puskesmas) or associated clinics.⁷ Higher level of awareness about the disease followed by preventive actions in the community may also play part as contributing factor in reducing disease prevalence.^{6,13,14}

The incidence of candidiasis is reported to be increasing in various countries. *Candida* is the most common fungal genus that is known to be causative agent for superficial and invasive fungal infections. Number of hospitalized patients with candidiasis tends to fluctuate each year. Similar results was shown in a study by Kalista, et al. (2017) at RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, that showed fluctuation of hospitalized patients with candidiasis, i.e. 35 patients (38%) in 2012, 31 patients (24%) in 2013, and 35 patients in 2014 (27%).¹⁴

Immune system plays an important role in the infection process. The incidence of candidiasis is usually higher in infants and the elderly due to lower immune system.¹⁵ In this study, we found that the highest number of outpatients with candidiasis was in age group of 0-10 years (19.05%) and 21-30 years (19.05%). This is in line with research by Soetojo and Astari (2016) where candidiasis is mostly found in the age group of 1-4 years. In the inpatient unit, the age group where patients with candidiasis is mostly found is 51-60 years (30.00%). This result is in line with research by Puspitasari, et al. (2019), where most hospitalized patient with candidiasis was found in age group of 45-64 years (31.5%).⁶ The immunosenescence phenomenon coupled with various comorbidities makes individuals in this age group to be more susceptible for the infections. The risk of candidiasis in the 45-64 year age group who are still physically active thus prone to excessive sweating can increase if they do not pay attention to personal hygiene.^{15,16} Education and socioeconomic status are also have impact in building awareness about the importance of personal hygiene, especially in country like Indonesia.^{15,17}

C. albicans has a predilection for moist and macerated skin folds, therefore candidiasis is often occur at those areas.^{18,19} Intertriginous candidiasis is found in approximately half of candidiasis case in this study (47.62% and 53.33% in outpatient and inpatient unit, respectively). The result is similar with study by Puspitasari, et al. (2019) at RSUD Dr. Soetomo Surabaya that found intertriginous candidiasis in 50.5% subjects of the study.⁶ Indonesia's tropical climate, characterized by relatively hot weather and high humidity, induces sweat production and causes the skin folds more prone to *Candida* infections.¹⁸⁻²⁰

This study found that most of candidiasis patients are women (79.59% and 70% in outpatient and inpatient unit, respectively). The result is similar with study by Puspitasari, et al. (2019) at RSUD Dr. Soetomo Surabaya where the majority of the candidiasis patients were women (62.4%).⁷ Women have several additional risk factors for candidiasis infection, such as doing household chores that involve frequent contact with water.^{20,21} Hormonal changes such as what happen in pregnancy also make them more prone to infections.²¹

There are many clinical conditions that might affect body's defense against various infections. Diabetes mellitus is one of well-known condition associated with weakened immunity that makes a person more susceptible to fungal infections, including those caused by *Candida sp.* In this study, type 2 diabetes mellitus was the primary diagnosis in 30% hospitalized patients with candidiasis. The results of this study are in line with research by Puspitasari, et al. (2019) in RSUD Dr. Soetomo Surabaya that found type 2 diabetes mellitus as the most comorbidity among candidiasis patients.⁷ Diabetes mellitus is a chronic metabolic and degenerative disorder characterized by chronic hyperglycemia that can cause long-term complications such as retinopathy, neuropathy, and nephropathy, as a result of accelerated macro- and microvascular changes.^{22,23} Higher salivary glucose levels, reduced salivary flow, microvascular degeneration, and impaired neutrophil activity of neutrophils are changes known to be caused by diabetes mellitus and contribute in the imbalance of normal flora of the mouth, resulting in fungal infetions.^{22,24}

Research by Ponka (2014) states that examination of skin scrapings from patient's lesions using 10% potassium hydroxide (KOH 10%) reagent is a spore test that can be carried out when clinical examination accuracy is low. Moreover, Wood's lamp examination is not specific enough to distinguish infection due to *Candida albicans* or others dermatophytes.²⁵ In this study, we carried out KOH test in hospitalized patients with candidiasis and found features of pseudohyphae, budding cells, polymorphonuclear (PMN) cells, and Gram-negative bacteria. These findings indicate positive infection of *Candida albicans*, which is a fungus with pseudohyphae morphology, with clusters around blastoconidia and long septates measuring 3-7 x 3-14 µm. The fungus forms pseudohyphae, a series of branched blastospores that can form true hyphae. The appearance of pseudohyphae on smears can be confirmed by culture examination which is the gold standard for diagnosing superficial candidiasis.²⁶⁻²⁸

Treatment of candidiasis in this study consisted of systemic, topical, or combination therapy. The most widely used topical therapy for candidiasis patients, both outpatients and inpatients, was miconazole cream 2% (35.59%) and the most widely administered systemic therapy was oral fluconazole 150 mg (33.90%). Suppositories containing miconazole and nystatin are also used in patients with vulvovaginal candidiasis. Bhavan, et al. (2010) stated that miconazole is an antifungal drug used for the treatment of superficial fungal infections of the skin and mucosa. Miconazole is one of several effective therapeutic options for candidiasis with cure rates ranging from 81-100%.^{25,29} Miconazole inhibits biosynthesis of ergosterol, resulting in lysis of fungal cell membranes and inhibits peroxidase, which causes the accumulation of peroxides in cells, leading to cell death.^{30,31} Pandit et al. (2014) stated that fluconazole is a triazole drug and is the treatment of choice for *Candida* infections and is recommended for the treatment of vulvovaginal candidiasis. A single dose of fluconazole

150 mg orally shows excellent therapeutic efficacy.^{32,33} Fluconazole inhibits ergosterol synthesis to increase cellular permeability through interaction with 14-demethylase and cytochrome P-450 enzymes that catalyze the conversion of lanosterol to ergosterol.¹¹ Nystatin is also a treatment option commonly used in patients with candidiasis, especially oral and vaginal candidiasis. Brescansin, et al. (2013) stated that the mechanism of action of nystatin is to form a complex bond with ergosterol in the fungal cytoplasmic membrane. This will cause changes in membrane permeability and cause cells to lose important molecules such as ions also some small molecules in the cell, leading to cell death.^{34,35}

CONCLUSIONS

Candidiasis, mostly caused by *Candida albicans*, was a common fungal infection that can be found in community or manifested as nosocomial infections. Factors affecting immune strength, such as age, sex, hormonal changes, and comorbidities may contribute in the development of the disease. Women, infants, elderly, and people with type 2 diabetes mellitus are some high-risk groups for candidiasis. This is confirmed by the result of this descriptive observational study evaluating profile of candidiasis patients in RSUD Dr. Moewardi Surakarta, that also similar with the result from previous studies. Treatment of candidiasis consists of topical, systemic, or combination therapy. Proper education to raise awareness about personal hygiene and healthy lifestyle is important in the prevention of this disease.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec;62(4):e1–50.
2. Ramaly L. Dermatomikosis Superfisialis. In: Widaty S, editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. 7th ed. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2013.p.117–20.
3. Kristóf K, Janik L, Komka K, Harmath Á, Hajdú J, Nobilis A. Clinical microbiology of neonatal candidiasis in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2010;57(4):407–17.
4. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J fungi*. 2017;3(4):57.
5. Xiao M, Chen SC, Kong F, Fan X, Cheng J-W, Hou X, et al. Five-year China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study of invasive fungal infections caused by noncandidal yeasts: species distribution and azole susceptibility. *Infect Drug Resist*. 2018;11:659–67.
6. Puspitasari A, Kawilarang AP, Ervianty E, Rohiman A. Profil pasien baru kandidiasis. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2019;31(1):24–34.
7. Martiastutuik D, Ervianti E, Agusni I. Penyakit Kulit Dan Kelamin. Surabaya: Airlangga University Press; 2016.
8. Mitchell T. Medical Micology dalam Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T Ed New York. 2013;671-713.
9. Curi ALL, Benchimol EI, Israel DVE. Candidiasis. Intraocular Inflamm. 2016;1261–7.
10. Mitchell T. Medical Micology. In: Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T, editors. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 26th ed. New York; 2013. p.671–713.
11. Spampinato C, Leonardi D. *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents. Omri A, editor. *Biomed Res Int*. 2013;2013:204237.
12. López-Martínez R. Candidosis, a new challenge. *Clin Dermatol*. 2010;28:178–84.
13. Polii SVG, Pandaleke HEJ, Kagantow MG. Profil kandidosis intertriginosa di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Januari- Desember 2012. 2016;4.
14. Kalista KF, Chen LK, Wahyuningsih R, Rumende CM. Karakteristik Klinis dan Prevalensi Pasien Kandidiasis Invasif di Rumah

- Sakit Cipto Mangunkusumo. *J Peny Dalam*. 2017;2(4):56–61.
15. Adiguna M. *Clinics in Dermatology*. 3rd ed. Budimulya U, Kuswadji, Bramono K, Menaldi S, Dwiastuti P, Widiaty S eds. DS, editor. Jakarta, Indonesia: Balai Penerbit FK UI; 2004.p.1–6.
 16. Bramono K, Budimulya U. Epidemiology of onychomycosis in Indonesia: data obtained from three individual studies. *Japanese J Med Mycol*. 2005;46(3):171–6.
 17. Rahadiyanti D, Ervianti E. Studi retrospektif: karakteristik dermatofitosis. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2018;30(1):66–72.
 18. Suyoso S, E EE, Sukanto H. Onikomikosis dalam Pedoman Diagnosis Dan Terapi Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin. Suranaya: Pedoman Diagnosis dan Terapi Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Universitas Airlangga; 2006.p.79–83.
 19. Soetojo S, Astari L. Profil pasien baru infeksi kandida pada kulit dan kuku. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2016;28(1):34–41.
 20. Rahmadhani S, Astari L. Profile of new patients with candida infection in skin and nail. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2016;28(1):21–9.
 21. Rahadiyanti D, Ervianti E. Studi retrospektif: karakteristik dermatofitosis. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2018;30(1):66–72.
 22. Wowor S, Pandelege H, Kapantow M. Profil kandidiasis intertriginosa di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode Januari - Desember 2013. *J e-Clinic*. 2016;4(1):446–51.
 23. Wahyuningsih R, Tsuboi R, Burhan E, Rusyati L, Ariwatin N, Miranda E. Indonesia Society for Human and Animal Micology Indonesia. In: Programme and Abstract Book The 6th Asia Pacific Society for Medical Mycology (APSMM) Congress. Denpasar: Udayana University Press; 2013.p.122–5.
 24. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida sp. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2019 Jan;8(1):76.
 25. Raiesi O, Siavash M, Mohammadi F, Chabavizadeh J, Mahaki B, Maherolnaghsh M, et al. Frequency of Cutaneous Fungal Infections and Azole Resistance of the Isolates in Patients with Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res*. 2017 Jan;6(1):71.
 26. Ponka D, Baddar F. Microscopic potassium hydroxide preparation. *Can Fam Physician*. 2014 Jan;60(1):57.
 27. Curi ALL, Benchimol EI, Vasconcelos-Santos DV. Candidiasis. In: *Intraocular Inflammation*. 2016.
 28. Bhavan PS, Rajkumar R, Radhakrishnan S, Seenivasan C, Kannan S. Culture and Identification of Candida Albicans from Vaginal Ulcer and Separation of Enolase on SDS-PAGE. *Int J Biol*. 2010 Jan;2(1):84–93.
 29. Greenwood D, Slack R, Barer M, Irving W. *Medical Microbiology*. 18th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.p.60,596,602–4,614–6.
 30. Mutiawati VK. Pemeriksaan Mikrobiologi pada Candida albicans. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2016;16(1):53–63.
 31. Taudorf EH, Jemec GBE, Hay RJ, Saunte DML. Cutaneous candidiasis – an evidence-based review of topical and systemic treatments to inform clinical practice. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019 Oct;33(10):1863–73.
 32. Qushawy M, Nasr A, Abd-Alhaseeb M, Swidan S. Design, Optimization and Characterization of a Transfersomal Gel Using Miconazole Nitrate for the Treatment of Candida Skin Infections. *Pharmaceutics*. 2018 Feb;10(1):26.
 33. Brescansin EG, Portilho M, Pessine F. Physical and chemical analysis of comercial nystatin. *J Heal Sci*. 2013;35(2):215–21.
 34. Pandit J, Garg M, Jain NK. Miconazole nitrate bearing ultraflexible liposomes for the treatment of fungal infection. *J Liposome Res*. 2014 Jun;24(2):163–9.
 35. Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y, Okayama A, Nagashima M. Efficacy and safety of a single oral 150mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan. *J Infect Chemother*. 2015 Jul;21(7):520–6.

Koinfeksi Sifilis, *Condyloma* *Acuminata* dan *Human* *Immunodeficiency Virus* (HIV) pada Pria Homoseksual

Ahmad Fiqri, Endra Yustin ES

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

Abstrak

Pendahuluan: Pria homoseksual merupakan kelompok yang berisiko tinggi terkena infeksi menular seksual (IMS). Sifilis merupakan salah satu jenis IMS yang bersifat kronis dan sistemik. Infeksi virus HIV dan atau *human papillomavirus* (HPV) merupakan faktor risiko terjangkitnya infeksi sifilis, dan infeksi HIV serta koinfeksi sifilis dapat saling meningkatkan risiko IMS lainnya. **Kasus:** Seorang laki-laki 22 tahun, orientasi seksual sesama jenis, mengeluh bercak merah bersisik di kedua telapak tangan dan kaki, tidak gatal, rambut rontok dan benjolan di daerah genital. Pemeriksaan regio oksipital tampak adanya alopecia tanpa disertai jaringan parut, regio *palmar* dan *plantar pedis bilateral* tampak *patch*, plak eritem multipel sebagian hiperpigmentasi konfluens dengan skuama di atasnya, dan pada regio perineal tampak papul nodul multipel dengan permukaan licin merah pucat. Pemeriksaan *acetowhite* positif pada lesi papul verukosa. Hasil pemeriksaan CD4 112 sel/ μ l, VDRL/RPR reaktif 1:256 dan TPHA reaktif >1:5.120. Gambaran histopatologi kulit sesuai dengan gambaran sifilis kulit dan *condyloma acuminata*. Pada pemeriksaan imunohistokimia didapatkan gambaran *Spirochaeta* berwarna kecoklatan. Pasien didiagnosis dengan koinfeksi sifilis sekunder, *condyloma acuminata*, dan HIV. **Kesimpulan:** Pada kasus ini didapatkan seorang pasien homoseksual dengan koinfeksi sifilis sekunder, *condyloma acuminata* dan HIV. Infeksi HPV dan HIV sering ditemukan bersamaan, dan keduanya saling meningkatkan risiko infeksi menular seksual.

Kata kunci: HIV, homoseksual, kutil kelamin, *condyloma acuminata*, sifilis sekunder

Abstract

Introduction: Men who have sex with men (MSM) have higher risk of contracting sexually transmitted infections (STIs) such as syphilis, one of chronic and systemic STI. HIV and HPV infection can be risk factors for syphilis infection, while coinfection between syphilis and HIV facilitates the course of the two diseases. **Case:** A 22-year-old homosexual man complained of red scaly patches on both palms and feet, no itching, hair loss and lumps in the genital area. Examination revealed nonscarring alopecia on occipital region, bilateral patches

with multiple erythematous plaques partly confluent hyperpigmentation and an overlying scale on palmar and plantar region, also multiple nodule papules with pale red smooth surface on perineal region. The acetowhite examination at the verrucous lesion was positive. The results of the CD4 examination was 112 cells/ μ l, VDRL/RPR was reactive 1:256; and TPHA was also reactive >1:5,120. Histopathological examination of the skin showed the features of skin syphilis and condyloma acuminata. Immunohistochemistry test revealed brownish *Spirochaeta*. The patient was diagnosed with secondary syphilis coinfection, condyloma acuminata, and HIV. **Conclusion:** We found a case of MSM patient that was coinfecting with secondary syphilis, condyloma acuminata, and HIV. HPV and HIV infection are often coexisting because they both increase the risk of sexually transmitted infections.

Keywords: condyloma acuminata, genital warts, HIV, MSM, secondary syphilis

PENDAHULUAN

Pria homoseksual adalah seorang lelaki yang terlibat dalam aktivitas seksual dengan gender sejenis, baik dengan satu orang laki-laki atau lebih. Perilaku homoseksual dapat ditemukan di setiap budaya dan masyarakat dengan tingkat pengakuan yang bervariasi. Seorang pria homoseksual mungkin juga berhubungan seks dengan perempuan (biseksual).¹ Kaum homoseksual, terutama yang melakukan hubungan seksual melalui anal dengan pasangannya tanpa menggunakan kondom memiliki risiko tinggi untuk mengalami berbagai jenis infeksi menular seksual (IMS).² Secara umum, homoseksual berisiko 22 kali lebih tinggi untuk terkena HIV dibandingkan dengan populasi umum.³ Homoseksual juga berisiko paling banyak menularkan infeksi menular seksual seperti sifilis, di mana pada tahun 2018 insidensi sifilis pada kaum homoseksual di Amerika Serikat mencapai angka 16.905 pasien, yang mencakup sekitar 48% dari seluruh kejadian sifilis di negara tersebut.⁴

Sifilis merupakan suatu penyakit sistemik yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) subspecies *pallidum* yang terkait dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sifilis ditularkan melalui kontak langsung dengan lesi terinfeksi pada mukosa atau kulit yang mengalami abrasi pada saat aktivitas seksual berlangsung, melalui transfusi darah, atau secara transplasenta dari wanita hamil ke janinnya.⁵

Perjalanan penyakit sifilis terbagi dalam beberapa stadium: 1) Masa inkubasi tanpa gejala, di mana rata-rata berlangsung selama 21 hari sejak paparan. Pada stadium ini belum didapati manifestasi klinis; 2) Sifilis primer, yaitu timbulnya lesi primer pada tempat inokulasi pertama, manifestasi klinis pada stadium ini biasanya berupa lesi tunggal yang tidak menimbulkan nyeri (lesi *chancre*), lesi primer sering terdapat pada genital dan sering diikuti limfadenopati regional; 3) Sifilis sekunder, terjadi kurang lebih 6-8 minggu setelah paparan. Stadium ini terjadi akibat penyebaran kuman ke seluruh tubuh dengan berbagai manifestasi klinis. Manifestasi yang muncul dapat berupa bercak atau lesi membran pada mulut, vagina, atau anus. Bercak tampak merah, kasar, atau kecoklatan pada telapak tangan atau kaki. Gejala lain dapat muncul demam, pembesaran kelenjar, nyeri tenggorokan, alopecia, *cephalgia*, penurunan berat badan, kelelahan dan nyeri pada otot. Pada fase ini keluhan dapat menghilang baik dengan atau tanpa pengobatan. Bila tidak dilakukan terapi secara tepat, perjalanan penyakit akan berlanjut ke fase laten atau ke sifilis tersier; (4) Stadium laten, yang dapat berlangsung hingga bertahun-tahun dan hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis; (5) Sifilis tersier, yang merupakan stadium akhir dari sifilis, dapat terjadi bertahun-tahun setelah paparan. Manifestasi klinis berupa penyakit progresif dan melibatkan susunan saraf pusat, pembuluh darah besar, dan atau pembentukan *gumma* yang dapat terjadi pada semua organ.^{6,7,8}

Diagnosis sifilis didasarkan pada riwayat klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan radiologi. Jika terdapat laboratorium yang memadai, diagnosis dapat didasarkan pada tes serologi, antara lain tes *treponemal* yang mengukur antibodi terhadap infeksi (termasuk *Treponema pallidum haemagglutination assay* [TPHA], *Treponema pallidum particle agglutination assay* [TPPA], *fluorescent treponemal antibody absorbed* [FTA-ABS]) dan tes *nontreponemal* yang merupakan penanda tidak langsung yang mengukur respons imun dari *host* terhadap adanya infeksi (termasuk *rapid plasma reagin* [RPR], *venereal diseases research laboratory* [VDRL], *toluidine red unheated serum test* [TRUST]).^{5,7,8}

Sifilis dan HIV tergolong ke dalam jenis infeksi menular seksual. Koinfeksi kedua penyakit ini sangatlah sering terjadi dan interaksi antar keduanya dapat saling memengaruhi satu sama lain. Harus dipikirkan kemungkinan adanya infeksi HIV pada pasien dengan sifilis, begitu juga sebaliknya. Pada wilayah dengan prevalensi HIV tinggi, pasien yang terdiagnosis dengan sifilis primer harus menjalani tes HIV ulang setelah 3 bulan apabila tes HIV pertama negatif. Dalam studi epidemiologi, infeksi sifilis memengaruhi peningkatan *viral load* dan penurunan kadar CD4 pada infeksi HIV.^{9,10}

Condyloma acuminata atau yang dikenal juga sebagai kutil anogenital, kelamin, dan *venereal*, terdiri dari papul/nodul epidermal dan dermal. Kelompok pria homoseksual memiliki prevalensi yang tinggi terhadap infeksi HPV yang diketahui menjadi penyebab kutil kelamin atau lesi intraepitel skuamosa anal. Kelompok ini juga sangat rentan terhadap penyebaran infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).¹¹ Diagnosis

condyloma acuminata dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta penunjang. Beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah tes *acetowhite*, histopatologi, dan *polymerase chain reaction* (PCR).¹²

Laporan kasus ini dapat digunakan untuk meningkatkan pengetahuan dalam diagnosis dan penatalaksanaan penyakit sifilis sekunder, *condyloma acuminata*, dan infeksi HIV yang terjadi pada pasien lelaki yang berhubungan seksual dengan lelaki.

KASUS

Seorang laki-laki, berusia 22 tahun datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi atas rujukan dari klinik *Voluntary Counseling Test* (VCT) RS Dr. Moewardi Surakarta dengan keterangan HIV positif. Pasien mengeluhkan muncul bercak merah dan bersisik di kedua telapak tangan dan kaki, serta benjolan di dekat anus. Bercak kemerahan menebal dan bersisik tanpa disertai rasa gatal atau nyeri. Empat bulan sebelum memeriksakan diri ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi, pasien mengeluhkan penurunan berat badan yang cukup drastis. Pasien juga sering mengalami diare selama kurang lebih 3 bulan. Diare muncul terus-menerus tanpa sebab yang jelas dan tanpa disertai demam. Pasien kemudian memeriksakan diri ke Puskesmas di Surakarta dan dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi.

Dua bulan sebelumnya, pasien merasa rambut kepalanya mulai rontok, diikuti kerontokan pada alis, bulu mata, dan bulu kaki. Selanjutnya keluhan diikuti dengan munculnya benjolan pada bagian kemaluan di dekat anus, dengan karakteristik permukaan licin berwarna pucat kemerahan sebesar kacang tanah dan berangsur-angsur melebar. Benjolan tidak terasa nyeri ataupun gatal serta tidak mudah berdarah. Pasien menyangkal adanya luka di daerah kelamin, bercak kemerahan di bagian badan lainnya, maupun luka di bagian mulut.

Pasien tidak memiliki riwayat alergi makanan ataupun obat-obatan. Pasien tidak memiliki riwayat rambut berketombe dan penyakit kulit serupa sebelumnya. Pasien saat ini mendapatkan pengobatan *antiretroviral* (ARV). Tidak ada anggota keluarga yang mengalami sakit yang sama seperti pasien.

Pasien menjalani prosedur sirkumsisi pada usia 13 tahun dan berhubungan seks pertama kali pada usia 20 tahun dengan pasangannya yang berjenis kelamin laki-laki. Pasien berhubungan seksual melalui anal sebanyak 5 kali dengan satu pasangannya tanpa menggunakan kondom. Riwayat aktivitas seksual terakhir dilakukan 2 bulan sebelum pasien berobat. Pasien tidak mengetahui apakah pasangan seksualnya memiliki penyakit menular seksual ataupun memiliki banyak pasangan seksual atau tidak. Riwayat transfusi darah sebelumnya disangkal. Konsumsi minuman beralkohol dan narkoba disangkal. Pasien memiliki tato dan bekerja sebagai penerima tamu di salah satu salon kecantikan di Jakarta.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, status gizi cukup, tanda vital dalam batas normal. Status dermatovenereologi pada regio oksipital tampak adanya alopesia tanpa disertai jaringan parut. Pada regio *palmar* dan *plantar pedis bilateral* tampak *patch* dan plak eritem multipel sebagian hiperpigmentasi konfluens dengan skuama di atasnya. Pada regio genital dan perineal tampak papul multipel dengan sebagian permukaan licin berwarna merah pucat, sebagian tampak erosi dan sebagian tampak verukosa. Tidak terdapat pembesaran kelenjar limfa maupun pembesaran organ seperti hepar.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan nilai hemoglobin yang rendah yaitu 10,9 gr/dl dan eritrosit 4,20 juta/ μ l. Pemeriksaan *cluster of differentiation 4* (CD4) yang dilakukan pada tanggal 19 April 2018 menunjukkan nilai CD4 absolut sebesar 112 sel/ μ l dan persentase CD4 sebesar 6,19%. Hasil pemeriksaan *venereal disease research laboratory* (VDRL) reaktif 1:256 dan *Treponema pallidum hemagglutination assay* (TPHA) reaktif >1:5.120.

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium, pasien didiagnosis banding dengan sifilis sekunder dan psoriasis palmoplantar. Lesi di genital dan perineal didiagnosis banding dengan *condyloma latum* dan *condyloma acuminata* pada pasien HIV. Kemudian untuk mendukung penegakan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding pada kasus ini dilakukan pemeriksaan histopatologi, imunohistokimia, serta tes *acetowhite*. Pada hasil pemeriksaan tes *acetowhite* menggunakan cairan asam asetat 5% didapatkan hasil reaksi positif pada lesi papul verukosa. Jaringan kulit diambil dengan cara biopsi kulit teknik plong (*punch*) menggunakan alat biopsi plong nomor 4.0; dan jaringan diambil secara tegak lurus hingga kedalaman subkutis pada daerah kaki dan perineal, kemudian jaringan direndam dalam larutan formalin. Pada sediaan makroskopis jaringan kulit yang berasal dari daerah kaki, jaringan dilapisi kulit berukuran 1 cm berwarna coklat dan dicetak semua, sedangkan jaringan kulit yang berasal dari perineal, jaringan dilapisi kulit berukuran 0,5 cm berwarna coklat dan dicetak semua.

