

# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

## Neuroprotection in the Treatment of Glaucoma

Tinjauan Histopatologi pada Pyoderma Gangrenosum  
dengan Infeksi Sekunder  
hal. 13



Potensi Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*)  
Sebagai Agen Antiinflamasi dan Antidiabetes  
hal. 31





## BOARD OF EDITORIAL

### Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D.,  
M.Sc., M.B.A., F.R.S.C.

### Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

### Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

### Lead of Scientific Editor

Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm., Apt.

### Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm., M.Biomed  
dr. Prihatini Hendri  
dr. Lubbi Ilmiawan

Puji Rahayu, S.Farm., Apt.

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

Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si., Apt.

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

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

Kartika Widhyanty, 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  
Prof. Dr. apt. Heni Rachmawati, M.Si  
Prof. Dr. apt. Ary Yanuar, M.Si

### Corporate 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  
Andri Lesmana Wanasyura, S.T., M.T.

### 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/>

# Contents

- 2 Instruction for Authors

### LEADING ARTICLE

- 3 Neuroprotection in the Treatment of Glaucoma

### RESEARCH

- 9 Insidensi dan Profil Penyakit Psoriasis di RS Martha Friska Multatuli Medan Periode Januari-Desember 2022

### CASE REPORT

- 13 Tinjauan Histopatologi pada *Pyoderma Gangrenosum* dengan Infeksi Sekunder 

- 22 Kasus Morfea Tipe Linier (*En Coup de Sabre*) pada Wanita Berusia 20 Tahun

### PHARMACEUTICAL

- 31 Potensi Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*)  Sebagai Agen Antiinflamasi dan Antidiabetes

### MEDICAL REVIEW

- 42 Modalitas Terapi *Striae*

### PATIENT COMPLIANCE

- 51 Perlindungan Kulit Selama Beraktivitas di Luar Ruangan

### CONTRIBUTION

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

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

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: [medical@dexa-medica.com](mailto:medical@dexa-medica.com)
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into subtitle.
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, Krebsky 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 sensoruptur 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, Nacitlaran S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993;325-33
11. Pagination in roman numerals  
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xi-xii

#### BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
  13. Editor(s), compiler(s) as author  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
  14. Organization(s) as author  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
  15. Chapter in a book  
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).  
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
  16. Conference proceedings  
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
  17. Conference paper  
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992.p.1561-5
  18. Scientific or technical report  
Issued by funding/sponsoring agency:  
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept.of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860  
Issued by performing agency:  
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
  19. Dissertation  
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
  20. Newspaper article  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
  21. Audiovisual material  
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995
- #### ELECTRONIC MATERIAL
22. Journal article on the Internet  
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
  23. Monograph on the Internet  
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
  24. Homepage/Web site  
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
  25. Part of a homepage/Web site  
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
  26. CD-ROM  
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

# Neuroprotection in the Treatment of Glaucoma

**Astrianda Nadya Suryono**

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

## Abstract

Glaucoma is a neurodegenerative disease with certain characteristics of progressive damage of the optic nerve, loss of retinal ganglion cells (RGC) and their axons, accompanied by typical visual defect. Increased intraocular pressure (IOP) is the main risk factor for glaucoma. Some study stated that RGC death is still progressing despite the use of IOP-lowering medications. The main aim of glaucoma treatment remains to lower IOP, however neuroprotective agents have gained increased interests due to its effects to prevent or slow down the rate of RGC death other than IOP-dependent mechanisms. Production of glutamate and nitric oxide is known as one of the contributing factors of RGC death, and neuroprotective agents that work by targeting the production of glutamate and nitric oxide can be a valuable option to prevent further RGC death.

**Keywords:** neuroprotective agents, glaucoma treatment, retinal ganglion cells death, glutamate, nitric oxide

## Abstrak

Glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif dengan karakteristik kerusakan progresif pada saraf optik, hilangnya sel ganglion pada retina beserta aksonnya, yang menyebabkan perubahan atau kehilangan lapang pandangan yang khas. Tingginya tekanan intraokular (TIO) merupakan faktor risiko utama untuk glaukoma. Beberapa penelitian mengatakan bahwa kematian sel ganglion retina masih terus berlanjut meskipun pasien sudah menggunakan obat untuk menurunkan TIO. Terapi utama glaukoma bertujuan untuk menurunkan TIO, namun saat ini penelitian tentang terapi neuroproteksi pada glaukoma sedang diminati karena efek dari terapi neuroproteksi yang dapat memperlambat bahkan mencegah kematian dari sel ganglion di retina. Produksi *glutamate* dan *nitric oxide* adalah salah satu faktor yang mengakibatkan kematian sel ganglion retina, dan agen neuroprotektif yang ditargetkan pada produksi *glutamate* dan *nitric oxide* dapat menjadi pilihan yang bermanfaat untuk mencegah kematian sel ganglion retina yang lebih progresif.