Pada sediaan mikroskopis jaringan kulit bagian telapak kaki menggunakan teknik pengecatan HE, pada lapisan epidermis tampak

parakeratosis dengan infiltrat neutrofil, akantosis, epidermal hiperplasia dengan gambaran psoriasiformis dan sel hiperkromatis. Pada lapisan dermis tampak infiltrat sel radang dengan kepadatan sedang yang terdiri dari limfosit, granulomatosa dan endarteritis obliteran. Gambaran hisopatologi yang diambil dari jaringan kulit daerah perineal, pada lapisan epidermis tampak hiperplasia epidermal dengan eksosistosis limfosit dan pada lapisan dermis tampak sebaran sel plasma dan eosinofil. Pada pemeriksaan imunohistokimia dengan pengecatan Warthin-Starry didapatkan gambaran *Spirochaeta* berwarna kecoklatan. Kesimpulan hasil biopsi kulit daerah kaki dan perineal secara histopatologi mendukung untuk diagnosis sifilis sekunder.

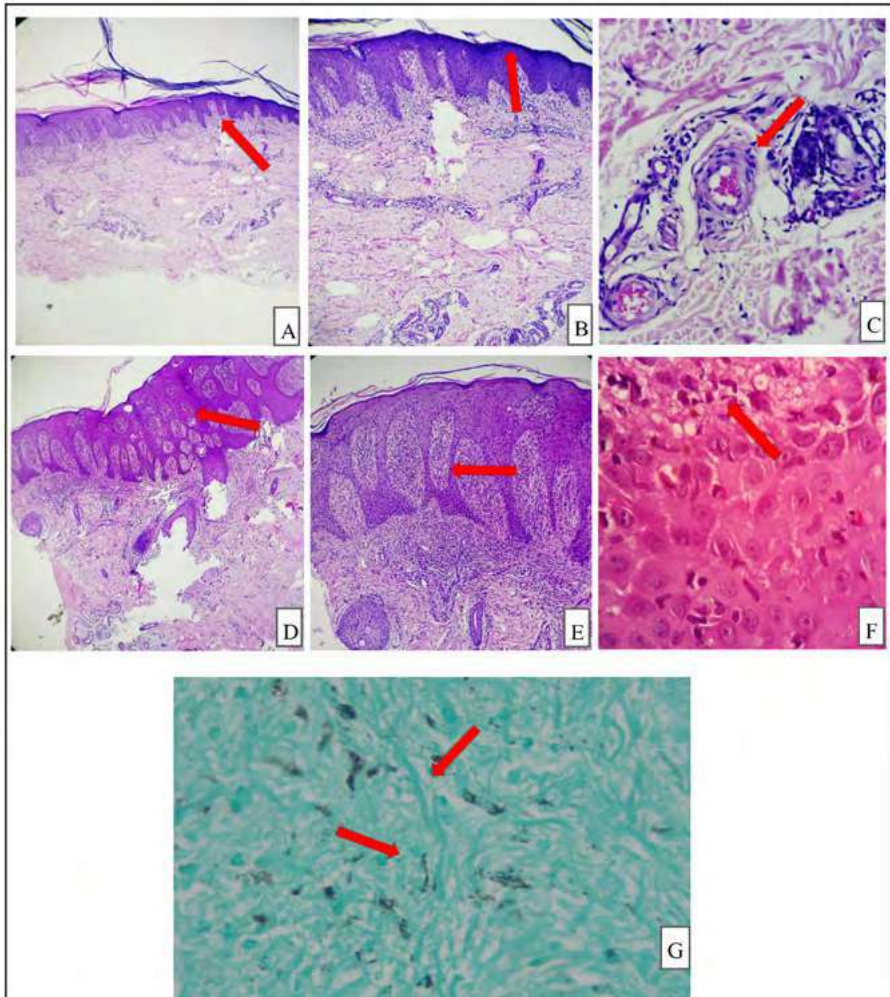
Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, histopatologi dan imunohistokimia, diagnosis pada kasus ini adalah koinfeksi sifilis sekunder, *condyloma acuminata*, dan HIV. Pasien mendapatkan terapi injeksi *benzathine penicillin G* 2,4 juta IU intramuskuler dosis tunggal, tutul larutan asam *trichloroacetate* 80% setiap minggu pada lesi papul verukosa, serta dilakukan pemantauan lesi pada bulan ke-1, 3, 6 dan 9 setelah pemberian terapi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Dari klinik VCT RS Dr. Moewardi pasien mendapatkan terapi ARV *fixed-dose combination* (FDC) 1 dan *cotrimoxazole* 960 mg per hari.

PEMBAHASAN

Sifilis merupakan sejenis infeksi menular seksual (IMS) yang keberadaannya dapat meningkatkan risiko infeksi HIV untuk berkembang menjadi *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) yang sering terjadi pada kelompok homoseksual. Keberadaan infeksi HIV juga meningkatkan kerentanan terhadap kejadian IMS lain pada kelompok yang sama. Penelitian melaporkan bahwa infeksi sifilis dapat meningkatkan risiko penularan HIV sebesar 3-5 kali lipat, menduduki peringkat kedua setelah ulkus mole. Menurut World Health Organization (WHO), terdapat 12 juta kasus baru per tahun di seluruh dunia dan terutama terjadi di negara berkembang.⁵ *Integrated Behavioral and Biological Survey* (IBBS) atau Survei Terpadu Biologi dan Perilaku (STBP) tahun 2011 di Indonesia melaporkan prevalensi sifilis pada populasi lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki (homoseksual) dengan HIV positif sebesar 23,8%; sedangkan pada mereka yang HIV negatif sebesar 16,67%. Secara statistik, terbukti bahwa prevalensi sifilis berkorelasi positif dengan prevalensi HIV pada kelompok homoseksual.¹³



Gambar 1. Foto klinis pasien sebelum pengobatan. (A-D) Regio oksipital tampak alopesia tanpa jaringan parut, dengan *hair pull test* positif. (E-H) Regio *palmar* dan *plantar pedis bilateral* tampak plak eritem sebagian hiperpigmentasi, dengan skuama tebal di atasnya. (I-J) Regio trunkus anterior dan posterior tampak *patch* tato. (K) Regio genitalia dan perineal tampak papul verukosa, nodul multipel dengan *patch* hipopigmentasi.



Gambar 2. Gambaran histopatologi dari biopsi jaringan kulit pada bagian telapak kaki dan area anogenital dengan pewarnaan HE. **A. Perbesaran 4x** pada lapisan epidermis tampak hiperkeratosis, akantosis dan epidermal hiperplasia dengan gambaran psoriasiformis. Pada lapisan dermis tampak infiltrat sel radang dengan kepadatan sedang yang terdiri dari limfosit. **B. Perbesaran 10x** pada lapisan epidermis tampak parakeratosis dengan infiltrat neutrofil, akantosis, epidermal hiperplasia dengan gambaran psoriasiformis dan pada lapisan dermis tampak infiltrat sel radang dengan kepadatan sedang yang terdiri dari limfosit. **C. Perbesaran 40x** pada lapisan dermis tampak sel plasma dan endarteritis obliteran. **D-E. Perbesaran 4x dan 10x** gambaran histopatologi dari biopsi jaringan kulit regio perineal terdapat lapisan epidermis tampak hiperplasia epidermal granulomatosa dan eksositosis limfosit. **F. Perbesaran 100x** pada lapisan epidermis tampak sekukan eosinofil. **G.** Pemeriksaan imunohistokimia dengan pengecatan Warthin-Starry tampak *Spirochaeta* berwarna hitam.

Data menunjukkan bahwa angka kejadian IMS dan HIV pada kelompok homoseksual dari tahun ke tahun semakin meningkat. Terdapat berbagai faktor yang memengaruhi peningkatan risiko terjadinya IMS dan HIV pada kelompok homoseksual.¹⁴ Secara biologis, hubungan seks anal tanpa proteksi meningkatkan risiko penularan dibandingkan hubungan seks vaginal karena dinding anus relatif lebih tipis dan lebih mudah robek, sehingga mempermudah kontak langsung dengan cairan tubuh dan memungkinkan masuknya virus HIV serta agen penyebab infeksi lain ke dalam aliran darah.¹⁴ Secara sosial, berbagai studi menunjukkan bahwa kelompok homoseksual merasa takut terhadap diskriminasi, stigma sosial, dan kekerasan, sehingga banyak kejadian IMS dan HIV yang tidak terdiagnosis di pelayanan kesehatan. Kebiasaan bergonta-ganti pasangan seks dan tidak menggunakan kondom adalah fenomena yang juga sering dijumpai dan

berkontribusi terhadap meningkatnya risiko penularan IMS.¹⁴ Selain itu, faktor pengaruh alkohol dan obat-obatan juga dapat menurunkan kesadaran dan kepatuhan dalam melakukan aktivitas seksual yang aman.¹⁵

Pemeriksaan nonserologis yang berguna dalam membantu penegakan diagnosis sifilis adalah pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Kasus sifilis atipikal umumnya terjadi pada fase sekunder, di mana gejala dan tanda yang muncul sangat tidak khas atau dapat menyerupai penyakit lainnya. Pasien dapat menunjukkan adanya positif palsu pada pemeriksaan VDRL dan TPHA dengan hasil pemeriksaan imunohistokimia negatif. Hasil pemeriksaan imunohistokimia dengan pengecatan Warthin-Starry (WS) bernilai positif jika ditemukan bakteri yang berbentuk menyerupai pembuka tutup botol (*corkscrew*), berwarna coklat gelap sampai hitam, dengan latar belakang coklat keemasan atau kuning keemasan yang merupakan gambaran bakteri *Treponema pallidum*.¹⁶

Pada kasus ini, pasien merupakan seorang pria berusia 22 tahun yang bekerja di salon kecantikan. Berdasarkan hasil autoanamnesis, pasien datang dengan keluhan utama adanya bercak merah dan bersisik di kedua telapak tangan dan kaki, serta benjolan di dekat anus. Pasien juga mengalami kerontokan pada rambut yang sebelumnya tidak pernah terjadi. Pasien mengaku sebagai homoseksual dengan status HIV positif dan sedang menjalani terapi. Pasien memiliki riwayat berhubungan seks anal berulang kali dengan pasangan sejenis tanpa menggunakan kondom. Berdasarkan beberapa penelitian, umur dan orientasi seksual pasien termasuk dalam kelompok risiko tinggi terjadinya sifilis.

Berdasarkan pemeriksaan fisik pada pasien ini, pada regio oksipital didapatkan adanya alopesia tanpa adanya jaringan parut. Alopesia dapat terjadi pada kondisi genetik seperti alopesia androgenik, alopesia iatrogenik, ataupun perlukaan jaringan kulit sehingga tidak dapat tumbuh rambut. Pasien mengaku tidak ada penggunaan obat selain antivirus dan tidak ada riwayat perlukaan/trauma pada kepala. Pemeriksaan *hair pull test* diperlukan untuk memeriksa kekuatan rambut, dengan cara menarik sekitar 50-60 helai rambut bersamaan dalam satu genggam dan menghitung berapa banyak rambut yang terlepas. Bila jumlah rambut >10 maka *hair pull test* dianggap positif. Hasil pemeriksaan *hair pull test* pada regio oksipital pada pasien ini positif, sehingga disimpulkan terjadi kerontokan dan kebotakan pada beberapa area kepala pasien.

Pada pasien sifilis dengan infeksi HIV, lebih sering terlihat manifestasi klinis sifilis sekunder dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi HIV.¹⁷ Temuan awal pada sifilis sekunder adalah ruam makula yang biasanya diabaikan oleh pasien dan tidak diamati oleh dokter. Beberapa hari kemudian, muncul papul simetris di batang tubuh dan ekstremitas, termasuk telapak tangan dan telapak kaki. Lesi mukokutan pada pasien sifilis muncul 2-8 minggu setelah infeksi awal dan dapat terjadi sampai 6 bulan setelah penyembuhan lesi primer.¹⁸ Pada pemeriksaan regio *palmar* dan *plantar pedis bilateral* terdapat *patch* dan plak eritem multipel sebagian hiperpigmentasi berkonfluensi dengan skuama di atasnya. Hal ini sesuai dengan gambaran klinis sifilis sekunder yaitu sifilis yang ditandai adanya lesi kulit terlokalisasi atau menyebar seringkali disertai pembesaran limfadenopati dan didukung oleh hasil laboratorium. Hasil pemeriksaan fisik lainnya pada pasien didapatkan adanya *moth-eaten alopecia* yang mendukung gejala klinis sifilis sekunder.

Manifestasi kulit pada sifilis sekunder dapat berupa makula, papul, makulopapular, papuloskuamosa, psoriasisiformis, anular, pustular atau folikular. Predileksinya dapat generalisata dan melibatkan membran mukosa, tersebar secara bilateral dan simetris baik pada ekstremitas bagian atas, abdomen dan ekstremitas bawah, telapak tangan dan kaki, dapat pula mengikuti belahan garis tubuh.¹⁹ Lesi lain yang dapat muncul adalah *condyloma lata*, *patch* pada mukosa dan alopesia. Sifilis sekunder paling sulit untuk didiagnosis secara klinis karena ruam pada tahap ini menyerupai berbagai penyakit kulit lainnya seperti psoriasis, *pityriasis rosea*, erupsi obat, dan penyakit serokonversi pada HIV, sedangkan *condyloma lata* dapat menyerupai *condyloma acuminata*. Seperti pada sifilis primer, sifilis sekunder juga dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan.²⁰

Gambaran lesi kulit pada pasien dapat mengarah pada lesi sifilis sekunder atau penyakit psoriasis palmoplantar. Psoriasis merupakan penyakit dermatosis papuloskuama yang bersifat kronis residif, yang ditandai dengan adanya plak yang mikaseus dengan variasi ukuran, berwarna merah berbatas tegas dengan skuama. Predileksi lesi psoriasis bersifat simetris dapat mengenai seluruh bagian tubuh, bila mengenai area telapak tangan dan kaki disebut sebagai psoriasis palmoplantar. Terdapat tanda Auspitz, yaitu titik-titik perdarahan yang terlihat saat sisik dihilangkan dari permukaan lesi, yang merupakan gambaran dilatasi pembuluh darah. Terdapat pula fenomena Koebner, yaitu adanya rangsangan trauma yang menyebabkan timbulnya lesi baru pada tempat trauma tersebut. Pada pemeriksaan histopatologi akan terlihat gambaran hiperkeratosis, parakeratosis dan adanya mikroabses munro.²¹ Pada pasien ini berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, tidak didapatkan adanya riwayat lesi berskuama sebelumnya baik pada daerah-daerah yang mudah terkena trauma seperti siku dan lutut maupun di bagian tubuh yang lain dan dari pemeriksaan fisik tidak didapatkan ciri menyerupai psoriasis.

Pada regio genital dan perineal tampak lesi berupa papul multipel dengan sebagian permukaan licin berwarna merah pucat sebagian

tampak erosi dan sebagian tampak verukosa yang dicurigai sebagai *condyloma acuminata*. Namun pada sifilis sekunder dapat dicurigai diagnosis banding *condyloma lata*. Terdapat beberapa perbedaan antara kedua penyakit berdasarkan gambaran lesinya, yaitu: (1) *condyloma acuminata* berbentuk seperti bunga kol, sedangkan *condyloma lata* lebih halus; (2) *condyloma acuminata* tampak kering sedangkan *condyloma lata* tampak lebih lembab; (3) *condyloma acuminata* berwarna putih besar sedangkan *condyloma lata* tampak lebih pipih.²²

Daftar dugaan masalah pada pasien ini adalah sifilis sekunder, psoriasis palmoplantar, dan *condyloma acuminata* pada pasien HIV positif. Pemeriksaan penunjang yang dipilih adalah pemeriksaan laboratorium (darah lengkap, CD4, VDRL dan TPHA), histopatologi, imunohistokimia, dan tes *acetowhite*.

Pemeriksaan serologi untuk sifilis adalah *rapid plasma reagin (RPR)*/VDRL maupun uji *treponemal* berupa *T. pallidum hemaagglutination assay (TPHA)*, pemeriksaan mikroskopis lapang pandang gelap dan histopatologi kulit.^{5,14} Pada sifilis sekunder, titer VDRL akan mencapai lebih dari 1/64 dan pada TPHA akan reaktif lebih dari 1/2.560. Pasien sifilis sekunder disarankan untuk menjalani pemeriksaan HIV, terutama pada kondisi gagal terapi, karena pasien HIV mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya neurosifilis. Pada kasus ini didapatkan hasil pemeriksaan VDRL/RPR reaktif 1/256 dan TPHA reaktif 1:5.120; yang mendukung diagnosis sifilis pada pasien.

Berdasarkan gambaran histopatologi pada pengecatan HE, didapatkan pola *interface* dermatitis pada lapisan superfisial dan dalam serta adanya infiltrat berupa limfosit termasuk sel plasma. Hiperplasia epidermal dengan gambaran psoriasiformis dengan eksositosis limfosit merupakan gambaran yang paling umum terlihat. Sel endotelial terlihat melebar dengan obliterasi pembuluh darah total atau sebagian. Edema endotel dan proliferasi vaskuler juga dapat ditemukan pada sifilis sekunder. Gambaran histopatologi pada sifilis sekunder dengan HIV dapat ditemukan eosinofil pada lapisan dermis.²⁴ Pada kasus ini didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi yang diwarnai dengan HE, dengan sediaan jaringan yang diambil dari daerah telapak kaki didapatkan gambaran reaksi jaringan tipe psoriasiformis pada epidermis dengan infiltrat sel radang dengan kepadatan sedang yang terdiri dari limfosit dan didapatkannya gambaran endarteritis obliteran yang merupakan gambaran proliferasi lapisan intima arteri dan vena. Pemeriksaan ini dapat membedakan dengan psoriasis yang pada pemeriksaan histopatologi akan didapatkan adanya mikroabses *Munro*, mikroabses *Kogoj*, serta tidak didapatkan adanya papilomatosis.²³ Pada sediaan ditemukan pula adanya eosinofil pada lapisan dermis yang sesuai dengan beberapa literatur yang menjelaskan mengenai eosinofil pada penderita koinfeksi sifilis sekunder pada HIV.²⁴

Spirochaeta akan lebih mudah terlihat berwarna coklat kehitaman pada pengecatan imunohistokimia terutama di epidermis, celah dermal-epidermal, serta di dalam atau di sekitar pembuluh darah.⁵ Pada sifilis sekunder dapat dilakukan pengecatan imunohistokimia menggunakan *silver* Levaditi, pewarnaan Warthin-Starry, teknik imunofluoresens. Pengecatan Warthin-Starry akan menunjukkan gambaran *Spirochaeta* berwarna coklat atau hitam berbentuk spiral.¹³ Hasil pengecatan Warthin-Starry menunjukkan adanya *Spirochaeta* yang berwarna coklat kehitaman. Berdasarkan pemeriksaan penunjang, maka diagnosis sifilis sekunder dapat ditegakkan dan diagnosis banding psoriasis palmoplantar dapat disingkirkan.

Pemeriksaan penunjang untuk *condyloma acuminata* yang dapat langsung dilakukan adalah pemberian *acetowhite* (asam asetat) 3-5% atau *acetowhite test* pada lesi, di mana hasil dianggap positif apabila terjadi perubahan warna menjadi putih, walaupun demikian diagnosis sebaiknya tidak berdasarkan pemeriksaan ini saja, karena sifatnya yang tidak spesifik.²⁵ Pemeriksaan histopatologi pada *condyloma acuminata* akan menampakkan gambaran papilomatosis, akantosis, *rete ridges* yang memanjang dan menebal, parakeratosis dan koilositosis.²⁶ Pada pasien ini didapatkan lesi berupa papul verukosa multipel dengan hasil positif pada tes asam asetat 5%. Diagnosis *condyloma acuminata* ditegakkan berdasarkan anamnesis pasien yang merupakan homoseksual, riwayat berhubungan seks anal tanpa pengaman, pemeriksaan fisik berupa papul verukosa multipel pada regio perianal dan genitalia, serta hasil positif pada tes asam asetat 5%. Caussy, dkk. (1990) pada studi kohort selama 7 tahun menjelaskan bahwa homoseksual dengan HIV dan sel CD4 rendah merupakan faktor risiko terdeteksinya *human papillomavirus (HPV)* secara signifikan dan disertai abnormalitas epitel.²⁷ Sedangkan menurut Nazli, dkk. (2010), HIV akan mengganggu integritas *barrier* epitel mukosa yang memungkinkan translokasi virus dan bakteri.²⁸ Adanya virus HIV dan HPV dapat menjadi faktor risiko infeksi sifilis. Stadium sifilis tidak berubah oleh adanya infeksi HIV.²⁸ Manifestasi klinis dan progresivitas penyakit dapat dipengaruhi oleh infeksi HIV. Secara khusus, terjadi pergeseran dari manifestasi primer ke sekunder dan progresivitas penyakit yang lebih agresif. Pada pasien sifilis dengan infeksi HIV, sering terlihat manifestasi klinis stadium II dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi HIV.²⁸

Benzathine penicillin G tetap menjadi pilihan terapi utama pada sifilis untuk semua stadium. Tidak terdapat perbedaan terapi sifilis sekunder pada penderita HIV. *Penicillin* memiliki banyak keuntungan seperti mudah diberikan, memiliki potensi efek samping yang relatif rendah, relatif tidak mahal, dan belum ada laporan mengenai adanya resistansi *T. pallidum* terhadap *penicillin*. Pada sifilis sekunder dengan HIV

tanpa gejala neurosifilis diberikan *benzathine penicillin* dosis 2,4 juta IU secara intramuskuler dosis tunggal.²⁹ Pada pasien diberikan terapi dosis tunggal *benzathine penicillin* G dengan dosis 2,4 juta IU secara intramuskuler. Pemantauan ketat dilakukan setiap 3 bulan selama 1 tahun pertama karena risiko kegagalan terapi dan terjadinya neurosifilis lebih tinggi.

Pada pemantauan 3 bulan pertama pascaterapi didapatkan respons terapi yang baik pada pasien. Keluhan pada kulit dirasakan mengalami banyak penurunan, pada regio oksipital tidak didapatkan adanya alopesia, regio palmaris tidak ditemukan plak, terdapat hiperpigmentasi pascalesi pada daerah jari-jari tangan. Pada regio plantaris pedis terdapat hiperpigmentasi pascalesi tanpa plak berskuama. Pada regio genital didapatkan penurunan jumlah papul tanpa nodul dan papul verukosa. Pemeriksaan VDRL/RPR menunjukkan adanya penurunan titer 1:64. Pemantauan menunjukkan adanya tanda keberhasilan terapi pada pasien dan terus dilakukan pemeriksaan pada bulan ke-6, 9, hingga 1 tahun.



Gambar 3.Foto klinis pasien setelah pengobatan. (A-B) Tampak perbaikan dari lesi alopesia. (C-D) Pada kedua tangan tampak *patch* eritem tanpa skuama (perbaikan). (E-F) Pada area genital dan perineal tampak papul verukosa multipel beberapa hiperpigmentasi (perbaikan). (G-H-I) Pada region plantaris pedis bilateral tampak *patch* hiperpigmentasi berbatas tegas (perbaikan).

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus koinfeksi sifilis sekunder, *condyloma acuminata*, dengan HIV positif pada seorang pasien pria berusia 22 tahun yang memiliki orientasi homoseksual dengan riwayat seks anal berulang. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan serologi, serta pemeriksaan histopatologi berupa koinfeksi sifilis sekunder, *condyloma acuminata*, dan HIV. Kadar CD4 yang rendah pada HIV merupakan faktor risiko terdeteksinya HPV secara signifikan. Adanya virus HPV dan HIV dapat menjadi faktor risiko infeksi sifilis.

Pasien diberikan terapi dosis tunggal *benzathine penicillin G* dengan dosis 2,4 juta IU secara intramuskular dan tutul TCA 80% pada lesi verukosa. Pemantauan pascaterapi menunjukkan perbaikan yang sudah dapat diamati 3 bulan sejak dimulainya terapi. Tidak ada perbedaan tata laksana pada sifilis sekunder antara pasien dengan atau tanpa HIV.

DAFTAR PUSTAKA

1. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). HIV and Sex Between Men. 2012. pp.1-2.
2. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A metaanalysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. PLoS ONE 2019; 13(12):e0208107.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 STD Surveillance Report. Available from: <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2019/2018-STD-surveillance-report.html#:~:text=According%20to%20the%20annual%20Sexually,chlamydia%2C%20gonorrhoea%2C%20and%20syphilis.>
4. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics – 2018 fact sheet. pp.3.
5. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016. pp.10-29.
6. Sparling PF. Clinical Manifestations of Syphilis. In: Holmes KK, et al., 4th ed. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw Hill; 2008. p.661-82.
7. Daili SF, et al. Infeksi Menular Seksual Pedoman Praktis Diagnosis & Tata laksana, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. pp.27-30.
8. Peeling RW, Hook EW. The Pathogenesis of Syphilis: the Great Mimicker, Revisited. J Pathol. 2006;208:224-32.
9. Weedon D. Infections and Infestations. In: Weedon's Skin Pathology 3rd ed. Elsevier; 2010. p.574-8.
10. Karp G, Schlaeffer F, Jotkowitz A, Reisenberg K. Syphilis and HIV Co-Infection. Eur J Intern Med 2009;20(1):9-13.
11. Androphy EJ, Kirnbauer R. Human papilloma virus infections. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc-Graw Hill;2012. p.3440-56.
12. Chang GJ, Welton ML. Human papillomavirus, condyloma acuminata and anal neoplasia. Clinics 2004;17(4): 221-30.
13. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Tata Laksana Sifilis untuk Pengendalian Sifilis di Layanan Kesehatan Dasar. Jakarta: Depkes RI;2013.p.3-8.
14. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Miles to go: global AIDS update 2018.
15. Bourne A. Drug use among men who have sex with men: Implications for harm reduction. London: Harm Reduction International;2012. p.148-59.
16. Hoang MP, High W, Molberg KH. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. Journal of Cutaneous Pathology. 2004; 31(9):595-9.
17. Dylewski J, Duong M. The rash of secondary syphilis. CMAJ. 2007;176(1):33-5.
18. Komeno Y, Ota Y, Koibuchi T, Imai Y, Iihara K, Ryu T. Secondary Syphilis with Tonsillar and Cervical Lymphadenopathy and Pulmonary Lesion Mimicking Malignant Lymphoma. Am J Case Rep. 2018;19:238-43.
19. Taylor G, Heilman E. Interface Dermatitis. In: Kels Jane MG, editors. Color Atlas of Dermatology, Clinical and Basic Science. New York: Informa Health Care; 2007. p.26.
20. Katz KA. Syphilis. In: Goldsmith LA, Katz Stephen, Gilchrist Barbara, Paller Amy, Leffell David, Wolff Klaus, editors.

DAFTAR PUSTAKA

- Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.2471-92.
21. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Gianfaldoni R, Lotti T. Secondary Syphilis Presenting As Palmoplantar Psoriasis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(4):445-7.
 22. Uribe-Herranz M, Lian LH, Hooper KM, Milora KA, Jensen LE. IL-1R1 signaling facilitates Munro's microabscess formation in psoriasiform imiquimod-induced skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1541-9.
 23. Deshpande DJ, Nayak CS, Mishra SN, Dhurat RS. Verrucous condyloma lata mimicking condyloma acuminata: An unusual presentation. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2009;30(2):100-2.
 24. Rosa G, Bennett, Piliang M. Eosinophil-rich syphilis: a report of four cases. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2015;42(8):554-8.
 25. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012;5(6):25–36.
 26. Vyas NS, Pierce Campbell CM, Mathew R, et al. Role of histological findings and pathologic diagnosis for detection of human papillomavirus infection in men. *J Med Virol.* 2015;87(10):1777-87.
 27. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J, Gonzales J, Rabkin CS, Digioia RA, et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. *Intl J Cancer* 1990; 46:214-9.
 28. Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, Ouellet M, Tremblay MJ, Gray-Owen SD, et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog* 2010; 6:1-20.
 29. Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, O'Bryan T, Deiss RG, Lalani T, et al. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(4):653-60.



CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**KOINFEKSI SIFILIS SEKUNDER,
KONDILOMA AKUMINATA DAN HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) PADA
PRIA HOMOSEKSUAL**

3
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>Sifilis merupakan salah satu jenis infeksi menular seksual yang disebabkan oleh bakteri <i>Treponema pallidum</i>. Berikut adalah jalur penularan penyakit sifilis, kecuali</p> <p>A. Kontak langsung dengan lesi terinfeksi pada mukosa atau kulit yang mengalami abrasi pada saat aktivitas seksual berlangsung</p> <p>B. Melalui transfusi darah</p> <p>C. Melalui droplet pernapasan yang terhirup (<i>airborne</i>)</p> <p>D. Secara transplasenta dari wanita hamil ke janinnya</p>
2	<p>Timbulnya lesi tunggal yang tidak menimbulkan nyeri (lesi <i>chancre</i>), lesi primer sering terdapat pada genital dan sering diikuti limfadenopati regional merupakan gambaran klinis yang sering dijumpai pada salah satu stadium penyakit sifilis, yaitu</p> <p>A. Masa inkubasi</p> <p>B. Sifilis primer</p> <p>C. Sifilis sekunder</p> <p>D. Sifilis laten</p>
3	<p>Dalam menegakkan diagnosis sifilis dapat dilakukan beberapa jenis tes, di antaranya tes <i>treponemal</i>. Berikut yang TIDAK termasuk jenis tes <i>treponemal</i> adalah</p> <p>A. <i>Treponema pallidum haemagglutination assay</i> (TPHA)</p> <p>B. <i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i> (TPPA)</p> <p>C. <i>Fluorescent treponemal antibody absorbed</i> (FTA-ABS)</p> <p>D. <i>Venereal diseases research laboratory</i> (VDRL)</p>
4	<p><i>Condyloma acuminata</i> (kutil kelamin) merupakan kondisi yang berkaitan erat dengan infeksi virus</p> <p>A. <i>Varicella zoster</i></p> <p>B. <i>Human papilloma virus</i></p> <p>C. <i>Coronavirus</i></p> <p>D. Tidak ada jawaban yang benar</p>
5	<p>Gambaran lesi kulit pada pasien dapat mengarah pada lesi sifilis sekunder atau penyakit psoriasis palmoplantar. Salah satu alasan diagnosis psoriasis dapat disingkirkan adalah tidak ditemukannya tanda khas psoriasis seperti titik-titik perdarahan yang terlihat saat sisik dihilangkan dari permukaan lesi, yang merupakan gambaran dilatasi pembuluh darah, atau yang dikenal dengan</p> <p>A. Fenomena Koebner</p> <p>B. Tanda Auspitz</p> <p>C. Mikroabses Munro</p> <p>D. Hiperkeratosis</p>
6	<p>Pada kasus ini pasien mengeluhkan terjadinya kerontokan rambut yang tidak biasa. Hal ini dikonfirmasi melalui pemeriksaan fisik dimana ditemukan nilai positif karena jumlah rambut yang terlepas saat dilakukan <i>hair pull test</i> adalah</p> <p>A. Kurang dari 5 helai</p> <p>B. Lebih dari 5 helai</p> <p>C. Kurang dari 10 helai</p> <p>D. Lebih dari 10 helai</p>





CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**KOINFEKSI SIFILIS SEKUNDER,
KONDILOMA AKUMINATA DAN HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) PADA
PRIA HOMOSEKSUAL**

3
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>Hasil pemeriksaan imunohistokimia dengan pengecatan Warthin- Starry (WS) sebagai salah satu langkah diagnosis sifilis bernilai positif jika ditemukan gambaran berikut, yaitu</p> <p>A. Bakteri berbentuk batang (<i>bacillus</i>) berwarna kehijauan dengan latar belakang kuning</p> <p>B. Bakteri berbentuk menyerupai pembuka tutup botol (<i>corkscrew</i>) berwarna coklat gelap sampai hitam, dengan latar belakang coklat keemasan atau kuning keemasan</p> <p>C. Bakteri berbentuk bulat (<i>cocci</i>) berwarna kemerahan dengan latar belakang cokelat</p> <p>D. Tidak ada jawaban yang benar</p>
8	<p>Berdasarkan penggalan riwayat yang dilakukan, pasien dapat dikelompokkan menjadi kelompok tinggi untuk menderita sifilis karena alasan berikut, kecuali</p> <p>A. Orientasi seksual sesama jenis</p> <p>B. Hubungan seks melalui anal</p> <p>C. Tidak menggunakan kondom</p> <p>D. Belum aktif secara seksual</p>
9	<p>Lesi berupa papul multipel dengan sebagian permukaan licin berwarna merah pucat yang ditemukan pada regio genital dan perineal pasien ini dicurigai sebagai <i>condyloma acuminata</i> dengan diagnosis banding <i>condyloma lata</i>. Berikut yang BUKAN merupakan perbedaan antara kedua penyakit berdasarkan gambaran lesinya adalah</p> <p>A. <i>Condyloma acuminata</i> berbentuk seperti bunga kol, sedangkan <i>condyloma lata</i> lebih halus</p> <p>B. <i>Condyloma acuminata</i> berbentuk lebih halus, sedangkan <i>condyloma lata</i> lebih kasar seperti bunga kol</p> <p>C. <i>Condyloma acuminata</i> tampak kering sedangkan <i>condyloma lata</i> tampak lebih lembab</p> <p>D. <i>Condyloma acuminata</i> berwarna putih besar sedangkan <i>condyloma lata</i> tampak lebih pipih</p>
10	<p>Pemeriksaan penunjang yang mengarah pada diagnosis <i>condyloma acuminata</i> adalah dengan melakukan pemeriksaan menggunakan</p> <p>A. Pengecatan Warthin-Starry (WS)</p> <p>B. Pengecatan Hematoxylin-Eosin (HE)</p> <p>C. <i>Acetowhite test</i></p> <p>D. Semua jawaban benar</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.



Laporan Kasus: Terapi Kombinasi kuretase dan *Cimetidine* Oral pada Pasien Moluscum Kontagiosum

Annisa Fildza Hashfi, Nurrachmat Muliando, Winda Wijayanti, Niluh Wijayanti

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Moluscum contagiosum merupakan penyakit pada kulit yang disebabkan oleh infeksi *poxvirus*. Penularan penyakit ini dapat terjadi melalui kontak kulit dan membran mukosa secara langsung, termasuk melalui hubungan seksual, maupun melalui benda yang terkontaminasi. Prevalensi moluscum contagiosum yang ditransmisikan secara seksual meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Penyakit ini menimbulkan kecemasan dan rasa tidak nyaman bagi penderita. Diagnosis moluscum contagiosum didasarkan pada hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan dermoskopi, dan pemeriksaan histopatologi. Penegakan diagnosis dan tata laksana yang tepat dapat membantu menurunkan risiko kekambuhan pada masa yang akan datang.

Kasus: Seorang perempuan 26 tahun dengan keluhan utama timbul bintil-bintil berwarna putih mengkilat pada paha dan bokong yang tidak terasa gatal ataupun nyeri sejak 3 bulan yang lalu. Awalnya muncul 4 buah bintil di bagian bokong saja, namun sejak 1 bulan terakhir bintil bertambah banyak dan muncul juga di bagian paha. Pasien pernah berusaha memencet bintil tersebut dan keluar padatan berwarna putih seperti nasi. Pasien memiliki riwayat berhubungan seksual tanpa kondom sebelumnya. Dari hasil pemeriksaan dermatologis didapatkan pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus tampak papul multipel berwarna putih mengkilat seperti mutiara, berukuran 0,1-0,5 cm, permukaan halus, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah dengan cekungan di tengahnya (*delle*), dengan sebaran diskret. Pada pemeriksaan dermoskopi tampak gambaran poli lobular berwarna putih hingga kuning disertai *crown vessel*. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan gambaran badan inklusi eosinofil intrasitoplasma (*molluscum bodies*).

Diskusi: Adanya temuan klinis berupa papul multipel dengan sebaran diskret, berwarna seperti mutiara berbentuk kubah dengan lekukan di tengahnya (*delle*) merupakan tanda khas pada kasus moluscum contagiosum. Hasil pemeriksaan dermoskopi serta gambaran histopatologi mendukung diagnosis ini. Tata laksana dilakukan dengan tindakan kuretase pada lesi serta pemberian terapi *cimetidine* oral 2x800 mg selama 2 bulan. Tidak terjadi kekambuhan dalam periode *follow-up* selama 5 bulan.

Kata kunci: imunokompeten, moluscum contagiosum, kuretase, *cimetidine*

Abstract

Background: Molluscum contagiosum is an infectious disease of the skin caused by poxvirus. The virus may be transmitted through direct skin and mucous membrane contact, including sexual contact, and through contaminated fomites. The prevalence of sexually transmitted molluscum contagiosum has increased in recent years. This disease causes anxiety and discomfort for the patients. Diagnosis of molluscum contagiosum is made based on history taking, physical examination, dermoscopic examination, and histopathological examination. Proper diagnosis and management can help to reduce risk of recurrence.

Case: A 26-year-old woman with main complaint of developing shiny white rashes on her thighs and buttocks since 3 months ago. The nodules felt itchy yet painless. At first, only 4 papules appeared on the buttocks. In the last month, the nodules multiplied and spread to the thighs. The patient had tried to squeeze the nodule and rice-like white mass came out. The patient had history of unprotected sexual intercourse. Dermatological examination on the right and left femoral regions and the gluteus, found that there were discrete, multiple shiny white pearl-like papules of 0.1-0.5 cm in size, smooth surface, well-defined, dome-shaped, umbilicated with caseous plug. Dermoscopic examination showed a white to yellow polylobular appearance with crown vessel. Histopathological examination showed an appearance of intracytoplasmic eosinophil inclusion bodies (molluscum bodies).

Discussion: Clinical findings such as discrete multiple, pearl-colored, umbilicated dome-shaped papules, are characteristic features of molluscum contagiosum. Dermoscopic examination results and histopathological images also support the diagnosis of molluscum contagiosum. Treatment was carried out using curettage on the lesions and prescription of oral cimetidine 2x800 mg for 2 months. No recurrence was found after 5 months of follow-up.

Keywords: immunocompetent, molluscum contagiosum, curettage, cimetidine

PENDAHULUAN

Molusum contagiosum adalah infeksi kulit yang disebabkan oleh *poxvirus* yang bersifat lokal dan dapat sembuh dengan sendirinya (*self-limited*). Transmisi *poxvirus* dapat terjadi melalui autoinokulasi atau kontak langsung. Infeksi virus ini juga dapat menular melalui penggunaan kolam renang umum, kamar mandi umum, handuk yang digunakan bergantian, maupun kontak pada saat olahraga.¹ Masa inkubasi virus berkisar antara 2 minggu sampai 6 bulan. Penyakit ini umumnya muncul pada anak-anak, namun dapat terjadi pada dewasa melalui hubungan seksual.² Infeksi sering ditemukan juga pada atlet olahraga yang memerlukan kontak fisik, serta pada individu dengan gangguan imunitas seluler.^{1,3}

Prevalensi infeksi molusum contagiosum yang ditransmisikan secara seksual pada orang dewasa meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Studi di Spanyol melaporkan peningkatan insidensi molusum contagiosum sebagai penyakit menular seksual sebanyak 3 kali lipat (dari 1,3 menjadi 4%) antara tahun 1988-2007.³ Perbandingan insidensi molusum contagiosum pada individu imunokompeten dan individu dengan imunodefisiensi hingga saat ini belum dilaporkan, namun Laxmisha dkk. (2003) melaporkan bahwa dari 144 kasus molusum contagiosum di India terdapat 9 kasus yang disertai infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), sedangkan 135 kasus lainnya terjadi pada individu dewasa dan anak-anak imunokompeten.⁴ Penegakan diagnosis molusum contagiosum didasarkan pada hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik, namun pada beberapa kasus seperti pada pasien imunodefisiensi seringkali diperlukan biopsi kulit karena gambaran lesi yang tidak khas dan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis lain seperti infeksi *cryptococcus* dan histoplasmosis yang sekilas menyerupai molusum contagiosum.¹ Lesi pada molusum contagiosum terkadang sulit dikenali karena umbilikasi yang samar, lesi yang atipikal berupa abses, granuloma maupun kista, lesi awal yang baru saja muncul, lesi yang terlalu kecil atau hanya muncul secara tunggal.^{5,6,7} Pemeriksaan dermoskopi merupakan pemeriksaan yang mudah untuk membantu diagnosis pada kondisi tersebut.^{5,6}

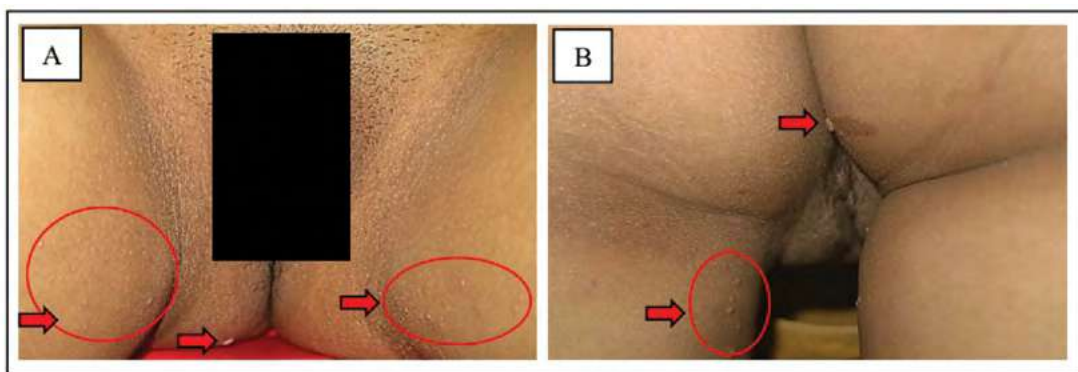
Tata laksana molusum contagiosum terdiri dari terapi medikamentosa sistemik maupun topikal serta destruksi fisik dan kimia.^{12,8} Terapi sistemik pada molusum contagiosum dapat dilakukan dengan pemberian *cidofovir* intravena, namun terapi *cidofovir* topikal dengan bentuk gel atau krim 1-3% lebih banyak digunakan dengan mempertimbangkan efek nefrotoksik yang dapat ditimbulkan oleh sediaan intravena. Kedua sediaan *cidofovir* ini dilaporkan efektif sebagai terapi pada lesi molusum contagiosum yang berat dan berulang pada individu imunodefisiensi.⁹ Metode destruktif fisik dapat dilakukan dengan memencet lesi secara manual menggunakan tangan yang memakai sarung tangan, *forcep* yang tidak bergerigi, menusuk lesi dengan stik yang dicelupkan pada *iodine* 1%, elektrodesikasi, serta kuretase. Modalitas melalui destruksi kimiawi seperti penggunaan plester *salicylic acid* secara oklusif disertai krim *tretinoin*, *potassium hydroxide* 5% topikal, krim *imiquimod* 5%, larutan *cantharidin* 0,7% disertai oklusi, atau *cryotherapy* juga dilaporkan cukup efektif dalam menangani penyakit ini.^{1,2} Ablasi fisik pada jaringan yang terinfeksi dengan teknik kuretase, *electrocautery*, atau *cryotherapy* merupakan

terapi lini pertama pada individu dewasa imunokompeten dengan moluslum contagiosum.⁸ Pengulangan terapi dibutuhkan jika muncul lesi baru atau terjadi kekambuhan.¹²

Cimetidine, suatu antagonis reseptor H₂, diketahui memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dengan cara meningkatkan pelepasan *cytokine* lokal yang akan memicu destruksi dan regresi infeksi virus.⁹ *Cimetidine* oral dapat meningkatkan imunitas seluler melawan virus penyebab moluslum contagiosum.¹⁰ Obat ini merupakan obat yang relatif aman digunakan dan dapat ditoleransi dengan dosis rekomendasi 25-40 mg/kg/hari sampai dengan lesi menghilang. Penelitian menunjukkan bahwa pengobatan ini lebih efektif diberikan pada lesi selain di wajah.¹¹ Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk mengetahui modalitas terapi kombinasi yang efektif untuk menangani dan mencegah kekambuhan pada kasus moluslum contagiosum pada individu dewasa imunokompeten.

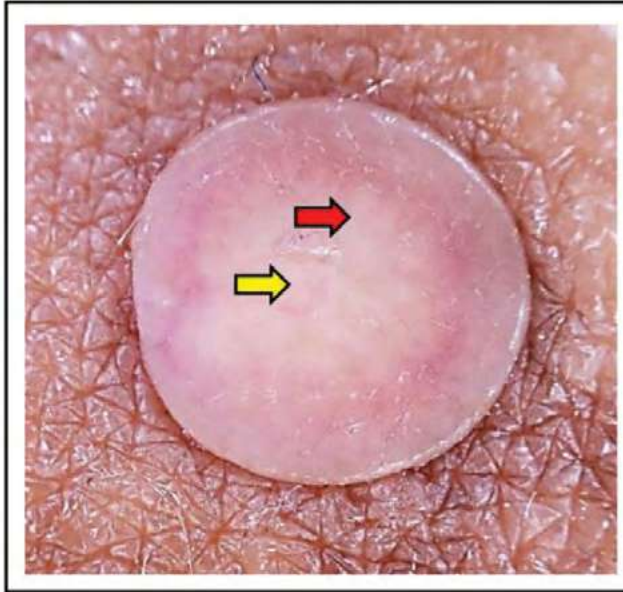
KASUS

Seorang perempuan berusia 26 tahun datang ke poliklinik rawat jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan keluhan timbul bintil-bintil berwarna putih mengkilat pada paha dan bokong sejak 3 bulan yang lalu. Pada awalnya bintil muncul di bagian bokong saja sejumlah 4 buah yang tidak disertai rasa nyeri maupun gatal, namun jumlah bintil bertambah banyak dan meluas ke bagian paha sejak 1 bulan terakhir. Pasien pernah berusaha memencet bintil tersebut dan keluar massa berwarna putih seperti nasi atau keju. Pasien tidak pernah mengoleskan ataupun mengonsumsi obat apapun sebelumnya. Pasien tidak memiliki riwayat berenang, memakai alat mandi atau pakaian bergantian dengan orang lain, atau berolahraga yang memerlukan kontak fisik.

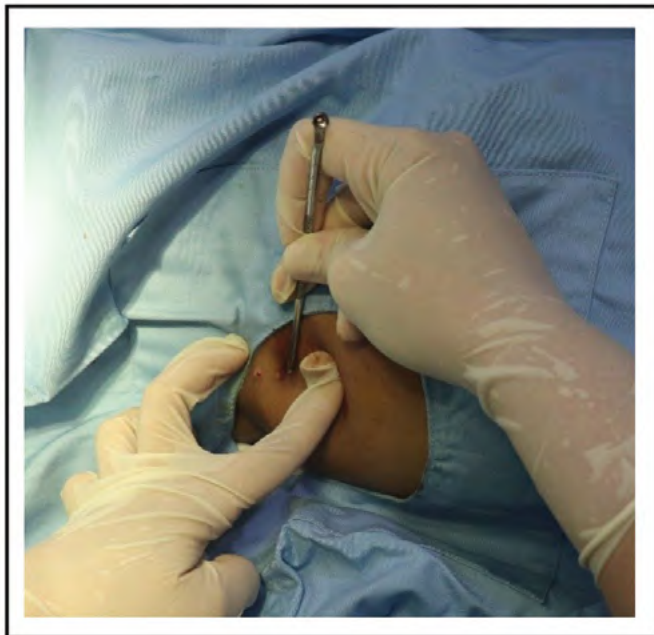


Gambar 1. (A-B). Pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus tampak papul multipel berwarna putih mengkilat dengan sebaran diskret, berbentuk seperti mutiara, berukuran 0,1-0,5 cm, permukaan halus, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah dengan lekukan (*delle*) di tengahnya (panah dan lingkaran merah)

Pada pemeriksaan riwayat penyakit dahulu tidak didapatkan riwayat keluhan serupa. Riwayat alergi, atopi, serta riwayat penurunan berat badan secara drastis dalam beberapa bulan terakhir disangkal oleh pasien. Pasien mengaku berhubungan seksual pertama kali pada usia 24 tahun. Pasangan hubungan seksual adalah kekasih pasien, jumlah hubungan seksual yang dilakukan adalah lebih dari 5 kali tanpa menggunakan kondom dengan cara pervaginam. Pasien mengaku berhubungan seksual terakhir kali 4 bulan yang lalu. Riwayat penyakit seksual menular pasangan tidak diketahui. Riwayat keluhan serupa dalam keluarga disangkal. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien baik, kesadaran *compos mentis*, skor nyeri 0 (no). Pemeriksaan tanda vital didapatkan dalam batas normal. Tinggi badan pasien 160 cm dengan berat badan 64 kg. Pemeriksaan status dermatologis menunjukkan pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus tampak papul multipel dengan sebaran diskret, berwarna putih mengkilat seperti mutiara, berukuran 0,1-0,5 cm, permukaan rata, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah yang di tengahnya terdapat lekukan (*delle*). Pemeriksaan dermoskopi menunjukkan gambaran struktur polilobular berwarna putih hingga kuning disertai *crown vessel*.

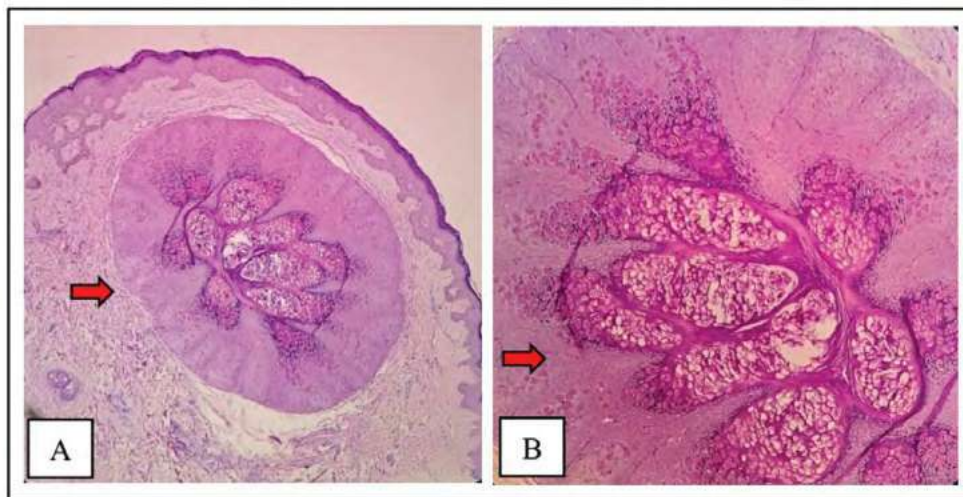


Gambar 2. Gambaran hasil pemeriksaan dermoskopi. Gambaran polilobular berwarna putih hingga kuning (panah merah). Tampak adanya *crown vessel* (panah kuning)



Gambar 3. Tindakan kuretase pada regio gluteus pada area yang terdapat papul berwarna putih mengkilat seperti mutiara, berukuran 0,5 cm, permukaan rata, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah yang di tengahnya terdapat lekukan (*delle*)

Pasien ini kami diagnosis banding dengan moluskum contagiosum dan veruka plana. Hasil biopsi kulit bokong dengan pewarnaan *hematoxylin & eosin* (H&E) didapatkan hasil pada epidermis tampak gambaran badan inklusi eosinofil intrasitoplasma (*molluscum bodies* atau badan Henderson-Paterson). Tidak didapatkan kelainan pada dermis dan tidak didapatkan tanda-tanda keganasan. Gambaran histopatologi tersebut mendukung diagnosis moluskum contagiosum. Pasien kami dilakukan pemeriksaan serologis anti-HIV dan didapatkan hasil negatif.



Gambar 4. (A) Hasil pewarnaan H&E. Pada epidermis tampak gambaran badan inklusi eosinofil intrasitoplasma (*molluscum bodies* atau badan Henderson-Paterson) (panah merah), pada dermis tak tampak kelainan (40X). (B) Tampak gambaran *molluscum bodies* dengan pola lobuler (panah merah) (400X)

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, kami mendiagnosis pasien dengan moluskum contagiosum. Pada pasien dilakukan tindakan kuretase lesi dan diberikan terapi dengan *cimetidine* per oral 2x800 mg per hari selama 2 bulan. Pasien juga disarankan untuk tidak melakukan hubungan seksual dengan pasangan yang berisiko serta kontrol kembali ke RS setiap bulan sampai dengan 5 bulan untuk evaluasi adanya lesi baru yang mungkin timbul.

PEMBAHASAN

Moluskum contagiosum merupakan infeksi virus yang bersifat jinak (*poxvirus*), dan ditandai dengan munculnya lesi pada kulit. Penyakit ini umumnya timbul di usia anak-anak namun dapat timbul juga pada usia dewasa melalui jalur transmisi seksual. Lesi ini dapat muncul pada berbagai macam area kulit namun umumnya berkelompok pada satu atau dua area.^{2,3,12} Masa inkubasi dari infeksi virus penyebab moluskum contagiosum adalah 2 minggu hingga 6 bulan.¹³ Penyakit ini cenderung sembuh secara spontan dalam waktu 6 bulan hingga 1 tahun, namun dapat juga bertahan lebih lama.^{2,3,12} Transmisi dapat terjadi melalui kontak kulit dan membran mukosa secara langsung. Penggunaan handuk secara bergantian, kolam renang, atau kamar mandi umum merupakan sumber transmisi. Autoinkulasi dan koebnerisasi juga berperan penting dalam penyebaran lesi.³

Moluskum contagiosum memiliki 4 subtipe yakni MCV-1, MCV-2, MCV-3, dan MCV-4.¹¹ Subtipe MCV-2 merupakan penyebab moluskum contagiosum yang paling banyak ditemukan pada orang dewasa dan ditularkan melalui hubungan seksual.^{9,11,14} Virus ini hanya menginfeksi keratinosit sehingga lesi kulit yang timbul hanya terbatas pada epidermis dan tidak menjadi infeksi sistemik diseminata.¹³ Infeksi moluskum contagiosum pada individu imunokompeten akan sembuh secara spontan karena adanya respons imun yang baik berupa proses inflamasi lokal yang melibatkan sel dendritik plasmasitoid, sel dendritik yang diinduksi interferon, sel *natural killer*, dan sitotoksik limfosit T untuk mengatasi infeksi.^{3,15} Lesi yang sembuh secara spontan ditandai dengan pulau epitelium hiperplastik berisi keratinosit yang terinfeksi disertai infiltrat inflamasi yang padat di sekitarnya. Infiltrat inflamasi yang padat ini dihubungkan dengan apoptosis keratinosit yang telah

terinfeksi.¹⁵ Lesi moluskum dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama dan menjadi persisten, misalnya pada individu imunodefisiensi, yang ditandai dengan tidak adanya infiltrasi sel inflamatori yang signifikan karena virus ini memiliki banyak gen yang menghalangi respons imun penderita.^{3,15} Gen tersebut meliputi gen yang mengkodekan homolog *major histocompatibility class 1* (MHC1), homolog *chemokine* yang menghambat kemotaksis, protein yang menghambat apoptosis dengan mencegah aktivasi dari *caspace 8*, dan homolog *glutathione peroxidase* yang mencegah apoptosis dalam sel yang rusak oleh radiasi ultraviolet dan *hydrogen peroxide*.³

Berbagai faktor risiko dapat menyebabkan penularan moluskum contagiosum seperti penggunaan kolam renang umum, penggunaan alat pribadi bergantian, kontak fisik dengan penderita moluskum contagiosum melalui aktivitas olahraga maupun hubungan seksual.¹² Berdasarkan anamnesis diketahui bahwa pasien pada kasus ini tidak memiliki riwayat berenang, penggunaan alat mandi atau pakaian bergantian dengan orang lain, maupun aktivitas olahraga yang membutuhkan kontak fisik, namun pasien mengaku memiliki riwayat berhubungan seksual 4 bulan sebelum muncul keluhan bintil pada daerah paha dan bokong. Hal ini menunjukkan kemungkinan transmisi moluskum contagiosum pada kasus ini adalah melalui hubungan seksual dengan masa inkubasi yang cukup panjang hingga timbul lesi.

Karakteristik lesi moluskum contagiosum dapat berupa papul berwarna pink atau seperti mutiara atau sewarna kulit dengan ukuran bervariasi antara 2-5 mm.^{2,3,12} Papul tersebut umumnya tidak disertai rasa gatal ataupun nyeri.¹ Papul akan menjadi datar dengan depresi pada bagian tengahnya (*umbilicated*) dan bila dikeluarkan isi papulnya akan mengeluarkan eksudat serupa keju.² Lesi moluskum contagiosum pada individu imunokompeten dapat terjadi pada beberapa area tubuh seperti wajah, badan, dan ekstremitas. Lesi juga dapat timbul pada individu dewasa yang aktif secara seksual pada daerah genital, pubis, paha bagian dalam, dan terkadang wajah serta kulit kepala.^{10,14,16} Pada kasus ini pasien mengeluhkan hal serupa yakni timbulnya papul pada daerah paha dan bokong yang tidak terasa nyeri ataupun gatal. Massa seperti nasi atau keju keluar saat papul tersebut dipencet. Manifestasi lesi pada regio femoralis dan gluteus pada kasus ini berupa papul multipel berwarna putih dengan sebaran diskret, mengkilat seperti mutiara, berukuran 0,1-0,5 cm, permukaan rata, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah yang di tengahnya terdapat lekukan (*delle*). Temuan ini mendukung diagnosis moluskum contagiosum.

Pemeriksaan penunjang noninvasif dan mudah dilakukan yakni pemeriksaan dermoskopi yang dapat mendukung diagnosis infeksi moluskum contagiosum terutama bila lesi yang timbul atipikal.^{5,6,17} Pemeriksaan dermoskopi moluskum contagiosum menunjukkan gambaran khas berupa pori-pori pada bagian sentral lesi atau umbilikasi, struktur polilobular *amorphous* berwarna putih hingga kuning, dan *crowd vessel* perifer.¹¹ Pada pasien ini didapatkan gambaran serupa yakni struktur polilobular berwarna putih hingga kuning disertai *crowd vessel* yang mendukung diagnosis moluskum contagiosum.

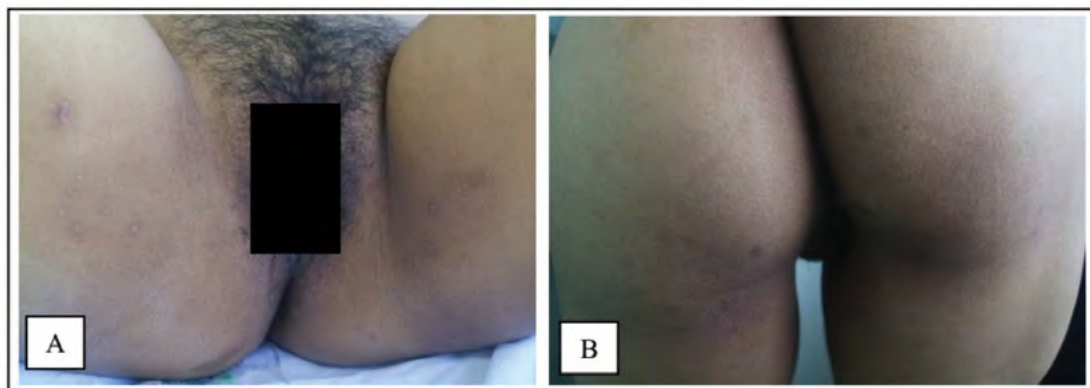
Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin & eosin* (H&E) dapat membantu diagnosis infeksi moluskum contagiosum. Gambaran histopatologi yang dapat ditemukan pada moluskum contagiosum meliputi lobulus yang dibentuk oleh epitel skuamosus akantotik yang hiperplastik sehingga membentuk pola lobuler. Pusat struktur ini diisi oleh inklusi virus eosinofilik yang disebut dengan badan inklusi Henderson-Paterson.^{3,11,18} Badan inklusi virus ini muncul pada stratum basalis epidermis dan dapat membesar di sepanjang epidermis.³ Badan inklusi yang terbentuk merupakan hasil dari proses transformasi yang diinduksi oleh virus dan berisi banyak virion yang diselubungi secara intraseluler oleh kolagen dan struktur seperti kantong yang kaya lipid. Partikel virion kecil awalnya terbentuk pada sitoplasma sel epitel di atas stratum basalis atau pada stratum spinosum.^{9,16} Virus moluskum contagiosum bereplikasi di sitoplasma sel epitel.³ Partikel eosinofilik ini tumbuh hingga stratum granulosum dan menyebabkan penekanan pada sel epitel yang terinfeksi.¹⁶ Gambaran histopatologis pada pasien berupa badan inklusi eosinofil intrasitoplasma (*molluscum bodies* atau badan Henderson-Paterson) disertai pola berbentuk lobuler didapatkan pada kasus ini sehingga mendukung diagnosis moluskum contagiosum.

Diagnosis banding pada pasien ini adalah veruka plana, karena berdasarkan gejala klinis tampak papul datar dengan ukuran 1-5 mm yang muncul pada wajah, punggung tangan dan kaki, dan dapat menyerupai moluskum contagiosum. Veruka plana merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi HPV tipe 3, 10, 27, dan 41. Hal yang membedakan veruka plana dengan moluskum contagiosum adalah perbedaan warna pada papul. Veruka plana memiliki warna yang sama atau lebih gelap dari kulit, sedangkan moluskum contagiosum memiliki warna putih mengkilat seperti mutiara atau dapat sama seperti warna kulit.¹⁹ Papul pada veruka plana juga tidak mengeluarkan massa seperti keju apabila dikeluarkan isinya.¹⁹ Gambaran histopatologis pada veruka plana menunjukkan gambaran akantosis, hiperkeratosis tipe *basket-weave* dan sel koilositik tanpa disertai parakeratosis dan papilomatosis. Gambaran hipergranulasi tampak jelas dan tampak sel apoptosis pada lesi disertai eksositosis pada epidermis serta infiltrat limfositik dengan ekstrasvasi eritrosit pada dermis bagian atas.²⁰ Gejala klinis dan gambaran histopatologis tersebut tidak ditemukan pada kasus ini sehingga diagnosis banding veruka plana dapat disingkirkan.

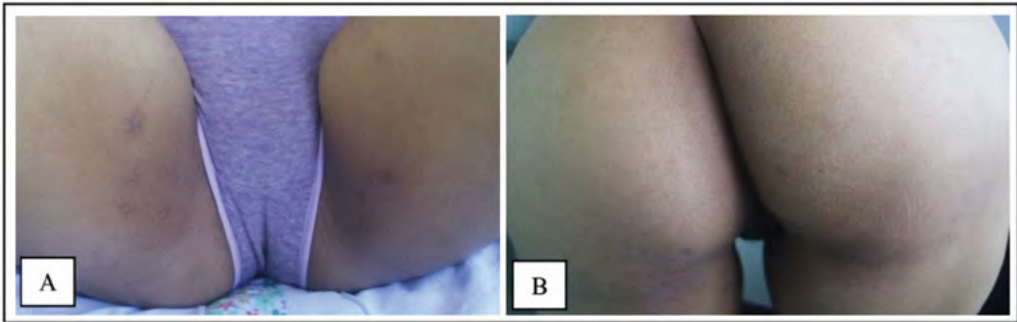
Terapi mekanik atau fisik seperti kuretase, *electrocautery*, atau *cryotherapy* merupakan pilihan tindakan lini pertama pada kasus moluskum

kontagiosum yang ditransmisikan secara seksual.⁸ Kuretase merupakan tindakan yang paling efektif pada infeksi molusum yang ditransmisikan secara seksual dibandingkan dengan terapi kimiawi.²¹ Penelitian oleh Hanna dkk. (2006) di Kanada menunjukkan bahwa kuretase memiliki angka keberhasilan sebesar 80% hanya dengan satu kali tindakan, tanpa catatan kekambuhan dalam *follow-up* selama 6 bulan.²²⁻²⁴ Studi oleh Harel dkk. (2006) pada 1.878 pasien molusum kontagiosum melaporkan bahwa resolusi sempurna dapat tercapai dengan satu kali tindakan kuretase pada 70% pasien, 2 kali tindakan pada 26% pasien, dan 3 kali tindakan pada 4% pasien. Kepuasan yang dirasakan pasien yang menjalani kuretase mencapai 95%.²⁵ Kuretase efektif digunakan pada lesi dengan jumlah yang sedikit.²⁶ Tindakan kuretase dapat menggunakan kuret untuk mengeluarkan badan inklusi. Anestesi lokal seperti *lidocaine* dapat diberikan sebelum tindakan untuk mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan dalam prosedur kuretase. *Povidone iodine* topikal dapat diaplikasikan sebagai antiseptik.¹¹ Pada kasus ini, kuretase hanya dilakukan sebanyak satu kali dengan hasil yang baik.

Cimetidine merupakan antagonis reseptor H₂ yang dapat digunakan sebagai terapi *adjuvant* pada molusum kontagiosum. *Cimetidine* dapat meningkatkan imunitas seluler melalui blokade reseptor H₂ yang ada pada sel T supresor. *Cimetidine* bekerja sebagai imunomodulator yang memicu respons imun individu dengan molusum kontagiosum. Pemberian *cimetidine* dapat memicu respons lokal yang melibatkan sel dendritik plasmatoid, sel dendritik yang diinduksi interferon, sel *natural killer*, dan limfosit T sitotoksik untuk mengatasi infeksi virus penyebab molusum kontagiosum pada individu imunokompeten. Terapi *cimetidine* dengan dosis 40 mg/kg/hari dalam dosis terbagi (2-3 kali sehari) selama 2 bulan terbukti efektif dalam mengobati infeksi ini.¹⁰ Hal tersebut dibuktikan oleh Dohil dkk. (1996) yang menunjukkan adanya resolusi sempurna pada 9 dari 13 pasien molusum kontagiosum imunokompeten setelah pemberian 40 mg/kg/hari selama 2 bulan.²⁷ Penelitian lain oleh Antony dkk. (2001) melaporkan bahwa pemberian *cimetidine* oral dengan dosis 35 mg/kgBB per hari selama 12 minggu pada individu imunokompeten dapat menghasilkan resolusi sempurna.²⁸ Berbagai efek samping yang dapat muncul pada penggunaan *cimetidine* antara lain mual, diare, timbul ruam kemerahan, dan pusing.¹⁰ Pasien pada kasus ini mendapatkan terapi *cimetidine* oral 2x800 mg/hari selama 2 bulan dan tidak terdapat laporan efek samping pada penggunaan obat tersebut. Dalam periode *follow-up* selama 5 bulan setelah menjalani kombinasi kuretase dan terapi *cimetidine* oral tidak didapatkan kekambuhan pada pasien. Pasien juga dianjurkan untuk menghindari kontak kulit dengan individu yang berisiko dan tidak diperkenankan mencukur area di sekitar lesi untuk menghindari transmisi dan autoinokulasi.



Gambar 5. (A-B) Hasil *follow-up* pasien 1 bulan pascatindakan kuretase. Pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus tampak makula hiperpigmentasi dan tidak didapatkan lesi baru yang timbul



Gambar 6. (A-B) Hasil *follow-up* pasien 5 bulan pascatindakan kuretase. Pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus tampak makula hiperpigmentasi (perbaikan) dan tidak didapatkan lesi baru yang timbul

Prognosis pada moluscum contagiosum umumnya baik. Resolusi spontan dapat terjadi dalam 18 bulan pada individu imunokompeten meskipun pada beberapa kasus penyakit ini dapat bersifat persisten hingga 5 tahun. Terapi yang tersedia umumnya efektif, namun lesi yang muncul seringkali menimbulkan kecemasan pada pasien. Tingkat kekambuhan penyakit ini sebesar 35% setelah lesi menghilang. Kekambuhan menunjukkan adanya reinfeksi, eksaserbasi, atau lesi baru yang muncul setelah periode laten yang memanjang.¹⁶ Terapi imunomodulator dapat diberikan pada pasien moluscum contagiosum untuk memperoleh resolusi yang sempurna dan mencegah kekambuhan pada pasien imunokompeten.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus moluscum contagiosum pada perempuan usia 26 tahun dengan gejala tampak papul multipel dengan sebaran diskret, berwarna putih mengkilat seperti mutiara, berukuran 0,1-0,5 cm, permukaan rata, berbatas tegas, berbentuk seperti kubah yang di tengahnya terdapat lekukan (*delle*) pada regio femoralis *dextra et sinistra* serta gluteus. Pemeriksaan penunjang dermoskopi dan pemeriksaan histopatologi mendukung diagnosis moluscum contagiosum. Kasus ini ditangani dengan kombinasi kuretase lesi dan pemberian terapi *cimetidine* oral 2x800 mg selama 2 bulan. Edukasi untuk menghindari kontak dan hubungan seksual dengan pasangan yang berisiko juga diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Lozano A, Arora A, Mendoza N, Madkan V, Trying K. Viral infections. In: Therapy of skin disease. Krieg T, Bickers DR, Miyachi Y, editors. 1st Ed. Berlin: Springer; 2010:p.157-63.
- Zaidi Z, Hussain K, Sudhakaran S. Molluscum contagiosum. In: Treatment of skin disease: A practical guide. Zaidi Z, Hussain K, Sudhakaran S, editors. 1st Ed. Cham: Springer International Publishing; 2019:p.109-10.
- Haddock ES, Friedlander SF. Poxvirus infections. In: Fitzpatrick's Dermatology. Kang S, Amagai M, Bruckner AN, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al, editors. 9th Ed. New York: McGraw-Hill; 2019:pp.3065-94.
- Laxmisha C, Thappa DM, Jaisankar TJ. Clinical profile of molluscum contagiosum in children versus adults. Dermatol Online J. 2003;9(5):1-3.
- Ilanhez M, Cestari Sda C, Enokihara MY, Seize MB. Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: A study of 211 lesions confirmed by histopathology. An Bras Dermatol. 2011;86(1):74-9.
- Zaballos P, Ara M, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of molluscum contagiosum: A useful tool for clinical diagnosis in adulthood. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(4):482-3.
- Yassin M. Atypical clinical presentation of molluscum contagiosum. Al-Kindy Col Med J. 2012;8(2):18-27.
- Nguyen HP, Franz E, Stiegel KR, Hsu S, Tyring SK. Treatment of molluscum contagiosum in adult, pediatric, and immunodeficient populations. J Cutan Med Surg. 2014;18(5):299-306.
- Leung AKC, Barankin B, Hon KLE. Molluscum contagiosum: An update. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2017;11(1):22-31.

DAFTAR PUSTAKA

10. Robinson G, Townsend S, Jahnke MN. Molluscum contagiosum: Review and update on clinical presentation, diagnosis, risk, prevention, and treatment. *Curr Derm Rep.* 2020;9:83-92.
11. Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: An update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:373-81.
12. Sharquie K, Hameed A, Abdulwahhab W. Pathogenesis of molluscum contagiosum: A new concept for the spontaneous involution of the disease. *Our Dermatol Online.* 2015;6(3):265-9.
13. Badri T, Gandhi GR. Molluscum contagiosum. Dalam: *StatPearls Treasure Island. Florida: StatPearls Publishing;2021:p.1-11.*
14. Trčko K, Hošnjak L, Kušar B, Zorec TM, Kocjan BJ, Križmarić M, dkk. Clinical, histopathological, and virological evaluation of 203 patients with a clinical diagnosis of molluscum contagiosum. *Open Forum Infect. Dis.* 2018;5(11):1-5.
15. Vermi W, Fisogni S, Salogni L, Schärer L, Kutzner H, Sozzani S, dkk. Spontaneous regression of highly immunogenic molluscum contagiosum virus (MCV)-induced skin lesions is associated with plasmacytoid dendritic cells and IFN-DC infiltration. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):426-34.
16. Srikanth S, Anandam G, Kumari BS, Sreelatha K, Suhela. Molluscum contagiosum: Study of four cases. *Med J DY Patil Vidyapeeth.* 2014;7(3):366-8.
17. Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoob AA, Hofmann-Wellenhof R, dkk. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology.* 2006;212(1):7–18.
18. Jang HS, Kim MR, Oh SH. Unusual manifestation of molluscum contagiosum: Eruptive papules on the face and neck of immunocompetent patient. *Ann Dermatol.* 2013;25(3):398-99.
19. Pavithra S, Mallya H, Pai GS. Extensive presentation of verruca plana in a healthy individual. *Indian J Dermatol.* 2011;56(3):324-5.
20. Prieto-Granada CN, Lobo AZC, Mihm MC. Skin infection. Dalam: *Diagnostic pathology of infectious disease. Edisi ke-2. Kradin RL, penyunting. Amsterdam: Elviesier Publisher. 2018: p.542-647.*
21. Mohan RP, Verma S, Singh AK, Singh U. Molluscum contagiosum: Report of one case with overview. *BMJ Case Rep.* 2013;6:1-3.
22. Hanna D, Hatami A, Powell J, Marcoux D, Maari C, Savard P, dkk. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse effects of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(6):574-9.
23. Gerlero P, Hernández-Martín Á. Update on the treatment of molluscum contagiosum in children. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(5):408-15.
24. Simonart T, De Maertelaer V. Curettage treatment for molluscum contagiosum: A follow-up survey study. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1144-7.
25. Harel A, Kutz AM, Hadj-Rabia S, Mashiah J. To treat molluscum contagiosum or not-curettage: An effective, well-accepted treatment modality. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(6):640–5.
26. Coyner T. Molluscum contagiosum: A review for healthcare providers. *Dermatol nurs.* 2020;12(3):115-20.
27. Dohil M, Prendiville JS. Treatment of molluscum contagiosum with oral cimetidine: Clinical experience in 13 patients. *Pediatr Dermatol.* 1996;13(4):310-2.
28. Antony F, Cliff S, Ahmad A, Holden C. Double-blind placebo-controlled study of oral cimetidine treatment for molluscum contagiosum. *Br J Dermatol.* 2001;145(59):122-9.

Potensi Daun dan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) sebagai Antioksidan

Anastasia Melin Fitria Wulandari, Faustina Evania Ngai, Corina Febrianti Isabel, Agatha Kania Ugahari Dyatmika, Filisia Putri Rosari, Dewi Setyaningsih, Florentinus Dika Octa Riswanto*

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

Abstrak

Indonesia merupakan negara dengan berbagai macam tanaman tradisional yang berpotensi untuk dijadikan sebagai bahan pengobatan. Tanaman telang (*Clitoria ternatea* L.) merupakan salah satu tanaman yang mulai dikembangkan sebagai pengobatan. Bagian tanaman telang yang sering digunakan adalah daun dan bunga. Daun dan bunga telang mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, di antaranya fenolik, flavonoid, antosianin, dan tanin. Aktivitas antioksidan dapat diuji secara *in vitro* dengan beberapa metode seperti DPPH, ORAC, dan FRAP. Berdasarkan hasil tinjauan pustaka diketahui bahwa daun dan bunga telang memiliki aktivitas antioksidan dan tidak menunjukkan adanya potensi toksik sehingga relatif aman untuk digunakan.

Kata kunci: tanaman telang, daun dan bunga telang, antioksidan, toksisitas

Abstract

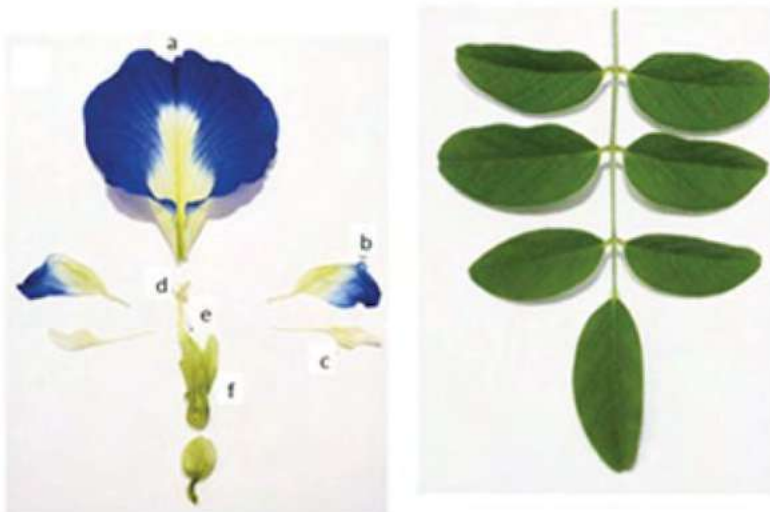
Indonesia has various traditional plants that are potential to be used as medicinal agents. The telang plant (*Clitoria ternatea* L.) has been studied regarding its' potency as a traditional medicine. The parts of the telang plant that are often used are leaves and flowers. Telang leaves and flowers contain several compounds with antioxidant activity including phenolics, flavonoids, anthocyanins, and tannins. Antioxidant activity can be tested using several methods, e.g. DPPH, ORAC, and FRAP. Based on the results of the literature review, it is known that telang leaves and flowers have antioxidant activity and do not show any potential toxicity, therefore they can be considered as safe to be used.

Keywords: telang plant, pea leaves and flowers, antioxidant, toxicity

PENDAHULUAN

Sebagian besar masyarakat di Indonesia saat ini lebih memilih memanfaatkan tanaman tradisional sebagai alternatif dalam mengatasi berbagai masalah kesehatan.¹ Salah satu tanaman yang patut mendapat perhatian adalah tanaman telang atau *Clitoria ternatea* L.² Tanaman telang yang termasuk dalam famili *fabaceae* merupakan tanaman multiguna yang mengandung senyawa bioaktif dan berguna sebagai bahan pengobatan, seperti antidiabetes, antibakteri, pengencer dahak pada penderita asma bronkitis, alergi, rematik, neuroprotektif, hepatoprotektif, antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan.^{3,4,5} Tanaman telang memiliki aktivitas sebagai antioksidan khususnya bagian

daun dan bunga telang yang bertindak sebagai penangkal radikal, menghambat peroksidasi lipid dan proses mediasi radikal bebas lainnya, maka dari itu mereka dapat melindungi tubuh manusia dari beberapa penyakit yang dikaitkan dengan reaksi radikal.⁶ Berbagai antioksidan *phenolic* seperti *flavonoid*, *tannin*, *coumarin*, *xanthenes*, dan *procyanidines* yang baru ditemukan, telah terbukti menangkal radikal dengan pola *dose-dependent*, sehingga dapat digunakan sebagai terapi untuk patologi radikal bebas.⁷ Berdasarkan latar belakang di atas, tinjauan literatur ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai potensi daun dan bunga telang sebagai antioksidan serta tingkat keamanannya.



Gambar 1. Morfologi bunga (kiri) dan daun (kanan) telang⁶

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur melalui Google Scholar, Sci-hub, Pubmed, NCBI, ScienceDirect, Researchgate, Elsevier, dan Springer. Kata kunci "bunga telang"; "daun telang"; "aktivitas antioksidan"; "toksisitas"; "*Clitoria ternatea* L."; "antioxidant"; "antioxidant activity"; "toxicity"; dan "antioxidant assay" digunakan untuk pencarian data.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman telang termasuk dalam *family Fabaceae*, *subfamily Papilionoideae*, genus *Clitoria*, species *Clitoria ternatea* L.⁹ Tanaman telang memiliki nama yang berbeda di setiap daerah seperti di Jawa disebut menteleng, kembang teleng; di Sumatera disebut bunga kelentit, bunga biru, bunga telang; di Sulawesi disebut temen raleng, bunga talang; sedangkan di Maluku disebut bisi, seyamagulele.¹⁰ Morfologi bunga berupa warna biru tua yang cerah dengan tanda warna kuning muda, panjang sekitar 4 cm, dan lebar sekitar 3 cm. Beberapa varietas memiliki bunga berwarna putih.¹¹

Morfologi bunga dan daun telang ditunjukkan pada **gambar 1**. Bunga telang (kiri) terdiri dari mahkota bunga yang terdiri dari lima kelopak: satu spanduk (a), dua sayap (b) dan dua lunas (c), benang sari (d), putik (e), dan sepal (f).⁹ Morfologi daun (kanan) berupa daun menyirip sebanyak 5-7 helai dengan bentuk elips dan membulat di ujung daunnya dengan rentang lebar daun sebesar 2,5-5,0 dan 2,0-3,2 cm.^{12,13}

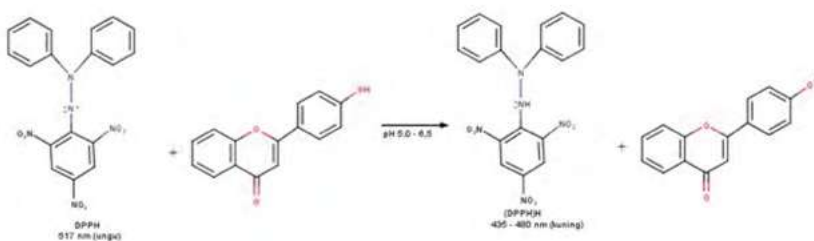
Tanaman telang dapat hidup di berbagai jenis tanah dan dengan pH 5,5-8,9. Selain itu tanaman ini dapat beradaptasi di area tanah liat yang retak berat. Tanaman telang dapat tumbuh di daerah yang banyak terpapar sinar matahari dan sebagian di daerah yang teduh. Tanaman ini dapat ditemukan di daerah dengan curah hujan tinggi maupun kemarau panjang. *Dry stress* menjadi faktor penghambat dalam pertumbuhan populasi, bobot, perkecambahan, tunas, serta panjang akar.³

Screening fitokimia pada tanaman obat penting dilakukan guna mengidentifikasi senyawa untuk kepentingan terapeutik serta kepentingan industri.¹⁴ Hasil *screening* awal fitokimia menunjukkan bahwa tanaman telang mengandung *tannin*, *phlobatannin*, karbohidrat, *saponin*, *triterpenoid*, *phenol*, *flavonoid*, *flavonoid glycoside*, protein, *alkaloid*, *anthraquinone*, *anthocyanin*, *cardiac glycosides*, *stigmast-4-ene 3,6 dione*, minyak atsiri, dan *steroid*.¹⁵

Bagian dari tanaman telang yaitu daun dan bunganya memiliki konstituen fitokimia. Daun telang memiliki kandungan fitokimia *alkaloid*, *flavonoid*, *steroid*, dan *glycoside*, *3-rutinoside*, *beta-sitosterol*, *3 monoglucoside*, *3-o'rhamnosyl-glucoside*, *3-neohesperidoside*, *kaempferol-3-o'rhamnosyl essential oils*.^{3,16} Bunga telang memiliki kandungan fitokimia *saponin*, *tannin*, *alkaloid*, *glycoside*, *phytosterol*, karbohidrat, *ternatin*, *flavonoid*, *resin*, *anthocyanin*, *triterpenoid*, *saponin*, *phenol*, dan *anthraquinone*.^{3,16,17} Hasil analisis fitokimia secara kualitatif pada penelitian Thakur et al. (2018) menunjukkan bahwa ekstrak daun telang mengandung protein, karbohidrat, resin, *tannin*, *saponin*, *flavonoid*, *alkaloid*, *steroid*, dan *glycoside*.¹⁸

Antioksidan pada tanaman berfungsi untuk melindungi sel-sel tanaman dari kerusakan akibat cahaya tinggi, melalui penyerapan sinar ultraviolet biru-hijau yang akan menghasilkan spesies oksigen reaktif, juga dikenal sebagai ROS (*reactive oxygen species*).¹⁹ Beberapa senyawa dalam tanaman telang yang memiliki aktivitas antioksidan di antaranya *phenolic*, *anthocyanin*, dan *flavonoid*.²⁰

Phenolic sebagai antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan elektron untuk radikal bebas.²¹ Proses tersebut dinamakan reaksi reduksi oksidasi, karena *phenolic* sebagai pereduksi akan mereduksi radikal bebas yang reaktif menjadi tidak reaktif. Senyawa *phenolic* juga mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan menginduksi sintesis protein antioksidan.²² Reaksi antara radikal DPPH dengan *phenolic* pada bunga telang ditunjukkan pada **gambar 2**.



Gambar 2. Reaksi antara radikal DPPH dengan senyawa *phenolic* dalam bunga telang.²³

Anthocyanin sebagai antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya untuk radikal bebas supaya menjadi stabil.²⁴ *Anthocyanin* adalah pigmen larut air yang paling umum terdapat pada bunga, buah-buahan, dan sayuran.²⁵ Pada bunga telang, *anthocyanin* mampu membentuk warna dan sangat bergantung pada pH sekitarnya, sehingga pemanfaatannya dapat digunakan sebagai pewarna makanan alami.^{26,27}

Aktivitas antioksidan dari *flavonoid* dihasilkan melalui mekanisme di mana *flavonoid* dioksidasi oleh radikal bebas dan menghasilkan radikal yang lebih stabil serta tidak reaktif. *Flavonoid* juga mampu menangkap radikal bebas secara langsung dengan menjadi pendonor hidrogen.²⁸

Metode uji *in vitro* digunakan untuk mengukur efisiensi dari antioksidan alami, baik sebagai senyawa murni atau ekstrak tanaman telah dikembangkan. Literatur terkait aktivitas antioksidan daun dan bunga telang ditunjukkan pada **tabel 1** dan **tabel 2**.

Tabel 1. Daftar publikasi terkait aktivitas antioksidan daun telang (*Clitoria ternatea L.*)²⁹⁻³³

No	Metode Pengujian	Hasil Penelitian	Pustaka
1.	Metode DPPH	Metode DPPH Ekstrak metanol daun telang menunjukkan 61,29%	(Lakshmi et al., 2014)
	Metode radikal hidroksil	Metode radikal hidroksil Efek penangkal radikal hidroksil pada daun telang adalah 41,94%	
	Metode hidrogen peroksida	Metode hidrogen peroksida Efek penangkal radikal pada ekstrak metanol daun telang sebesar 40,09%	
2.	Metode DPPH	Ekstrak metanol daun telang efektif dalam menangkal radikal bebas	(Mukhopadhyay et al., 2012)
3.	Metode FRAP	Hasil absorbansi FRAP tertinggi yaitu pada daun telang 0,588±0,2 mg AAE/100 g DW yang menunjukkan aktivitas antioksidan yang paling besar	(Jadhav et al., 2018)
4.	Metode DPPH Total aktivitas antioksidan di estimasi dengan metode <i>phosphomolybdenum</i>	Aktivitas penangkap radikal tertinggi diamati pada ekstrak metanol daun bunga biru (94%) dan ekstrak etil asetat daun bunga putih (95%) <i>C. ternatea</i> dengan nilai IC ₅₀ masing-masing 14,31 dan 14,62 g/ml. Aktivitas penangkap radikal terendah diamati pada ekstrak metanol daun bunga putih (59%) dengan nilai IC ₅₀ sebesar 38,06 g/ml.	(Divya et al., 2018)
5.	Metode DPPH Metode FRAP	Kemampuan mereduksi DPPH direpresentasikan sebagai IC ₅₀ yang ditentukan dengan mengevaluasi konsentrasi substrat yang diperlukan untuk kehilangan 50% aktivitas DPPH. Konsentrasi ekstrak dengan pelarut metanol menunjukkan IC ₅₀ tertinggi yaitu 35,5 g/ml. Pada uji FRAP, pengurangan ion besi yang paling optimal ion adalah dengan menggunakan pelarut metanol dengan nilai R ² 0,9838.	(Jayanthi et al., 2021)

Tabel 2. Daftar publikasi terkait aktivitas antioksidan bunga telang (*Clitoria ternatea L.*)^{1,20,23,29,34-41}

No	Metode Pengujian	Hasil Penelitian	Pustaka
1.	Metode DPPH	Nilai IC ₅₀ ekstrak etanol 80% bunga telang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai sebesar 87,86 ppm.	(Cahyaningsih et al., 2019)
2.	Metode DPPH Metode ORAC	Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang yang didapat dari uji DPPH adalah 0,47±0,01 mg/ml Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang yang didapat dari uji ORAC adalah 17,54±0,42 g	(Phrueksanan et al., 2014)
3.	Metode DPPH Metode 2, 2' azino bis (ABTS)	Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang yang didapat dari uji DPPH adalah 195,5 µg/ml Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang yang didapat dari uji ABTS adalah 42,9 µg/ml	(Zakaria et al., 2018)
4.	Metode DPPH fotometri	Nilai EC ₅₀ menunjukkan ekstrak memiliki aktivitas antioksidan kuat dengan nilai 36,5µg/ml.	(Ramaswamy et al., 2011)

5.	Metode DPPH	Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang adalah 41,36 ± 1,191 µg/mL yang menunjukkan bahwa sampel memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat.	(Andriani and Murtisiwi, 2020)
6.	Metode DPPH	Nilai IC ₅₀ ekstrak bunga telang adalah 92,42; dengan % inhibisi sebesar 57%.	(Niranjan et al., 2020)
7.	Metode DPPH	Nilai IC ₅₀ ekstrak sebesar 37,92 ppm menunjukkan aktivitas antioksidan sangat kuat.	(Jayanti et al, 2021)
8.	Metode DPPH	Nilai IC ₅₀ adalah >800n.	(Indrianingsih et al., 2021)
9.	Metode DPPH Metode FRAP	Nilai IC ₅₀ adalah (84,15±1,50) g/ml (y=0,0686x+45,017, R ² =0,98). Uji FRAP didapatkan hasil daya pereduksi ekstrak bunga telang adalah (0,33 ± 0,01) mmol/mg.	(Iamsaard et al., 2014)
10.	Metode DPPH Metode radikal hidroksil Metode hidrogen peroksida	Ekstrak metanol menunjukkan 58,12% dari aktivitas penangkap radikal maksimum Efek penangkal radikal hidroksil ekstrak bunga telang adalah 37,08%. Efek penangkal radikal pada ekstrak metanol pada ekstrak bunga telang sebesar 32,34%.	(Lakshmi et al., 2014)
11.	Metode DPPH	Aktivitas DPPH <i>radical scavenging assay</i> menunjukkan tingkat tertinggi sebesar 11,97 mg Trolox <i>equivalents</i> /g berat kering bunga.	(Lakshan et al., 2020)
12.	Metode FRAP	Nilai IC ₅₀ ekstrak etanol bunga telang dari kabupaten Lombok Utara dan Wonosobo memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai 4,19 ppm dan 3,08 ppm	(Rahayu et al., 2021)

Berdasarkan literatur dalam *review* ini, ekstrak daun dan bunga telang digunakan sebagai senyawa uji. Ekstrak didapatkan dengan beberapa metode ekstraksi, di antaranya ekstraksi ultrasonik, maserasi, dekokta, dan soklet. Metode tersebut dapat menghasilkan ekstrak daun dan bunga telang, namun metode maserasi adalah metode yang paling banyak digunakan serta dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa termolabil yang terdapat pada bunga telang.⁴²

Uji aktivitas antioksidan pada ekstrak tanaman telang dapat dilakukan dengan beberapa uji yaitu uji daya reduksi, uji penangkal *superoxide anion*, uji penangkal radikal hidroksil, uji lipid peroksidasi, uji DPPH dan uji FRAP.^{18,43} Metode *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH) adalah metode pengujian yang banyak digunakan untuk mengetahui aktivitas penangkal radikal dari senyawa alam. Pada metode DPPH, senyawa aktif pada ekstrak tanaman akan berinteraksi dengan DPPH, baik mentransfer elektron maupun atom hidrogen ke DPPH dan menetralkan sifat radikal bebas yang stabil pada suhu kamar. Pengujian DPPH merupakan pengujian yang mudah dan cepat dalam mengevaluasi aktivitas antioksidan secara spektrofotometri, sehingga dapat digunakan untuk menguji beberapa produk sekaligus.^{29,44}

Metode *oxygen radical absorbance capacity* (ORAC) merupakan metode uji antioksidan yang dilakukan dengan cara mengukur kapasitas antioksidan terhadap radikal peroksil yang dihasilkan oleh dekomposisi termal AAPH pada temperatur 37°C.⁴⁵ Metode *ferric reducing antioxidant power* (FRAP) merupakan metode uji antioksidan yang dilakukan dengan cara mengukur potensi reduksi antioksidan untuk bereaksi pada kompleks *ferric tripyridyl triazine* (Fe³⁺-TPTZ) dan menghasilkan warna biru bentuk *ferrous* yang dapat dideteksi pada absorbansi 593 nm.³¹

Penelitian yang telah dilakukan berfokus pada efek perlindungan yang diberikan oleh tanaman telang, baik daun maupun bunga, di bawah kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif adalah faktor penyebab utama yang mendasari patogenesis beberapa kondisi penyakit.⁴⁶ Secara ilmiah, tanaman telang memvalidasi dan memperkuat dalam persiapan bantuan obat untuk memerangi spektrum luas penyakit yang timbul akibat stres oksidatif.⁴⁷

Masyarakat secara umum menggunakan daun dan bunga telang sebagai teh dengan cara direndam, diseduh, atau direbus.⁴⁸ Cara tersebut termasuk dalam metode ekstraksi yang digunakan dalam preparasi ekstrak daun dan bunga telang. Berdasarkan penelitian dalam **tabel 1**,

diketahui bahwa ekstrak yang dihasilkan terbukti memiliki aktivitas antioksidan.

Daun dan bunga telang yang digunakan dalam pengobatan tradisional diduga memiliki toksisitas yang relatif rendah. Akan tetapi, penelitian terbaru mengungkapkan bahwa banyak tanaman yang digunakan sebagai makanan atau obat tradisional menunjukkan efek toksik dalam uji *in vitro*. Hal ini menimbulkan kekhawatiran tentang potensi toksisitas yang dihasilkan dari penggunaan tanaman telang oleh konsumen. Oleh karena itu, Kamilla, et al. (2012) melakukan penelitian untuk menilai keamanan daun dan bunga telang. Penelitian ini berupa uji toksisitas ekstrak metanol daun telang yang diberikan pada mencit secara oral dengan dosis 2000 mg/kg BB dan hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan tidak toksik.⁴⁹ Penelitian oleh Srichaikul (2018) menggunakan ekstrak bunga telang yang diberikan pada tikus Wistar dan tikus Wistar albino secara oral dengan dosis 2000 mg/kg BB juga menunjukkan hasil tidak toksik.⁵⁰ Uji sitotoksik yang dilakukan oleh Ramaswamy et al. (2011) pada ekstrak etanol menunjukkan aktivitas sitotoksik yang kuat dalam metode eksklusi pewarna *trypan blue* menggunakan *cell line* DLA dengan nilai EC_{50} 305 µg/ml.³⁶

KESIMPULAN

Tanaman telang (*Clitoria ternatea* L.) merupakan tanaman yang memberikan banyak manfaat, salah satunya karena aktivitas antioksidan yang dimilikinya. Daun dan bunga telang menjadi bagian yang paling banyak dimanfaatkan dalam penggunaannya, terutama untuk mendapatkan manfaat sebagai antioksidan karena adanya kandungan *phenolic*, *anthocyanin*, *flavonoid*, dan *tannin* di dalamnya. Metode uji antioksidan DPPH, FRAP, ORAC, menunjukkan bahwa daun dan bunga telang terbukti memiliki aktivitas antioksidan. Semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin kuat kandungan antioksidan yang terkandung dalam sampel. Selain itu, parameter keamanan menunjukkan bahwa tanaman telang tidak menunjukkan adanya potensi toksisitas sehingga relatif aman untuk digunakan sebagai bahan obat tradisional.

Tanaman telang (*Clitoria ternatea* L.) memiliki potensi untuk diteliti lebih lanjut, khususnya bagian daun dan bunga telang sebagai antioksidan. Maka dari itu, kami mengusulkan hendaknya pada penelitian selanjutnya dapat memperdalam kembali terkait kandungan pada tanaman telang yaitu *phenolic*, *anthocyanin*, *flavonoid*, dan *tannin* ataupun kandungan lain yang ditemukan khususnya pada daun dan bunga telang yang berpotensi sebagai antioksidan karena penelitian mengenai hal tersebut masih terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahayu VD and Susilo. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) dari Kabupaten LombokUtara dan Wonosobo Menggunakan Metode Frap. *Journal of Research in Pharmacy* 2021;1(2):1-9.
2. Zingare ML, Zingare PL, and Dubey AK. *Clitoria ternatea* (APARAJITA): A Review of The Antioxidant, Antidiabetic and Hepatoprotective Potentials. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 2013;3(1):203-10.
3. Afrianto WF, Tamnge F, and Hasanah LN. Review: A Relation Between Ethnobotany and Bioprospecting of Edible Flower Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*) in Indonesia. *Asian Journal of Ethnobiology* 2020;3(2):51-61.
4. Mehmood A, Ishaq M, Zhao L, Yaqoob S, Safdar B, Nadeem M, et al. Impact of ultrasound and conventional extraction techniques on bioactive compounds and biological activities of blue butterfly pea flower (*Clitoria ternatea* L.). *Ultrasonics Sonochemistry* 2019;51(2019):12-19
5. Styawan AA dan Rohmanti G. Penetapan Kadar Flavonoid Metode AICI3 Pada Ekstrak Metanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis* 2020;6(2):134-41.
6. Jayachitra A and Padma PR. Antioxidant Potential of *Clitoria ternatea* Leaf Extracts In Vitro. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2012;3(4):753-63.
7. Izza N and Tristantini D. The Optimization Of Ultrasonic-Assisted Extraction Of Antioxidant Compounds From Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* L.) By Using Response Surface Methodology. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 2021;743(1):1-13.
8. Oguis GK, Gilding EK, Jackson MA, and Craik DJ. Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*), a Cyclotide-Bearing Plant With Applications in Agriculture and Medicine. *Frontiers In Plant Science* 2019;10(645):1-23.
9. Suarna W and Wijaya MS. Butterfly Pea (*Clitoria ternatea* L. Fabaceae) and Its Morphological Variations in Bali. *Journal of*

- Tropical Biodiversity and Biotechnology 2021;6(2):1-12.
10. Kusuma AD. Potensi Teh Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Obat Pengencer Dahak Herbal Melalui Uji Mukositas. *Risenologi : Jurnal Sains, Teknologi, Sosial, Pendidikan, dan Bahasa* 2019;4(2):65-73.
 11. Chakraborty, Kumar V, Gupta S, Kumar A, Gautam N, and Kumari L. Phytochemical and Pharmacological Aspects of *Clitoria ternatea* - A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research* 2018;1(2):3-9.
 12. Chukwuma EC, Soladoye MO, and Salaam KRPA. Taxonomic value of the leaf micro-morphology and quantitative phytochemistry of *Clitoria ternatea* and *Centrosema pubescens* (*Papilionoideae* , *Fabaceae*). *Phytologia Balcanica* 2014;20(1):3-8.
 13. Jeyaraj EJ, Lim YY, and Choo WS. Extraction Methods of Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*) Flower and Biological Activities of Its phytochemicals. *Journal of Food Science and Technology* 2021;58(6):2054-67.
 14. Budiasih K, Manjula P, Mohan CH, Sreekanth D, Keerthi B, and Devi BP. Phytochemical Analysis of *Clitoria ternatea* Linn., a Valuable Medicinal Plant. *The Journal of Indian Botanical Society*, 2013;92(4):173-8.
 15. Al-snafi AE. Pharmacological Importance of *Clitoria ternatea* – A Review. *IOSR Journal of Pharmacy* 2016;6(3):68-83.
 16. Lijon MB, Meghla NS, Jahedi E, Rahman MA, and Hossain I. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Clitoria ternatea*. *International Journal of Natural and Social Sciences* 2017;4(1):1-10.
 17. Maneesai P, Iampanichakul M, Chaihongsa N, Poasakate A, Potue P, Rattanakanokchai S, et al. Butterfly Pea Flower (*Clitoria ternatea* linn.) Extract Ameliorates Cardiovascular Dysfunction and Oxidative stress in Nitric Oxide-Deficient Hypertensive Rats. *Antioxidants* 2021;10(523):1-16.
 18. Thakur AV, Ambwani S, Ambwani TK, Ahmad AH, and Rawat DS. Evaluation of Phytochemicals in The Leaf Extract of *Clitoria ternatea* Willd. Through GC-MS Analysis. *Tropical Plant Research* 2018;5(2):200-6.
 19. Ezzudin RM and Rabeta MS. A Potential of Telang Tree (*Clitoria ternatea*) In Human Health. *Food Research* 2018;2(5):415-20.
 20. Cahyaningsih E, Yuda PESK, and Santoso P. Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Ilmiah Medicamento* 2019;5(1):51-7.
 21. Haile M and Kang WH. Antioxidant Activity, Total Polyphenol, Flavonoid and Tannin Contents of Fermented Green Coffee Beans With Selected Yeasts. *Fermentation* 2019;5(1):1-13.
 22. Walter M and Marchesan E. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Rice. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2011;54(4):371-7.
 23. Andriani D and Murtiswari L. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) dari Daerah Sleman dengan Metode DPPH. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia* 2020;17(1):70-6.
 24. Palimbong S and Pariama AS. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* Linn) sebagai Pewarna pada Produk Tape Ketan. *Jurnal Sains dan Kesehatan* 2020;2(3):228-35.
 25. Chaiyasut C, Sivamaruthi BS, Pengkumsri N, Sirilun S, Peerajan S, Chaiyasut K, et al. Anthocyanin Profile And Its Antioxidant Activity Of Widely Used Fruits , Vegetables , and Flowers in Thailand. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2016;9(6):218-24.
 26. Apriani S and Pratiwi FD. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Menggunakan Metode DPPH (2,2-Diphenyl 1-1 Picrylhydrazyl). *Jurnal Ilmiah Kohesi* 2020;4(3):149-55.
 27. Jafaar NF, Ramli ME, and Salleh RM. Optimum Extraction Condition of *Clitoria ternatea* Flower on Antioxidant Activities, Total Phenolic, Total Flavonoid, and Total Anthocyanin Contents. *Tropical Life Sciences Research* 2020;31(2):1-17.
 28. Arifin B and Ibrahim S. Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah* 2018;6(1):21-9.
 29. Lakshmi CNDM, Raju BDP, Madhavi TN, and John S. Identification of Bioactive Compounds by FTIR Analysis and In Vitro Antioxidant Activity of *Clitoria ternatea* Leaf and Flower Extracts. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 2014;4(09):3894-903.
 30. Mukhopadhyay R, Bhattacharya S, and Moulisla B. In Vitro Free Radical Ccavenging Activity of *Clitoria ternatea* Leaf Extracts. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 2012;2(4):206-9.
 31. Jadhav, Deshmukh, and Mahadkar S. Evaluation of Antioxidant Potential of *Clitoria ternatea* L. *International Journal of*

DAFTAR PUSTAKA

- Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2018;5(2):595-9.
32. Divya A, Anbumalaramathi J, and Sharmili S. Phytochemical Analysis, Antimicrobial and Antioxidant Activity of *Clitoria ternatea* Blue and White Flowered Leaves. *Advances in Research* 2018;14(5):1-13.
 33. Jayanthi MK, Aswathi KA, Krishna KL, and Ramith R. Evaluation of Antioxidant and Diuretic Activities of *Clitoria ternatea* Leaf Extracts In Wistar Albino Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2021;11(01):152-7.
 34. Phrueksanan W, Yibchok-anun S, and Adisakwattana S. Protection of *Clitoria ternatea* Flower Petal Extract Against Free Radical-induced Hemolysis and Oxidative Damage In Canine Erythrocytes. *Research in Veterinary Science* 2014;2:1-7.
 35. Zakaria NNA, Okello EJ, Howes M, Birch-Machin MA, and Bowman A. In Vitro Protective Effects of An Aqueous Extract of *Clitoria ternatea* L. Flower Against Hydrogen Peroxide Induced Cytotoxicity and UV induced mtDNA Damage in Human Keratinocytes *Phytother Res* 2018;32(6):1064-72.
 36. Ramaswamy, Varghese D, and Simon. An Investigation on Cytotoxic and Antioxidant Properties of *Clitoria ternatea* L. *International Journal of Drug Discovery* 2011;3(1):74-7.
 37. Niranjana M, Vaishnav V, and Mankar P. In-vitro Analysis of Antioxidant and Antimicrobial Properties of *Garcinia mangostana* L. (pericarp) and *Clitoria ternatea* (Lower). *The Pharma Innovation Journal* 2020;9(3):468-72.
 38. Jayanti, Ulfa D, and Yasir. The Formulation and Physical Evaluation Tests of Ethanol in Telang Flower (*Clitoria ternatea* L.) Extract Losio Form as Antioxidant . *Biomedical Journal of Indonesia* 2021;7(3):488-95.
 39. Indrianingsih AW, Wulanjati MP, Windarsih A, Bhattacharjya DK, Suzuki T, and Katayama T. In Vitro Studies of Antioxidant, Antidiabetic, and Antibacterial Activities of *Theobroma cacao*, *Annona muricata* and *Clitoria ternatea*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 2021;33:1-8.
 40. Iamsaard S, Burawat J, Kanla P, and Arun S. Antioxidant Activity and Protective Effect of *Clitoria ternatea* Flower Extract On Testicular Damage Induced by Ketoconazole In Rats. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* 2014;15(6):548-55.
 41. Lakshana SAT, Pathirana CK, Jayanath NY, Abeysekera WPKM, and Abeysekera WKS. Antioxidant and Selected Chemical Properties of The Flowers of Three Different Varieties of Butterfly Pea (*Clitoria ternatea* L.). *Ceylon Journal of Science* 2020;49(2):195.
 42. Angriani L. Potensi Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea*) Sebagai Pewarna Alami Lokal Pada Berbagai Industri Pangan. *Canrea Journal* 2019;2(2):32-7.
 43. Jacob L and Latha MS. In Vitro Antioxidant Activity of *Clitoria ternatea* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013;3(1):35-9.
 44. Garcia EJ, Cadorn Oldoni TL, de Alencar SM, Reis A, Loguercio AD, Miranda, et al. Antioxidant Activity by DPPH Assay of Potential Solutions to be Applied on Bleached Teeth. *Brazilian Dental Journal* 2021;23(1):22-7.
 45. Xiao F, Xu T, Lu B, and Liu R. Guidelines For Antioxidant Assays For Food Components. *Food Frontiers* 2020;1(1):60-9.
 46. Balachandar and Paramasivam AA. Evaluation of Antioxidant Activity of *Clitoria ternatea* and *Alternanthera sessilis* Plant Extracts Using Model System For Yeast Cells. *African Journal of Basic and Applied Sciences* 2013;5(3):134-8.
 47. Goh SE, Kwong PJ, Ng CL, Ng WJ, and Ee KY. 2021. Antioxidant-rich *Clitoria ternatea* L. Flower and Its Benefits In Improving Murine Reproductive Performance. *Food Science and Technology* 2021;2061:1-7.
 48. Andesa SK, Supriatno, and Hafnati. Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder pada Teh Herbal Kombinasi Telang (*Clitoria ternatea* L.) dan Kemangi (*Ocimum sanctum* L.). *Jurnal Biologi Edukasi* 2020;12(2):105-12.
 49. Kamilla L, Ramanathan S, Sasidharan S, and Mansor SM. Toxicity Evaluation of Methanol Extract of *Clitoria ternatea* L. Leaf. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* 2012;8(2):33-9.
 50. Srichaikul B. Ultrasonication Extraction, Bioactivity, Antioxidant Activity, Total Flavonoid, Total Phenolic and Antioxidant of *Clitoria ternatea* Linn Flower Extract for Anti-aging Drinks. *Pharmacognosy Magazine* 2018;14(56):322-7.



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT
**Potensi Daun dan Bunga Telang
(*Clitoria ternatea* L.) Sebagai
Antioksidan**

1
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>Tanaman telang merupakan tanaman multiguna yang mengandung senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai obat tradisional karena adanya potensi aktivitas</p> <p>A. Antioksidan B. Antiinflamasi C. Pengencer dahak D. Semua jawaban benar</p>
2	<p>Bagian tanaman telang yang banyak diteliti untuk mengevaluasi aktivitas antioksidannya adalah</p> <p>A. Daun dan bunga B. Akar C. Serbuk sari D. Tunas</p>
3	<p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai hasil pengamatan aktivitas antioksidan pada tanaman telang, yaitu</p> <p>A. Di dalam tanaman telang terkandung senyawa antioksidan <i>phenolic</i> seperti <i>flavonoid</i>, <i>tannin</i>, <i>coumarin</i>, <i>xanthenes</i>, dan <i>procyanidines</i> B. Aktivitas antioksidan bersifat <i>dose-dependent</i> C. A dan B benar D. A dan B salah</p>
4	<p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai tanaman telang, kecuali</p> <p>A. Disebut temen ralong di Sulawesi B. Termasuk dalam <i>family Fabaceae</i> C. Morfologi bunga berupa warna biru tua yang cerah dengan tanda warna kuning muda D. Tidak ada varietas yang memiliki bunga berwarna putih</p>
5	<p>Hasil analisis fitokimia secara kualitatif pada penelitian Thakur et al. (2018) menunjukkan bahwa ekstrak daun telang mengandung komponen berikut, kecuali</p> <p>A. <i>Cyanocobalamin</i> B. <i>Tannin</i> C. <i>Saponin</i> D. <i>Glycoside</i></p>
6	<p>Yang merupakan fungsi dari kandungan antioksidan pada tanaman adalah</p> <p>A. Mendukung keindahan tanaman B. Melindungi sel-sel tanaman dari kerusakan akibat senyawa radikal C. Bahan baku fotosintesis D. Tidak ada jawaban yang benar</p>





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

Potensi Daun dan Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Sebagai Antioksidan

1
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	Pengujian aktivitas antioksidan dari bahan alam dapat dilakukan dengan beberapa metode berikut, kecuali A. <i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i> (DPPH) B. <i>Oxygen radical absorbance capacity</i> (ORAC) C. <i>Direct antioxidant capacity estimation</i> D. <i>Ferric reducing antioxidant power</i> (FRAP)
8	Berikut adalah pernyataan yang tepat mengenai metode DPPH untuk mengukur aktivitas antioksidan, yaitu A. Senyawa aktif pada ekstrak tanaman akan berinteraksi dengan DPPH dan menetralkan sifat radikal bebas yang stabil pada suhu kamar B. Berbasis spektrofotometri C. Dapat digunakan untuk menguji beberapa produk sekaligus D. Semua jawaban benar
9	Metode uji antioksidan yang dilakukan dengan cara mengukur potensi reduksi antioksidan untuk bereaksi pada kompleks <i>ferric tripyridyl triazine</i> (Fe 3+-TPTZ) dan menghasilkan warna biru bentuk ferrous yang dapat dideteksi pada absorbansi 593 nm adalah A. <i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i> (DPPH) B. <i>Oxygen radical absorbance capacity</i> (ORAC) C. <i>Direct antioxidant capacity estimation</i> D. <i>Ferric reducing antioxidant power</i> (FRAP)
10	Secara tradisional, tanaman telang banyak digunakan oleh masyarakat dengan cara berikut, kecuali A. Direndam B. Direbus C. Dibakar D. Diseduh

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CPD ini adalah untuk **apoteker yang memiliki nomor pokok IAI**.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME**.
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai **grade 80%**.
- Masa berlaku kuis CPD untuk setiap edisi adalah **6 bulan 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 CPD ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CPD.



Tuberkulosis Okular

Fabiola Supit

Fakultas Kedokteran, Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstrak

Tuberkulosis okular (*ocular tuberculosis/OTB*) adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh infeksi *M. tuberculosis* pada mata dengan manifestasi yang beragam dan dapat menyebabkan kebutaan. Indonesia adalah negara nomor dua tertinggi di dunia dalam jumlah kasus tuberkulosis (TB) dan 11% di antaranya merupakan kasus TB ekstrapulmonar, termasuk OTB. Presentasi klinis tersering pada kasus OTB adalah uveitis posterior, namun dapat juga melibatkan semua jaringan pada mata. OTB memiliki prognosis yang baik bila penderita menjalani terapi antituberkulosis secara penuh, namun terdapat banyak tantangan dalam menegakkan diagnosis dan memulai terapi. Terdapat konsensus internasional terbaru dari kelompok kerja Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) yang dapat membantu klinisi dalam mengelola penyakit ini.

Kata kunci: tuberkulosis, tuberkulosis okular, tuberkulosis uveitis, terapi antituberkulosis, COTS

Abstract

Ocular tuberculosis (OTB) is a chronic disease caused by infection of *M. tuberculosis* in the eye with various manifestations and can lead to blindness. Indonesia has the second highest tuberculosis burden worldwide, with 11% of the case is extrapulmonary TB, including OTB. The most common clinical presentation of OTB is posterior uveitis, but it could also involve all surrounding ocular tissue. OTB has a good prognosis if patients receive full course of antituberculosis therapy, but there are so many challenges in the diagnosis and treatment initiation. There is a new international concensus published by the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) working group which could aid clinicians to manage the disease.

Keywords: tuberculosis, ocular tuberculosis, tuberculous uveitis, antitubercular therapy, COTS

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular dengan jalur transmisi melalui udara (*airborne*). Berdasarkan *global tuberculosis report* dari WHO pada tahun 2020, penyakit ini masih menjadi satu dari 10 penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia, bahkan dengan peringkat di atas HIV/AIDS.¹ Organ yang paling sering terlibat pada kasus TB adalah paru-paru, terutama area apeks. Indonesia adalah negara nomor dua tertinggi di dunia dalam jumlah kasus dan estimasi insidensi kasus TB per tahunnya. Insidensi TB di seluruh dunia pada tahun 2019 adalah sebesar 7,1 juta kasus. Sepuluh persen dari jumlah kasus baru tersebut berasal dari Indonesia. Berdasarkan profil WHO, 89% kasus TB di Indonesia merupakan kasus pulmonar.² Dengan angka prevalensi total infeksi TB yang tinggi dapat diasumsikan Indonesia memiliki prevalensi angka kejadian TB okular (*ocular tuberculosis/OTB*) yang mengikuti tren tersebut.

Meski OTB termasuk salah satu tipe TB ekstrapulmonar yang relatif jarang dijumpai, namun pemahaman mengenai penyakit ini tetap

penting karena adanya risiko kehilangan fungsi visual hingga kebutaan pada kasus OTB. OTB dapat melibatkan seluruh struktur di mata dan sulit dibedakan dengan penyakit lain. OTB termasuk kasus yang diagnosis sulit ditegakkan, namun dari segi prognosis cenderung baik dengan pemberian terapi yang adekuat. Kasus uveitis TB telah terbukti ditemukan secara histologis pada pasien asimtomatik maupun dengan TB ekstrapulmonar.³

Belum lama ini telah dikembangkan konsensus internasional untuk mengurangi dilema dalam penanganan OTB oleh Agrawal, et al. (2020) dalam Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS). Menurut nomenklatur konsensus COTS, OTB adalah inflamasi okular dengan hasil positif pada tes imunologi (Mantoux atau *interferon gamma release assay*/IGRA) dan/atau hasil radiologis (*computerized tomography* (CT) scan toraks yang mengindikasikan adanya tuberkulosis lama/sembuh), dan tidak harus dengan tes konfirmasi seperti test histopatologis atau *polymerase chain reaction* (PCR).

EPIDEMIOLOGI

Diperkirakan terdapat 10 juta orang yang menderita TB di tahun 2019.¹ Hanya 10% penderita infeksi TB yang akan menunjukkan gejala, dan diperkirakan seperempat dari penduduk dunia telah terinfeksi dengan kuman TB dengan sebagian besar kasus asimtomatik. TB ekstrapulmonar mengambil porsi 20% dari jumlah total kasus tersebut, dengan sebagian dari jumlah tersebut memiliki gambaran radiologis toraks normal dan sepelelimanya memiliki hasil tes *tuberculin* negatif.³ Orang dengan risiko tinggi terpapar bakteri penyebab TB adalah tenaga kesehatan, imigran atau orang dari area endemis, orang dengan status sosioekonomi rendah, kelompok *immunocompromised*, dan orang lanjut usia.³ TB ekstrapulmonar cenderung sering ditemukan pada pasien HIV.

TB okular (*ocular tuberculosis*/OTB) merupakan kasus yang relatif rendah kejadiannya di negara maju. Di Indonesia, belum terdapat angka pasti kejadian OTB nasional, namun dengan angka prevalensi total infeksi TB yang tinggi dapat diasumsikan bahwa Indonesia memiliki prevalensi angka kejadian OTB yang mengikuti tren tersebut. Angka prevalensi di negara non-endemis termasuk Amerika Serikat, Eropa, atau Jepang dilaporkan berada di kisaran 0,2-2,7%, sedangkan area endemis seperti India adalah 5,6-10,5%.⁴ Laporan lain mengatakan bahwa di Eropa, terutama di negara-negara endemis, persentase pasien dengan OTB berkisar di rentang 13,5-85%, sedangkan di Amerika berkisar antara <1-10%.⁵ Angka yang bervariasi ini dinilai masih kontroversial karena belum ada standarisasi mengenai definisi penyakit dan kriteria diagnosis serta pemeriksaan baku emas untuk penyakit ini. Ketidakjelasan ini juga dapat berpengaruh besar pada pendekatan terapi dan pada akhirnya berakibat pada tingginya kejadian rekurensi dan morbiditas okular, bahkan pada kasus yang berat dapat mengancam jiwa.

ETIOLOGI

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri tahan asam yang menyebabkan penyakit tuberkulosis.³ Transmisi paling banyak terjadi melalui *droplet* yang teraerosol dan masuk ke dalam tubuh saat terinhalasi melalui saluran napas. Penyebaran ekstrapulmonar biasanya terjadi saat *M. tuberculosis* keluar dari paru-paru ke sistem limfatik dan akhirnya masuk ke sistem sirkulasi dan menyebar secara hematogen menuju ke berbagai organ di tubuh, termasuk mata.⁶ *M. tuberculosis* memiliki afinitas terhadap jaringan yang memiliki oksigenasi tinggi, sehingga sering ditemukan pada apeks paru maupun koroid, yang merupakan jaringan dengan aliran darah tertinggi dalam tubuh.³

PATOGENESIS

TB okular primer terjadi ketika mata adalah tempat primer masuknya kuman ke tubuh, dengan struktur target konjungtiva, kornea dan sklera. TB okular sekunder didapatkan dari penyebaran hematogen maupun penyebaran langsung dari struktur sekitar. Uveitis TB adalah bentuk paling sering dari TB okular sekunder.

Mekanisme keterlibatan okular dari infeksi *M. tuberculosis* adalah:⁷

1. Hematogen, yang merupakan jalur tersering, terutama mengenai uvea (iris, badan siliaris, dan koroid) yang merupakan lapisan vaskular dengan *tight junction*
2. Infeksi primer eksogen, yang cukup jarang terjadi, melibatkan struktur eksternal mata; kulit kelopak dan konjungtiva, atau lebih jarang terlibat: kornea, sklera, dan sakus lakrimalis
3. Infeksi sekunder mata oleh perluasan struktur sekitar (contohnya TB orbital akibat perluasan TB sinus paranasal) atau oleh sputum pasien
4. Reaksi hipersensitivitas, dengan bentuk konjungtivitis fliktenularis dan penyakit Easles

Ketika memasuki jaringan intraokular, *M. tuberculosis* difagositosis oleh makrofag terutama *toll-like receptor* (TLR) dan sel *retinal pigment epithelium* (RPE) dalam usaha untuk mengendalikan infeksi. Berbeda dengan TLR, RPE dapat bertahan hidup lebih lama, sehingga dapat mengendalikan pertumbuhan patogen dengan lebih baik, namun juga dapat menjadi reservoir bagi *M. tuberculosis*, sehingga kekambuhan OTB diduga dapat terjadi akibat reaktivasi *M. tuberculosis* yang terinfestasi kronis di RPE.⁶ Infeksi asimtomatik di mana *M. tuberculosis*

dorman pada sel RPE ini disebut juga infeksi laten. Reaktivasi dapat terjadi lebih mudah pada kondisi *immunocompromised*, namun penyebab adanya kasus OTB pada pasien *immunocompetent* masih perlu diteliti lebih lanjut.

M. tuberculosis tidak ditemukan dari jaringan okular pada sebagian besar kasus OTB dan infeksi merupakan tipe *Paucibacillary*, atau memiliki jumlah bakteri yang sedikit di jaringan, namun dengan derajat inflamasi okular yang cukup agresif. Hal ini memunculkan hipotesis akan adanya peran autoimunitas akibat kemiripan molekuler antara *M. tuberculosis* dan antigen retina.⁶

Infeksi TB dapat terjadi setelah paparan, namun 90% infeksi TB terjadi akibat reaktivasi dari kasus yang pernah terjadi sebelumnya, terutama pada pasien *immunocompromised*.³ Kasus TB milier, penyebaran luas secara hematogen, sebagian besar ditemukan pada pasien dengan status *immunocompromised*.

GAMBARAN KLINIS

Perjalanan penyakit OTB cenderung perlahan dan kronis serta dapat melibatkan seluruh struktur mata. Berbagai temuan OTB eksternal dirangkum dalam **tabel 1**.

Tabel 1. Manifestasi klinis penyakit eksternal OTB⁹

1	Kelopak mata	Massa terlokalisasi
2	Glandula lakrimalis	Granuloma Massa terlokalisasi
3	Konjungtiva	Granuloma konjungtiva Ulserasi konjungtiva Lesi papilar hipertrofi
4	Sklera	Skleritis non-nekrosis fokal Skleritis nekrosis fokal Skleritis nodular Skleritis difus Skleromalasia Sklerokeratitis Sklerouveitis
5	Kornea	Keratitis interstisial Keratitis disciformis Fliktenulosis Edema kornea

Uveitis TB dapat terjadi unilateral maupun bilateral. Radang intraokular ini termasuk radang granulomatosa kronis yang melibatkan segmen anterior, intermedia, posterior atau panuveitis (**tabel 2**) dengan komplikasi sinekia posterior, katarak, dan glaukoma sekunder. Pada kasus yang lebih jarang, uveitis dengan radang nongranulomatosa dapat ditemukan.

Tabel 2. Nomenklatur COTS untuk definisi istilah dalam OTB¹⁰

<p>Tuberkulosis Okular (OTB) Inflamasi okular dianggap disebabkan oleh tuberkulosis oleh ahli oftalmologi bila terdapat hasil positif pada tes imunologi (contoh: Mantoux atau <i>interferon gamma release assay</i>/IGRA) dan/atau tes radiologi (contoh: <i>computerized tomography</i> (CT) scan toraks yang mengindikasikan adanya tuberkulosis lama/sembuh), dan tidak harus dengan tes konfirmasi seperti test histopatologi atau <i>polymerase chain reaction</i> (PCR).</p>

Tubercular uveitis (TBU)	Tubercular anterior uveitis (TAU)	Bila inflamasi terbatas pada segmen anterior (seperti klasifikasi SUN; di mana lokasi primer inflamasi adalah kamar anterior: iris dan badan siliaris)
	Tubercular intermediate uveitis (TIU)	Bila inflamasi terbatas pada vitreus sebagai lokasi primer (area pars plana, badan siliaris posterior, dan <i>hyalitis</i> – seperti klasifikasi SUN)
	Tubercular posterior uveitis (TPU)	Bila inflamasi melibatkan retina dan/atau koroid (uveitis posterior - seperti klasifikasi SUN)
	Tubercular panuveitis (TBP)	Bila inflamasi melibatkan kamar okular anterior, vitreus, dan retina/ koroid (ditentukan sebagai panuveitis oleh kelompok kerja SUN)
	Tubercular retinal vasculitis (TRV)*	Bila pasien hanya mengalami vaskulitis retina (<i>periflebitis</i> dan/atau arteritis) dengan atau tanpa penyakit oklusif
Tubercular scleritis (TBS)	Bila inflamasi melibatkan sklera dan penyakit disebabkan oleh tuberkulosis	
<p>*Penyakit Easles sebaiknya tidak digunakan secara bergantian dengan “<i>tubercular retinal vasculitis</i>”. Bila terdapat etiologi TB, sebaiknya dikategorikan sebagai TRV SUN: <i>Standarization of Uveitis Nomenclature</i></p>		

Uveitis anterior OTB memiliki gambaran khas yakni *keratic precipitate* (KP) *mutton-fat* besar pada endotel kornea. Tanda lain adalah nodul pada iris dan sinekia baik anterior maupun posterior.

Berdasarkan *Standarization of Uveitis Nomenclature* (SUN), lokasi inflamasi utama pada kasus uveitis intermedia adalah vitreus.⁹ Uveitis intermedia TB kronis ini ditandai dengan adanya vaskulitis dengan sel vitreus (gambaran *snowball*), granuloma perifer retinokoroidal, dan terkadang gambaran *snow banking*.

Presentasi klinis paling sering pada kasus OTB adalah uveitis TB posterior diikuti oleh panuveitis. Lokasi utama OTB adalah koroid karena level oksigen yang tinggi pada jaringan tersebut sehingga ideal untuk pertumbuhan bakteri.⁸ Karakter koroiditis TB adalah adanya lesi korioretinal yang bervariasi dari segi ukuran, bentuk, jumlah, dan lokasinya, yang diuraikan oleh konsensus COTS pada **tabel 3**.

Tabel 3. Nomenklatur COTS untuk definisi spektrum lesi dan keterlibatan koroid pada tuberkulosis koroiditis¹⁰

Tubercular serpiginous-like choroiditis (TB SLC)	Lesi koroidal soliter/multipel berbatas tegas putih kekuningan berkelok dengan sedikit tepi meninggi yang menunjukkan progresi seperti ombak dengan bagian tengah menyembuh (<i>central healing</i>)
Tubercular multifocal choroiditis (TMC)	Multifokal: lesi koroid dengan fenotipe mirip koroiditis idiopatik multifokal, <i>acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy</i> (APMPPE), dan fenotipe lain yang tidak menyerupai TB SLC Tuberkel: lesi soliter/multipel, kecil ($\leq 0,5$ diameter diskus), lesi putih keabuan batas tegas dengan inti pusat dan dikelilingi tepi inflamasi tipikal pada pasien dengan penyakit milier
Tubercular focal choroiditis (TFC)	Lesi koroiditis unifokal yang tidak menyerupai TB SLC

Tuberculoma	Lesi subretina soliter/multipel kekuningan dengan batas tidak tegas dan dikelilingi cairan eksudatif, Bersama lesi oval/bulat di stroma koroid. Termasuk abses tuberkular subretina (bentuk berat dari eksudasi, nekrosis cepat dan kerusakan jaringan, serta diselimuti perdarahan retina)
--------------------	---

Lesi lain yaitu vaskulitis retina terkait TB yang lebih sering melibatkan vena daripada arteri. Lesi vaskular pada OTB bersifat oklusif, sehingga dapat terjadi neovaskularisasi, nonperfusi kapiler, kebocoran kapiler, dan komplikasi seperti perdarahan vitreus, ablasi retina traksional, neovaskularisasi iris, dan glaukoma neovaskular.⁸ Selain itu dapat pula terjadi edema makula, yang merupakan penyebab utama hilangnya visus pada pasien OTB.¹¹ Keterlibatan retina dapat terjadi karena penyebaran dari koroid atau adanya respons imun dari tubuh terhadap kuman penyebab TB.

Keterlibatan nervus optikus adalah komplikasi dari OTB yang dapat diakibatkan oleh infeksi primer maupun sekunder akibat reaksi hipersensitivitas. Lesi dapat berupa papilitis, neuroretinitis dan tuberkel nervus optikus. Pada papilitis atau neuroretinitis tanpa gejala lain, OTB perlu dicurigai sebagai penyebab.

Pada pasien dengan komorbid HIV/AIDS, tuberkel koroid tanpa keluhan adanya gejala visual adalah temuan klinis OTB yang paling sering didapatkan.⁸ Temuan okular juga dikatakan tidak berkorelasi dengan nilai CD4+. Tuberkel koroid adalah salah satu tanda pertama penyebaran luas dan dapat menandakan adanya status *immunocompromised*.³

DIAGNOSIS

Tantangan dalam kasus TB okular adalah penegakan diagnosis. Diagnosis definitif OTB membutuhkan konfirmasi mikrobakteri tahan asam dari jaringan tubuh yang terlibat. Penemuan infeksi sistemik TB dapat dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis pada sputum atau cairan tubuh lainnya, X-ray toraks, *computerized tomography* (CT) toraks maupun PCR. Tidak ditemukannya infeksi sistemik TB tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi okular. Perlu digali adanya riwayat kontak dengan penderita TB. Penting juga ditanyakan adanya gejala klinis khas TB – demam, keringat malam, dan penurunan BB, karena gejala ini ditemukan pada kasus TB pulmonar maupun ekstrapulmonar.³ Pemeriksaan mata rutin penting dilakukan untuk menilai kondisi mata secara umum dan menyimpulkan berbagai kemungkinan diagnosis. Pemeriksaan radiologis penunjang seperti *optical coherence tomography* (OCT), *fluorescein angiography* (FA), *indocyanine green angiography* (ICGA), dan fotografi fundus berguna untuk menilai kondisi segmen posterior dan monitor perjalanan penyakit.⁴ FA dapat mendeteksi morfologi lesi inflamasi. ICGA adalah teknik yang paling berguna untuk mempelajari keterlibatan koroid. OCT baik untuk menilai jaringan profunda termasuk koroid dan sklera.

Pada kasus OTB eksternal, diagnosis umumnya ditegakkan dengan biopsi dan pemeriksaan penunjang seperti *tuberculin skin test* (TST). Pada kasus intraokular, yang merupakan mayoritas OTB, pengambilan sampel kultur memerlukan biopsi jaringan yang tidak praktis, juga membutuhkan waktu lama untuk memberikan konfirmasi hasil. Selain itu terdapat banyak variasi presentasi dari TB okular dan juga banyak inflamasi okular lain yang menyerupai kasus TB. Hal ini menyebabkan diagnosis TB okular kebanyakan adalah diagnosis klinis tanpa penegakkan definitif dari laboratorium.⁷

Hasil positif TST dan *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA), yang sama-sama berbasis prinsip imunitas terkait sel, dapat menunjukkan adanya paparan namun tidak bisa membedakan adanya infeksi aktif atau laten.⁴ TST yang relatif murah dan mudah, dikerjakan dengan memasukkan 5 unit *tuberculin* secara intradermal dan dinilai dalam 48-72 jam dengan mengukur besarnya indurasi. IGRA mengukur keluarnya *interferon gamma* setelah stimulasi antigen *M. tuberculosis in vitro* pada limfosit pasien. TST lebih murah dan sensitif, namun tidak akurat pada pasien *immunocompromised*. IGRA yang merupakan tes berbasis darah, lebih spesifik dan menunjukkan hasil akurat pada pasien *immunocompromised*, serta potensial menjadi penanda dari respons terapi.

Imunisasi BCG termasuk ke dalam program imunisasi dasar di Indonesia, sehingga perlu diperhatikan bahwa BCG dapat memberikan hasil positif palsu pada pemeriksaan TST, namun efeknya akan berkurang dalam waktu 7 tahun. Vaksinasi BCG biasanya bukan merupakan penyebab bila indurasi >14 mm.¹²

Analisis PCR untuk mendeteksi DNA *M. tuberculosis* menjadi metode pilihan untuk penegakan diagnosis definitif dibandingkan kultur. PCR menunjukkan hasil yang lebih cepat dan telah berhasil membuktikan adanya *M. tuberculosis* pada berbagai jaringan okular.⁷ Kelompok kerja COTS mengembangkan sebuah kesepakatan internasional sebagai acuan untuk inisiasi terapi antituberkulosis pada fenotipe klinis spesifik dan saran acuan untuk penggunaan terapi tambahan bagi pasien OTB. Dari konsensus tersebut dapat disimpulkan

adanya pengaruh fenotipe dan tingkat status endemis terhadap keputusan untuk memulai terapi (**gambar 5**). Fenotipe yang mengarah ke infeksi *M. tuberculosis*, misalnya TB SLC, hanya membutuhkan satu penunjang dengan nilai positif untuk memulai terapi. Demikian juga dengan status endemis, sebagai contoh di Indonesia yang termasuk negara endemis dengan prevalensi kasus tinggi, terapi dapat dimulai bahkan hanya dengan hasil radiologi positif terhadap *tuberculoma*.

Tabel 4. Rangkuman hasil konsensus COTS mengenai kondisi minimal untuk inisiasi terapi antituberkulosis pada kasus OTB¹³

GAMBARAN KLINIS	AREA	PEMERIKSAAN PENUNJANG		
		RADIOLOGIS	TST	IGRA
TB SLC	non-endemis		✓ dan / atau	✓
FOKAL ATAU MULTIFOKAL	non-endemis	✓ DAN	✓ dan / atau	✓
TUBERKULOMA	non-endemis		✓ dan / atau	✓
	endemis	✓		

TATA LAKSANA

Pada seluruh pasien OTB perlu dilakukan investigasi adanya keterlibatan paru dengan pemeriksaan rontgen dada kemudian dikonsultasikan dengan spesialis penyakit infeksi/spesialis paru atau penyakit dalam terkait pengobatan, kondisi pasien, dan obat-obatan lain yang sedang dikonsumsi.

Belum terdapat kesepakatan internasional dalam regimen dan durasi obat antituberkulosis (OAT). Terapi antituberkulosis sangat tergantung pada status endemis di suatu daerah, metode diagnostik dan protokol terapi lokal, bahkan pengalaman personal tenaga kesehatan. Di Indonesia, terapi multiregimen direkomendasikan untuk menghindari *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR TB). Secara singkat terapi meliputi dua bulan RHZE: *isoniazid* (INH), *rifampicin* (RIF), *pyrazinamide* (PZA), *ethambutol* (EMB) dilanjutkan dengan tambahan 4-7 bulan RH: INH dan RIF.¹⁴ Penggunaan OAT selama 9 bulan dapat menurunkan angka rekurensi 11 kali lipat pada kasus uveitis TB.¹⁴

Terdapat dua modalitas terapi antituberkulosis untuk OTB, yaitu terapi sistemik dan topikal. Penetrasi okular dari OAT sistemik bervariasi, namun karena adanya kemungkinan fokus infeksi TB lain di tubuh, terapi primer harus selalu sistemik, dengan terapi topikal sebagai tambahan.

- **INH:** Terapi topikal dapat ditambahkan dengan salep atau injeksi subkonjungtiva untuk segmen anterior. Terapi parenteral juga merupakan terapi pilihan pada kasus uveitis intraokular posterior untuk meningkatkan penetrasi OAT pada vitreus.
- **RIF:** konsentrasi di *aqueous* sebesar 2-9% dilaporkan untuk metode per oral.
- **PZA:** belum ada studi mengenai penetrasi okular.
- **S (*streptomycin*):** penggunaan topikal tidak dapat menembus epitel, namun terapi parenteral dosis tinggi dapat dideteksi pada seluruh jaringan. Injeksi intravitreal bisa menjadi alternatif namun dosis tinggi dapat merusak jaringan retina.
- **EMB:** memiliki toksisitas tinggi terhadap jaringan okular, paling sering berupa neuritis optik toksik. Efek samping bersifat tergantung dosis dan dosis di bawah 15 mg/kg/hari dianggap relatif aman.⁷ Gejala yang dialami terjadi secara mendadak dan dimulai 3-6 bulan setelah memulai terapi dengan EMB. Gejala utama neuritis optik toksik sentral akibat terapi EMB berupa penurunan persepsi warna hijau dan visus sentral, sedangkan gejala parasentral berupa skotoma (defek lapang pandang).

Seluruh pasien yang akan menjalani terapi dengan EMB perlu menjalani tes sebelumnya berupa tes visus (ketajaman penglihatan), lapang pandang, dan penglihatan warna. Pemeriksaan diulang minimal 3-6 bulan setelah terapi dimulai dan pasien diinstruksikan untuk

menghentikan terapi dan kontrol bila timbul keluhan. Pada kebanyakan kasus efek samping EMB terjadi penyembuhan dalam 3-12 bulan, namun kasus efek samping permanen telah dilaporkan.

Corticosteroid sistemik dapat dimulai bersamaan atau segera setelah terapi antituberkulosis pada pasien TB-SLC, *tuberculoma* tanpa gejala sistemik aktif, dan TB MC/TB FC kecuali ada risiko tinggi komplikasi okular.⁴ *Prednisone* oral ditambahkan dengan dosis 1 mg/kg/hari hingga respons klinis muncul dan penurunan dosis dilakukan perlahan (5 mg/hari setiap 2 minggu).^{4,11} Apabila terjadi kekambuhan inflamasi selama *tapering*, *noncorticosteroid immunosuppressant* dapat diberikan untuk TB SLC dan TB MC/TB FC. *Corticosteroid* juga dapat diberikan dalam bentuk lokal seperti implan intravitreal.

Tabel 5. Istilah terkait terapi dan penyembuhan sesuai dengan nomenklatur konsensus menurut COTS¹⁰

Remisi	Penyakit inaktif (sel <i>grade 0</i> /tidak ada inflamasi) selama ≥ 3 bulan setelah menyelesaikan seluruh rangkaian terapi OAT
Sembuh	Penyakit inaktif (sel <i>grade 0</i> /tidak ada inflamasi) selama 24 bulan setelah menyelesaikan seluruh rangkaian terapi OAT
Perburukan paradoks	<ul style="list-style-type: none"> · Perburukan pada lesi yang sebelumnya merespons terapi selama pemberian OAT · Progresi klinis atau angiografi dari lesi atau munculnya lesi baru pada satu atau kedua mata pada pasien yang memulai OAT (dengan adanya terapi penyerta <i>corticosteroid</i>)

Mekanisme perburukan paradoks adalah keluarnya antigen dari kuman *M. tuberculosis* yang mati akibat terapi antituberkulosis dan memicu respons hipersensitivitas.

PROGNOSIS

Prognosis pasien TB okular setelah menerima terapi OAT yang adekuat tergolong baik. Lebih dari 95% pasien *immunocompetent* dapat dinyatakan sembuh setelah menyelesaikan terapi.⁹ Prognosis akan lebih baik pada pasien dengan ketajaman penglihatan awal sebelum terapi yang lebih baik serta durasi gejala klinis lebih singkat.¹⁵ Pada pasien dengan HIV/AIDS, koroiditis TB dapat berkembang meski dengan terapi antituberkulosis yang adekuat.

Masalah dalam pengobatan tuberkulosis, terutama ekstrapulmonar, termasuk OTB, ialah waktu terapi jangka panjang, kepatuhan pasien, serta semakin meningkatnya kasus resistansi obat lini pertama. Sediaan obat kombinasi dosis tetap (KDT) atau *fixed dose combination* (FDC) adalah bentuk yang dianjurkan untuk mengatasi masalah resistansi dan meningkatkan kepatuhan pasien. *Directly Observed Treatment* (DOT), di mana pasien diawasi oleh Pengawas Minum Obat (PMO) juga memainkan peranan penting dalam memastikan kepatuhan minum obat dan tercapainya keberhasilan terapi.

KESIMPULAN

OTB adalah salah satu manifestasi bakteri *M. tuberculosis* ekstrapulmonar yang langka namun membawa risiko hilangnya fungsi penglihatan. Mekanisme keterlibatan okular terutama secara hematogen dengan koroid sebagai jaringan yang paling sering terlibat akibat tingginya oksigenasi jaringan yang ideal untuk pertumbuhan bakteri. RPE diduga adalah jaringan yang menjadi reservoir bagi *M. tuberculosis* pada mata.

Kelompok kerja COTS belum lama mengembangkan kesepakatan nomenklatur dan acuan untuk memulai terapi antituberkulosis dan terapi *adjuvant* sesuai fenotipe TB koroiditis dan status endemis daerah. Pasien OTB yang menjalani terapi sistemik OAT kombinasi selama 6-9 bulan dengan tambahan terapi lokal sesuai klinis pasien memiliki prognosis yang baik. Masih terdapat tantangan dalam manajemen OTB dikarenakan presentasi klinis yang beragam, sulitnya menemukan kuman MTB pada mata, serta adanya kontroversi dan perbedaan mengenai regimen dan durasi OAT.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. World Health Organization. Tuberculosis profile: Indonesia. 2019 [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22ID%22
3. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course, Section 09: Intraocular Inflammation and Uveitis. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2018. p.229-236.
4. Testi I, Agrawal R, Mehta S, et al. Ocular tuberculosis: Where are we today?. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(9):1808-17.
5. Ang M, Chee SP. Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):6-9
6. Agrawal R, Testi I, Rousselot A, et al. Insights into the molecular pathogenesis of ocular tuberculosis [published online ahead of print, 2020 Nov 12]. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;126:102018.
7. Albert DM and Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):1-36.
8. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):14-24.
9. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
10. Agrawal R, Agarwal A, Jabs DA, et al. Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis - Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop [published online ahead of print, 2019 Dec 10]. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;1-11.
11. M A, El-Asrar A, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(4):188-201.
12. Rowland K, Guthmann R, Jamieson B, Malloy D. Clinical inquiries. How should we manage a patient with a positive PPD and prior BCG vaccination? *J Fam Pract.* 2006;55(8):718-20.
13. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen YS, Agarwal A, Kon OM, Barisani-Asenbauer T, Kempen JH, Gupta A, Jabs DA, Smith JR, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Group. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology.* 2021;128(2):266-76.
14. Menteri Kesehatan Republic Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019 [cited 2021 Feb 9]. Available from: http://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh/1610422577_801904.pdf/43
15. Jiang T, Zhang X, Zhou M, Jiang R, Chang Q. Prognosis of Ocular Tuberculosis Following Long-Term Antitubercular Therapy [published online ahead of print, 2021 Feb 1]. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021;10.

Peran Balneoterapi pada Psoriasis

Putri Oktriana Rachman, Budi Eko Prasetyorini, Nathania Amelinda, Fatimah Fitriani, Arie Kusumawardani

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis residif dengan beberapa faktor risiko yang memengaruhi antara lain genetik, sistem imunitas, lingkungan serta hormonal. Lesi kulit psoriasis berupa plak eritematosa berbatas tegas dengan skuama tebal berlapis yang berwarna keputihan. Tata laksana psoriasis bervariasi tergantung dari derajat keparahan penyakit dan dapat berupa penggunaan obat topikal, sistemik, terapi sinar maupun terapi dengan menggunakan bahan-bahan alami seperti mineral dan balneoterapi. Balneoterapi dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada psoriasis karena efektivitasnya terhadap perbaikan lesi psoriasis terutama tipe plak. Balneoterapi adalah teknik pengobatan tradisional dengan cara mandi, minum atau inhalasi menggunakan air yang mengandung mineral dan dapat menggunakan sumber mineral seperti air mineral, lumpur yang mengandung mineral (*peloid*) dan gas alam yang berasal dari mata air alami. Balneoterapi dapat mengurangi ketebalan stratum korneum dan lusidum, menurunkan jumlah limfosit, histiosit, granulosit dan eosinofil, meningkatkan permeabilitas kulit, mengurangi inflamasi, memperbaiki mikrosirkulasi serta sistem imun kulit serta dapat menurunkan *cytokine* proinflamasi pada penyakit psoriasis. Artikel ini bertujuan untuk membahas efektivitas modalitas balneoterapi sebagai terapi tambahan pada psoriasis sehingga dapat mempercepat terjadinya perbaikan klinis dan mengurangi terjadinya kekambuhan penyakit.

Kata Kunci: balneoterapi, mineral, plak, psoriasis

Abstract

Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease influenced by several risk factors, including genetics, immune system, environment, and hormones. Skin lesions associated with psoriasis are well-defined erythematous plaques covered in thick, layered, white scales. Psoriasis treatment varies according to the severity of the condition and may include topical or systemic medications, light therapy, or natural elements such as minerals and balneotherapy. Balneotherapy may be used in conjunction with other treatments for psoriasis due to its efficacy in healing psoriasis lesions, particularly plaque forms. Balneotherapy is a traditional medicinal treatment that involves bathing, drinking, or inhaling mineral-containing water. Mineral sources include mineral water, mineral mud (peloids), and natural gas from natural springs. Balneotherapy can thin the stratum corneum and lucidum, decrease the number of lymphocytes, histiocytes, granulocytes, and eosinophils, increase skin permeability, decrease inflammation, improve microcirculation and the skin immune system, and decrease pro-inflammatory cytokines in psoriasis. This article aims to explore the efficacy of balneotherapy as adjuvant therapy for psoriasis to accelerate clinical improvement and reduce disease recurrence.

Keywords: balneotherapy, mineral, plaque, psoriasis

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis residif dengan beberapa faktor risiko yang memengaruhi perkembangannya, antara lain faktor genetik, imunitas, faktor lingkungan, serta hormonal. Lesi kulit psoriasis berupa plak eritematosa berbatas tegas dengan skuama

tebal berlapis yang berwarna keputihan.¹ Ukuran lesi dapat bervariasi dari berukuran kecil hingga besar.² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rerata usia awal terjadinya psoriasis adalah pada rentang usia 15-20 tahun, sedangkan pada 10-15% kasus dapat terjadi pada usia kurang dari 10 tahun. Psoriasis dapat timbul pada daerah yang mudah mengalami trauma seperti siku, lutut, kepala, atau bahkan di seluruh tubuh.¹

Prevalensi psoriasis di seluruh dunia bervariasi tergantung dari ras, letak geografis, dan kondisi lingkungan sekitar.² Prevalensi psoriasis meningkat setiap tahunnya pada seluruh populasi di dunia, di mana pada tahun 2011 prevalensinya sebesar 2,5% yang kemudian meningkat menjadi 3,9% pada tahun 2017, dan cenderung menetap pada tahun 2018 yaitu sebesar 3,2%.³ Di Asia sendiri tercatat prevalensi psoriasis kurang dari 0,5% dari total keseluruhan populasi.⁴ Data nasional di Indonesia belum menjelaskan prevalensi psoriasis secara pasti termasuk variasi distribusinya. Rumah Sakit Pendidikan Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta melaporkan insidensi psoriasis pada tahun 1997-2001 sebanyak 2,6%, sedangkan Kurniasari dkk. (2012) melaporkan bahwa pada tahun 2007-2011 terjadi peningkatan kasus psoriasis di RSUD Dr. Kariadi Semarang sebesar 1,4% kasus.⁵

Tata laksana psoriasis bervariasi tergantung pada derajat keparahan penyakit, dan direkomendasikan untuk melakukan terapi rotasional.⁶ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mempelajari efektivitas masing-masing terapi, mulai dari penggunaan agen topikal, agen sistemik, terapi sinar, maupun terapi dengan menggunakan bahan-bahan alami seperti mineral dan balneoterapi.⁷ Balneoterapi telah lama digunakan sebagai terapi untuk penyakit kulit, salah satunya psoriasis. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa balneoterapi memiliki efek untuk mengurangi rasa gatal serta keparahan lesi psoriasis dengan signifikan.⁸ Balneoterapi sering digunakan sebagai terapi tambahan pada psoriasis karena efektivitasnya terhadap perbaikan lesi psoriasis terutama tipe plak.⁹

PSORIASIS

Definisi Psoriasis

Psoriasis merupakan suatu kondisi inflamasi kronis yang ditandai dengan lesi kulit berupa plak eritematosa berbatas tegas, dan skuama kasar yang berlapis berwarna putih keperakan. Predileksi lesi kulit sering terjadi pada daerah siku, lutut, kepala, punggung, umbilikus, dan lumbal.¹⁰ Pada psoriasis terdapat beberapa ciri yang dapat dikenali baik dalam tahap anamnesis maupun pemeriksaan fisik, antara lain fenomena Koebner, di mana akan muncul lesi psoriasis di tempat yang rentan mengalami trauma, serta tanda Auspitz, yaitu munculnya bintik perdarahan ketika lesi psoriasis digores. Tanda lain yaitu tanda Karsvlek atau fenomena tetesan lilin, di mana lesi psoriasis yang digores menghasilkan serpihan-serpihan putih seperti lilin yang digores.^{2,1}

Gambaran klinis psoriasis terdiri dari beberapa tipe antara lain tipe plak, gutata, pustular, inversa, dan eritroderma psoriatika.¹¹ Psoriasis tipe plak merupakan jenis psoriasis yang paling banyak ditemukan, di mana psoriasis tipe tersebut ditandai dengan plak berwarna kemerahan yang meninggi disertai skuama tebal berbatas tegas. Psoriasis gutata memiliki lesi kulit menyerupai tetesan air yang berukuran kecil dan bervariasi. Psoriasis inversa memiliki gambaran lesi psoriatik pada bagian lipatan tubuh seperti lipatan ketiak, paha, dan bokong. Perbedaan psoriasis tipe pustular dengan tipe lainnya yaitu terdapat beberapa pustul yang menyebar dan menyatu membentuk gambaran "danau pustul". Psoriasis tipe pustular sering disertai dengan gejala sistemik berupa demam. Eritroderma psoriatika merupakan perluasan lesi psoriasis hingga seluruh tubuh sehingga menyebabkan kulit menjadi kemerahan dan terjadi mengelupas.¹⁴

Epidemiologi Psoriasis

Prevalensi psoriasis di seluruh dunia sangat bervariasi, dengan proporsi pria dan wanita yang sebanding.¹¹ Angka kejadian psoriasis di seluruh dunia diperkirakan terjadi pada 2-3% kasus dari total populasi, di mana prevalensi psoriasis di negara-negara barat tercatat lebih tinggi dibandingkan negara-negara Asia.^{11,4} Insidensi psoriasis di Asia diperkirakan sekitar 0,4% dari total populasi dengan perbandingan jumlah penderita pria lebih banyak daripada wanita. Penelitian retrospektif yang dilaporkan oleh Wirawan dkk. (2016) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2012-2016 menunjukkan bahwa kasus psoriasis lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita dengan rasio 7:1; dan sebanyak 4,5% kasus terjadi pada usia dekade kedua hingga ketiga.^{4,12} Penelitian yang dilakukan di Eropa pada tahun 2013 oleh Dauden melaporkan beberapa komorbiditas yang dapat terjadi pada psoriasis, seperti hipertensi, diabetes melitus, obesitas, dislipidemia, penyakit jantung, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, artritis psoriatik, penyakit Crohn, penyakit paru, gangguan kejiwaan, serta keganasan.¹³

Etiologi Psoriasis

Psoriasis sebelumnya dianggap sebagai suatu penyakit dengan gangguan utama pada keratinosit, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa sistem imun turut terlibat dalam patogenesis psoriasis. Penyebab psoriasis sendiri masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa teori yang menyebutkan keterlibatan stimulasi sel imun terhadap keratinosit epidermal sehingga terjadi

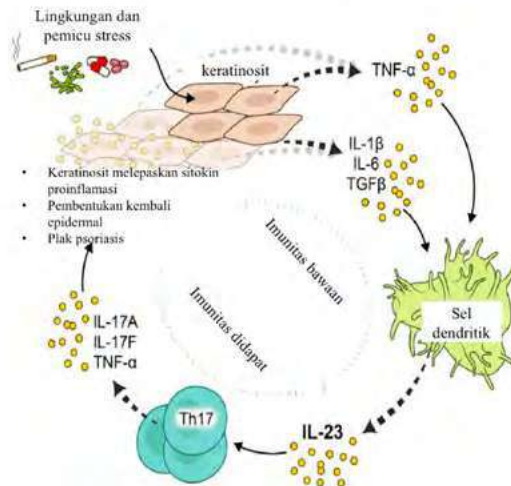
hiperproliferasi dan diferensiasi yang berlebihan.¹ Faktor genetik diketahui juga turut berperan pada proses terjadinya psoriasis melalui pewarisan gen *human leucocyte antigen* (HLA), antigen tertentu seperti Cw6, B13, dan B17.¹⁰ Sebuah penelitian yang menganalisis ikatan genomik mengidentifikasi ikatan kromosom 6p21 pada lokus *psoriasis susceptibility 1* (PSORS1) pada kromosom yang berperan penting dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap psoriasis serta dapat dihubungkan dengan faktor riwayat dalam keluarga. Beberapa faktor lingkungan juga dapat menyebabkan terjadinya proses inflamasi yang mengakibatkan hiperproliferasi pada keratinosit seperti paparan zat kimia dan perubahan suhu yang dapat memicu eksaserbasi penyakit.¹⁴ Berbagai faktor pencetus yang ditemukan pada penderita psoriasis seperti trauma, infeksi fokal pada gigi, telinga, hidung dan tenggorokan, stres psikis, serta penggunaan steroid sistemik diketahui dapat memicu episode awal psoriasis.²

Patogenesis Psoriasis

Sel dendritik diketahui memiliki peran yang penting dalam fase awal patogenesis psoriasis. Berbagai faktor lingkungan seperti trauma mekanis, infeksi, obat-obatan, maupun stres emosional dapat mengaktifasi sel-sel sistem imun bawaan pada fase awal. Keratinosit kemudian melepaskan *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF- α) yang dapat mengaktifasi sel dendritik (sel Langerhans dan sel dendritik residen) pada epidermis dan dermis. Antigen agen infeksius yang berikatan dengan *toll-like receptor* (TLR) pada keratinosit juga dapat mengaktifasi sel-sel tersebut, yang kemudian melepaskan berbagai mediator inflamasi (**gambar 1**).^{1,7,15}

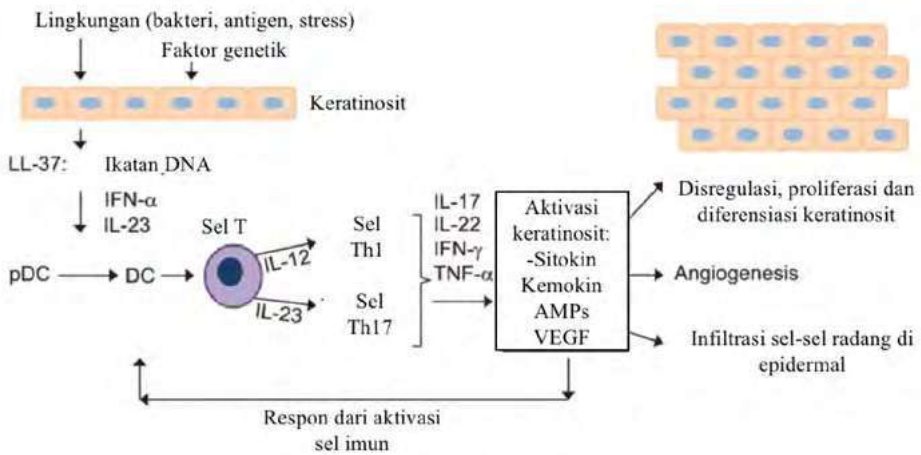
Kaskade inflamasi yang telah aktif akan menyebabkan kegagalan pengaturan jalur persinyalan IL-23 yang dapat memicu ekspansi serta aktivasi sel T *helper-17* (Th-17) dan T-*helper-22* (Th-22). Produk *cytokine* yang dihasilkan seperti TNF dan *interferon gamma* (IFN- γ) yang terdapat di keratinosit menginduksi jalur kompleks inflamasi yang menstimulasi proliferasi keratinosit, proliferasi vaskular, serta akumulasi dan aktivasi leukosit pada lesi psoriasis.^{1,7} Adanya faktor pencetus yang berasal dari lingkungan seperti mikroorganisme, obat-obatan atau zat kimia, sinar ultraviolet, stres, serta trauma pada individu yang memiliki kerentanan terhadap gen psoriasis disertai sekresi IL-23R, IL-23A, IL-4/IL-13 akan memicu pembentukan ikatan *self-RNA/DNA-LL37*. Ikatan ini akan memicu sintesis *interferon- α* (IFN- α) oleh sel dendritik plasmatisoid dan maturasi sel dendritik *myeloid* menjadi sel dendritik matur.^{1,7}

Sel dendritik matur akan bermigrasi ke limfonodi dan memproduksi berbagai *cytokine* yang akan memicu diferensiasi dan ekspansi sel T naif menjadi sel T *helper 1* atau Th1 (seperti IL-12), sel Th17 (seperti IL-6, *tumor growth factor* (TGF)- β 1, dan IL-23), sel Th22 (seperti TNF- α , IL-6). Baik *cytokine* yang dihasilkan oleh sel Th1 (*tumor necrosis factor* (TNF)- α , IFN- γ , IL-21) dan Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21) akan menstimulasi proliferasi keratinosit dengan memproduksi suatu *chemokine* atraktan yang mengekspresikan reseptor dari sel dendritik dan sel T, yang akan memicu proliferasi keratinosit (**gambar 2**).^{1,10}



Gambar 1. Kaskade inflamasi pada psoriasis. Produksi IL-23 akan memengaruhi respons imun seluler dan humoral yang berperan penting dalam induksi dan diferensiasi sel Th17. Peningkatan sekresi IL-17 akan menyebabkan respons patologis pada keratinosit sehingga terjadi pembentukan plak psoriatik melalui sekresi beberapa *interleukin* (IL).¹⁵

IL: *interleukin*; TGF- β : *tumor growth factor beta*; TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*, Th17: T *helper 17*



Gambar 2. Patogenesis psoriasis. Cytokine yang diproduksi oleh sel imun bekerja pada keratinosit sehingga mengaktifkan mediator inflamasi lebih lanjut seperti cytokine, chemokine, VEGF, dan AMP yang menyebabkan terjadinya proses inflamasi.¹⁶

IL: interleukin; TNF-α: tumor necrosis factor alfa; Th: T-helper; TGF- β: tumor growth factor beta; VEGF: vascular endothelial growth factor, DC: dendritic cell, AMP: antimicrobial peptide, IFN- α: interferon alpha

Keratinosit memproduksi cytokine proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, dan TNF-α yang berperan pada meningkatnya aktivasi sel dendritik dan ekspansi inflamasi lokal. *Tumor necrosis factor-α* akan menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti *intracellular adhesion molecules-1* (ICAM-1) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada kulit, yang akan mengatur regulasi sel.^{17,18}

Tata Laksana Psoriasis

Tata laksana psoriasis membutuhkan waktu yang relatif panjang dengan pendekatan secara individual.⁶ Pemilihan modalitas terapi psoriasis bergantung pada derajat keparahan penyakit yang dinilai menggunakan skor *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), di mana berdasarkan skor tersebut tingkat keparahan psoriasis dibagi menjadi derajat ringan (<5%), sedang (5-10%), dan berat (>10%).¹⁷ Modalitas terapi psoriasis disesuaikan berdasarkan tingkat keparahan penyakit dengan mempertimbangkan kontraindikasi yang dimiliki pasien. Terapi topikal yang umum digunakan adalah *corticosteroid*, *calcipotriol*, *pimecrolimus*, dan *tacrolimus*, sedangkan pada kasus psoriasis dengan lesi plak dan skuama yang tebal dapat menggunakan agen keratolitik seperti *salicylic acid* 5%. Terapi lain yang sering digunakan pada saat ini antara lain *cyclosporine*, *psoralen*, dan sinar ultraviolet A (PUVA), fototerapi dengan menggunakan *narrow band ultraviolet B* (NBUBV), serta obat-obatan kemoterapi seperti *methotrexate* dan agen biologis. Semua terapi tersebut dapat digunakan pada pasien dengan lesi psoriasis luas dan kronis yang memerlukan pemantauan yang cermat.¹⁷ Tujuan pemberian modalitas terapi rotasional adalah untuk mengurangi efek toksisitas kumulatif dari terapi obat-obatan topikal maupun oral.¹⁹ Balneoterapi merupakan salah satu terapi tambahan dan penunjang yang efektif digunakan untuk psoriasis tipe plak. Tujuan pemberian balneoterapi dapat mengurangi efek toksisitas dari terapi utama psoriasis serta memberikan efek relaksasi pada pasien yang menjalani terapi tersebut.²⁰

PERAN BALNEOTERAPI DALAM PENGOBATAN PSORIASIS

Definisi Balneoterapi

Balneoterapi berasal dari kata latin yaitu *balneum* atau dalam bahasa Inggris *bath* yang berarti mandi, sehingga balneoterapi didefinisikan sebagai sebuah teknik pengobatan tradisional dengan cara bermandi, diminum, atau inhalasi menggunakan air yang mengandung mineral.²¹ Balneoterapi dapat menggunakan sumber mineral seperti air mineral, lumpur yang mengandung mineral (*peloid*), maupun gas alam yang berasal dari mata air alami. Endapan lumpur atau *peloid* merupakan campuran kompleks dari proses geologis serta campuran

air mineral dengan senyawa organik lainnya yang digunakan sebagai terapi dengan mengambil manfaat dari kandungannya yang memiliki efek biologis terhadap aktivitas metabolisme tubuh.^{9,22} Balneoterapi dapat memberikan efek terapi baik secara mekanik, termal, ataupun kimiawi pada kulit.²¹

Sejarah Balneoterapi

Pada tahun 1851, Pangeran Aleksandar Karađorđević di Hungaria membentuk sebuah komite untuk menganalisis dan mengeksplorasi air mineral yang berasal dari beberapa sumber mata air alami untuk pengobatan. Mineral yang terkandung dalam mata air tersebut juga dimanfaatkan sebagai fasilitas spa setelah Perang Dunia II, di mana fasilitas spa dan sumber daya alam tersebut diatur dalam regulasi *Health Protection Act* yang kemudian dikenal sebagai fasilitas khusus kesehatan. Istilah spa sendiri sebenarnya berasal dari sebuah singkatan dalam Bahasa latin yaitu *solus per aqua*, yang berarti perawatan dengan air, dalam hal ini yang digunakan adalah sumber air mineral.²³

Seorang ahli dermatologi Austria bernama Ferdinand von Hebra pertama kali mempelajari manfaat dari air mineral pada kulit yang mengalami psoriasis. Pengamatan tersebut menjelaskan mengenai efek menguntungkan dari *sulphur* dan air yang bersifat basa untuk terapi psoriasis serta dermatitis. Penelitian lain yang mempelajari tentang efektivitas mineral pada perbaikan sawar kulit, termasuk pada penyakit kulit kronis telah banyak dilakukan di beberapa negara di Eropa dengan memanfaatkan mineral yang bersumber dari air laut mati.^{24,25} Penelitian yang dilakukan oleh Paravina, dkk. di Serbia pada tahun 1914 menjelaskan secara luas mengenai efek balneoterapi pada pasien psoriasis.²³

Manfaat Balneoterapi

Penggunaan air mineral atau lumpur mineral pada balneoterapi dapat menjadi salah satu terapi alternatif yang alami dan relatif aman digunakan, di mana terapi tersebut telah banyak dikembangkan oleh para ahli dermatologi.²¹ Industri kosmetik di Perancis juga memperkenalkan beberapa produk mineral yang dapat memberikan efek biologis, berfungsi sebagai pelembap, antioksidan, serta antiinflamasi. Produk kosmetik tersebut juga dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada psoriasis, dermatitis atopik, kulit kering, serta penyakit peradangan kulit kronis lainnya. World Health Organization (WHO) telah merekomendasikan terapi yang terbukti secara klinis dapat memberikan efek untuk pengobatan psoriasis.²³

Mineral yang terkandung dalam balneoterapi memiliki sifat yang unik, tidak hanya kandungannya yang bermanfaat, melainkan juga sifat fisik serta komposisi biologisnya yang memiliki efek imunomodulator.⁹ Di beberapa negara balneoterapi sudah dikenal dan digunakan sebagai terapi dalam menangani berbagai dermatosis seperti psoriasis, dermatitis atopik, dan penyakit lainnya.²⁶

Manfaat balneoterapi pada kasus psoriasis antara lain dapat mengurangi ketebalan stratum korneum dan lusidum, menurunkan jumlah limfosit, histosit, granulosit, eosinofil, meningkatkan permeabilitas kulit, mengurangi inflamasi, serta memperbaiki mikrosirkulasi dan sistem imun kulit. Balneoterapi juga diketahui dapat menurunkan jumlah *cytokine* proinflamasi secara signifikan pada penelitian secara *in vitro* yang dilakukan oleh Ardic, dkk. (2001) melalui efek inhibisi pada substansi P dan TNF- α .²⁷ Penelitian lainnya yang dilakukan Ortega, dkk. (2017) melaporkan efek balneoterapi pada TNF- α melalui ekspresi selektin E dan ekspresi ICAM-1.^{8,28}

Beberapa penelitian pernah dilakukan untuk mengevaluasi efek air mineral dengan suhu tertentu terhadap diferensiasi sel keratinosit. Air mineral diketahui dapat mempercepat diferensiasi keratinosit pada kulit manusia normal. Sebuah penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek air mineral terhadap diferensiasi keratinosit menemukan bahwa *transient receptor potential vanilloid 6 calcium channel* (TRPV6) yang terdapat pada membran sel akan berespons baik terhadap mineral kalsium dari balneoterapi melalui peningkatan diferensiasi keratinosit serta perbaikan sawar kulit.^{8,28}

Psoriasis dapat berhubungan dengan kondisi depresi dengan derajat yang berbeda dan balneoterapi diketahui mempunyai efek relaksasi yang memberikan dampak positif pada kondisi tersebut. Pasien psoriasis dengan balneoterapi menunjukkan perbaikan dalam gangguan tidur yang dialami sebelumnya. Pasien mengalami kondisi *euthymic* (tidak menunjukkan kelainan psikologis) setelah menjalani balneoterapi. Dapat disimpulkan bahwa balneoterapi sangat berperan dalam meringankan stres psikologis maupun stres fisik yang berpengaruh pada psoriasis.²⁰

Komposisi air mineral yang berbeda akan menentukan efek imunomodulator pada balneoterapi. Sebuah penelitian *in vitro* membuktikan bahwa air mineral yang mengandung *sodium bicarbonate* dan *silicon dioxide* dapat mengurangi degranulasi basofil melalui penekanan

produksi *cytokine*. Kandungan pada media balneoterapi dapat berupa garam mineral seperti *magnesium*, *sulfate*, *selenium* dan *bromide*. Mineral tersebut telah terbukti secara klinis bermanfaat untuk perbaikan fungsi kulit termasuk pada psoriasis.^{28,29} Temperatur media terapi (air, uap air, dan lumpur) pada balneoterapi juga berpengaruh terhadap komponen yang terkandung di dalamnya serta berperan terhadap efektivitas sel keratinosit, sehingga balneoterapi dapat dianggap sebagai suatu intervensi termoterapi.^{3,23} Terdapat tiga penggolongan sumber mata air yang digunakan pada balneoterapi yaitu sumber air termal (30-40°C), hipotermal (20-30°C), dan hipertermal (>40°C).⁹ Penelitian dari berbagai negara telah melaporkan keberhasilan balneoterapi terhadap penyakit kulit terutama psoriasis.²⁹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nikita, dkk. (2016) di Serbia terhadap 35 pasien yang menjalani balneoterapi selama satu minggu dengan menggunakan air mineral hipotermik yang mengandung *sodium hydrocarbonate*, *silica*, alkali, oligomineral dan *peloid*, terjadi penurunan skor PASI sebesar 28,60% pada minggu kedua; 38,75% pada minggu ketiga, dan 46,42% pada minggu keempat. Penelitian tersebut juga memperlihatkan perbaikan kondisi kemerahan kulit pada minggu pertama dan perbaikan kulit secara signifikan pada minggu keempat.²² Balneoterapi juga memiliki efek menurunkan infeksi pada kulit terutama pada minggu pertama dan kedua, hal tersebut berhubungan dengan penurunan produksi IL-8 dan TNF- α yang berkaitan dengan penurunan kolonisasi *Staphylococcus aureus*.²⁹ Penelitian lain di Argentina melaporkan terjadinya perubahan histopatologi pada lesi psoriasis dan penurunan nilai PASI yang dapat mengonfirmasi keberhasilan balneoterapi dalam meringankan kondisi psoriasis.³⁰

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya mengenai manfaat dan efek klinis dari mineral yang terkandung pada media balneoterapi, berikut adalah manfaat dari masing-masing garam mineral yang paling banyak terkandung dalam media air maupun lumpur mineral yang digunakan pada balneoterapi.

a. Mineral sulphur

Penelitian yang dilakukan Barut dkk. (2005) menyatakan bahwa mineral *sulphur* pada balneoterapi memiliki efek antibiotik, keratolitik, antiinflamasi, antijamur, antioksidan, dan antiproliferatif sehingga dapat digunakan sebagai salah satu terapi penyakit kulit kronis.⁹ Terapi psoriasis menggunakan air dengan kandungan *sulphur* dapat meningkatkan *somatostatin* dalam plasma sehingga memiliki efek imunoregulasi pada sel T dan sel B. Senyawa *sulphur* di dalam sel dapat berupa akseptor elektron yang berperan dalam komunikasi antar sel dan dapat berfungsi sebagai regulator pada proses pengiriman sinyal autokrin, yaitu suatu proses pelepasan suatu senyawa kimia pada sel. *Sulphur* yang diaplikasikan secara topikal dalam bentuk *hydrogen sulfide* akan berinteraksi secara langsung dengan keratinosit sehingga dapat melisis keratin.³¹

b. Mineral magnesium

Magnesium merupakan mikronutrien di dalam tubuh manusia yang berperan pada proses metabolisme secara keseluruhan dan berfungsi sebagai kofaktor berbagai enzim. Penyerapan garam *magnesium* pada kulit bermanfaat dalam terapi penyakit kulit kronis seperti psoriasis. Laut mati dikenal memiliki kandungan *magnesium* yang tinggi. Garam *magnesium* memiliki efek menghambat proliferasi keratinosit yang berlebihan pada lesi plak psoriasis.^{1,24} *Magnesium* berperan dalam pengaturan molekul adhesi *E-cadherin* serta migrasi keratinosit yang dimediasi oleh *alpha2 alpha1-integrin* ($\alpha 2\alpha 1$ -*integrin*). Ion *magnesium* juga bersifat sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat kemampuan sel Langerhans untuk mempresentasikan antigen. Kandungan ion *magnesium* yang tinggi pada balneoterapi dapat meningkatkan hidrasi kulit, memperbaiki sawar kulit, serta mengurangi kemerahan pada kulit.²⁴

c. Mineral selenium

Proses terbentuknya lesi psoriasis melibatkan TNF- α sebagai salah satu *cytokine* proinflamasi. *Selenium* dapat menghambat pelepasan *cytokine* proinflamasi yang diinduksi oleh paparan sinar UV pada keratinosit manusia melalui penghambatan *messenger ribonucleic acid* (mRNA). *Cytokine* proinflamasi lain yang juga dihambat oleh *selenium* adalah IL-6 dan IL-8.^{32,33} Serwin, dkk. melaporkan pengaruh pemberian *selenium* secara topikal dalam bentuk krim yang dapat menghambat ekspresi reseptor TNF- α sehingga produksi *cytokine* proinflamasi menurun. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa pemberian diet *selenium* sebesar 600 μg per hari pada pasien psoriasis selama 12 minggu dapat menurunkan derajat keparahan penyakit.³²

d. Mineral bromide

Garam mineral yang mengandung *bromide* (*potassium bromide* dan *sodium bromide*) merupakan jenis garam mineral yang larut dalam air dan dapat diserap oleh tubuh dalam bentuk ion. Ion *bromide* diabsorpsi melalui usus kemudian didistribusikan menuju cairan ekstraseluler, kemudian diekskresikan melalui ginjal dalam waktu paruh 11-12 jam. Mekanisme terapi psoriasis dengan menggunakan mineral *bromide* belum sepenuhnya diketahui. Sebuah penelitian melaporkan bahwa kandungan garam mineral *bromide* untuk terapi kulit yang mengalami peradangan dapat mengurangi deskuamasi dan keluhan gatal.³⁴

Tingkat Keamanan dan Efektivitas Balneoterapi

Balneoterapi sebagai suatu terapi yang memanfaatkan sumber mineral dari alam untuk pengobatan psoriasis dinilai tergolong aman dan efektif khususnya pada psoriasis tipe plak.⁸ Beberapa penelitian menyatakan bahwa terapi standar psoriasis tipe plak yang dikombinasikan dengan balneoterapi memiliki efektivitas yang lebih tinggi terhadap perbaikan lesi kulit psoriasis.⁸ Terapi psoriasis yang dianjurkan adalah terapi rotasional sehingga balneoterapi dapat dipertimbangkan sebagai salah satu modalitas terapi tambahan.³⁵ Efek samping balneoterapi yang pernah dilaporkan adalah eritema akibat iritasi, namun sejauh ini masih sedikit laporan mengenai efek samping dari balneoterapi dan belum pernah ada laporan mengenai efek samping yang merugikan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa balneoterapi cukup aman untuk digunakan dalam jangka panjang dan dapat dilanjutkan sebagai terapi pemeliharaan.³⁶

Produk dan Cara Penggunaan

Beberapa perusahaan kosmetik di dunia telah membuat sebuah produk yang mengandung garam mineral, di mana produk tersebut tidak hanya bersifat sebagai pelembap tetapi juga dapat mengurangi kemerahan dan gatal.²⁵ Produk yang mengandung garam mineral tersebut antara lain berupa garam mandi, masker, dan air mineral yang telah dikemas dalam tabung *spray* sehingga lebih mudah digunakan.³⁷ Bahan-bahan yang digunakan untuk produk tersebut diambil langsung dari sumbernya dengan menggunakan kemasan khusus disertai proses sterilisasi, sehingga tidak mengurangi kandungan mineral yang terkandung. Beberapa produk yang berbentuk krim maupun gel dengan kandungan mineral terkadang diberikan tambahan zat aktif lainnya.²⁵ Produk yang telah banyak beredar di Indonesia antara lain Avene®, Evian®, La Roche-Posay®.

Balneoterapi telah dikenal secara luas di negara Eropa melalui fasilitas spa yang memadai, di mana di negara maju umumnya fasilitas tersebut diawasi oleh para ahli dermatologi.²¹ Pusat terapi Avene® dan La Roche-Posay® yang memfasilitasi pasien untuk mandi di air mineral yang sudah terstandarisasi dapat meminum air mineral tersebut, sedangkan tempat spa lainnya membaluri tubuh pasien dengan menggunakan lumpur berbahan mineral kemudian dibilas. Balneoterapi juga dapat diaplikasikan dengan cara menghirup uap dari air mineral.^{9,37} Saat ini produk di pasaran yang mengandung kandungan mineral telah dikemas dalam bentuk yang mudah diaplikasikan dengan tujuan untuk memungkinkan terapi pemeliharaan jangka panjang pada pasien psoriasis. Pelembap berbahan dasar krim dan air mineral dalam kemasan berbentuk *spray* yang mengandung mineral *sulphur*, *bromide*, *selenium*, dan *magnesium* dapat disemprotkan sesering mungkin ketika dibutuhkan, baik sebelum atau sesudah fototerapi untuk memperbaiki sawar kulit serta mengurangi rasa gatal.³³ Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa penggunaan bahan yang mengandung mineral dapat dikombinasikan dengan modalitas terapi lain seperti fototerapi *Narrowband-Ultraviolet B* (NB-UVB) dan terapi standar lainnya sehingga tercapai hasil yang maksimal.³⁸ Terdapat banyak sumber mata air yang mengandung mineral di Indonesia dan sudah digunakan sebagai terapi pada berbagai macam penyakit kulit, namun belum ada penelitian yang secara khusus mempelajari efek kandungan mineral pada fasilitas umum tersebut.

KESIMPULAN

Balneoterapi merupakan modalitas terapi tambahan untuk psoriasis yang sudah dikenal sejak lama di beberapa negara. Balneoterapi dapat mengurangi efek samping terapi standar psoriasis yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang. Kandungan mineral yang digunakan pada balneoterapi seperti air mineral dan lumpur mineral telah banyak diteliti dan terbukti secara klinis bermanfaat untuk mengurangi derajat keparahan lesi psoriasis serta menurunkan skor PASI. Balneoterapi juga telah terbukti relatif aman dan tidak memiliki efek samping sistemik apabila digunakan dalam pengobatan psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Golušin Z, Jovanović M, Jeremić B, Jolić S. Balneotherapy of Psoriasis. *Serb J Dermatol Venereol.* 2014;6(3):105–12.
2. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2013;79:1–9.
3. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther.* 2003;16:132–40.
4. Griffiths CEM, Walt JM, Ashcroft DM, Flohr C, Naldi L, Nijsten T, dkk. The global state of psoriasis disease epidemiology : a workshop report. *J Eur Acad Dermatol.* 2017;12(1):1– 4.
5. Kurniasari I, Yasmin I, Muslimin, Kabulrachman. Karakteristik psoriasis di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam: Julianto I, Mawardi P, Editor. *Buku Kumpulan Makalah Lengkap II PIT XII PERDOSKI.* 2012;12:671-3.
6. Khan I, Saaya NN. Epidemiology and Clinical Features of Adult Patients with Psoriasis in Malaysia : 10-Year Review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007–2016). *J Dermatol Treat.* 2018;1:1-4.
7. Dyahtantri PK, Damayanti. Profil Psoriasis Vulgaris di RSUD Dr.Soetomo: Studi Retrospektif. *Period Dermatol Venerol Unair.* 2018;30:1-8.
8. Menchini G, Ghersetich I, Hercogova J. Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopoldine spa water. *J Eur Acad Dermatol.* 2002;16:260–2.
9. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: Current Concepts of Pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:30–7.
10. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):36–40.
11. van de Kerkhof PC, Reich K, Kavanaugh A, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis : results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29(10):2002-10.
12. Wirawan E, Rahayu T, Dharmawan N. Profil Pasien Psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2012-Desember 2016. *Surakarta;*2017:3-11.
13. van de Kerkhof PC. Psoriasis in the perspective of predictive, preventive participatory and personalized medicine. *J Dermatol Treat.* 2018;29(2):107–8.
14. Rihard M, Jessica B, Henley D, Sarrazin P, Seité S. Skin Microbiome in Patients With Psoriasis Before and After Balneotherapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(12):611-16 .
15. van de Kerkhof PC. The evolution of the psoriatic lesion. *Brit J Dermatol.* 2007;157:4–15.
16. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1–28.
17. Mengual X, Guerrero D, Sibaud V. Clinical Efficacy Of Ave'ne Hydrotherapy Measured In A Large Cohort Of More Than 10,000 Atopic or Psoriatic Patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25:30–4.
18. Tabolli S, Calza A, Pietro C D, Sampogna F, Abeni D. Quality of Life of Psoriasis Patients before and after Balneo - or Balneophototherapy. *Yonsei Med J.* 2009;50(2):215–21.
19. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in Medicine : A Review. *Environ Health Prev Med.* 2005;81(7):171–9.
20. Khalilzadeh S, Shirbeigi L, Naghzadeh A, Mehriardestani M, Shamohammadi S, Tabarraï M. Use Of Mineral Waters In The Treatment Of Psoriasis: Perspectives Of Persian And Conventional Medicine. *Dermatol Ther.* 2019;1:1-8.
21. Isabel G. Balneotherapy Immune Systema and Stress Response : A Hormetic Strategy ? . *Int J Mol Sci.* 2018;19:1-19.
22. Rapolien L, Razbadauskas A, Jonas S, Martink A. Stress and Fatigue Management Using Balneotherapy in a Short-Time Randomized Controlled Trial. *Evid-Based Compl Alt.* 2016;2016:9631684.
23. Peter I, Jagicza A, Boncz I, Szendi K, et al. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In vivo.* 2017;31(6):1163-8.

DAFTAR PUSTAKA

24. Anna P, Paolo G, Auro M, Anoni Z, Iampiero G, Irolomoni G. Balneotherapy for chronic plaque psoriasis at Comano spa in Trentino, Italy. *Dermatol Ther.* 2008;21:31–8.
25. Proksch E, Nissen H, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005;44:51–7.
26. Naz M, Kevser Y, Tamtürk B, Erturan İ, Flores-arce M. Selenium and Psoriasis. *Biol Trace Elem Res.* 2012;150:3–9.
27. Halevy S, Giryas H, Friger M, Grossman N, Karpas Z. The Role of Trace Elements in Psoriatic Patients Undergoing Balneotherapy with Dead Sea Bath Salt. *Isr Med Assoc J.* 2001;3:828–32.
28. Ortega E, Galvez I, Hinchado D, Guerrero J, Cordero LM, Piles ST. Anti-Inflammatory Effect As A Mechanism Of Effectiveness Underlying The Clinical Benefits Of Pelotherapy In Osteoarthritis Patients: Regulation Of The Altered Inflammatory And Stress Feedback Response. *Int J Biometeorol.* 2017;10:1-9.
29. Smith SA, Baker AE. Effective Treatment of Seborrheic Dermatitis Using a Low Dose, Oral Homeopathic Medication Consisting of Potassium Bromide, Sodium Bromide, Nickel Sulfate and Sodium Chloride in a Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Seborrhea. Altern Med Rev.* 2015;7:60–8.
30. Baros DN, Vesna S. Gajanin, Radoslav B. Gajanin, Bogdan Z. Summary Comparative Analysis Of Success Of Psoriasis Treatment With Standard Therapeutic Modalities And Balneotherapy. *Med Pregl.* 2014;67(5-6):154-60.
31. Guan J, Yuan S, Wu H, Na R, Wu X, Wang X. Effectiveness and safety of traditional Chinese medical bath therapy combined with ultraviolet irradiation in the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2017;1:1–19.
32. Riyaz N, Arakkal FR. Spa therapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(2):128-34.
33. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;(1):1–9.
34. Gulati N, Suárez-fariñas M, Correa J, Krueger JG. Psoriasis is characterized by deficient negative immune regulation compared to transient delayed-type hypersensitivity reactions. 2019;1(1):1–15.
35. Bender T, Gomez R, Kova I. Effect of Balneotherapy on the Antioxidant System-A Controlled Pilot Study. *J Arc Med.* 2007;(38):86–9.
36. Martin R. Skin Microbiome in Patients With Psoriasis Before and After Balneotherapy at the Thermal Care Center of La Roche-Posay. *J Drugs Dermatol.* 2018;(1):1-9.
37. Parcell S, Cand ND. Sulfur in Human Nutrition and Applications in Medicine. *Altern Med Rev.* 2002;7(1):22-44.
38. Telles S, Sharma S K, Agnihotri S. A Critical Evaluation of Dead Sea Therapy in the Management of Psoriasis. *J Altern Complement Integr Med.* 2017;3:15–7.