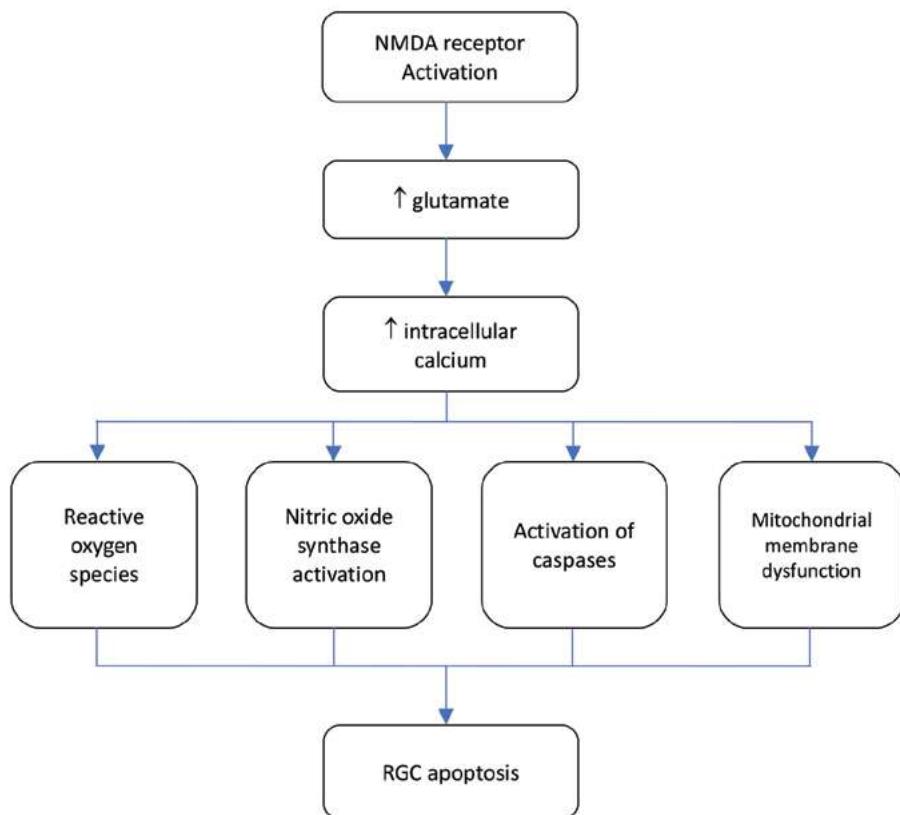
**Kata kunci:** agen neuroproteksi, terapi glaukoma, kematian sel ganglion retina, *glutamate*, *nitric oxide*

## INTRODUCTION

Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by progressive damage of the optic nerve, as well as loss of retinal ganglion cells and their axons.<sup>1,2</sup> Retinal ganglion cells (RGC) which forms the optic nerve carries visual impulse from the eye to the brain. When glaucoma occurs, there will be loss of retinal ganglion cells, therefore the transfer of information from eye to the brain will be disrupted and visual field defect will occur.<sup>3</sup> There are two main classifications of glaucoma, open-angle glaucoma (OAG) and angle-closure glaucoma (ACG). OAG is a chronic, progressive optic nerve disease and the most common form of glaucoma which usually asymptomatic. OAG could be accompanied with increased IOP, which occurs in primary open-angle glaucoma (POAG), or in normal IOP, which is normotension glaucoma. The other main glaucoma type, ACG, usually has abrupt onset and specific signs and symptoms, such as increased IOP, pain in the orbital region, scleral injection, blurred vision, headache, halo sign, nausea, and vomiting.<sup>3</sup>

Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness in the world. With more than 60 million people affected and its prevalence is projected to increase to reach 111,8 million in 2040, glaucoma is one of the important public health concerns in the world.<sup>7,8</sup>

The optic nerve damage in glaucoma is irreversible because of the inability of RGC to divide and regenerate.<sup>9,10</sup> The increased IOP in glaucoma patients will cause distortion in lamina cribrosa which preventing neurotropic factors from the brain to reach RGCs which eventually will cause apoptosis of RGCs. Some study stated that optical nerve damage in glaucoma still progressing even though the patients already undergo IOP-lowering therapy.<sup>11-13</sup> For example in patients with normo-tension glaucoma, the eyes are postulated to



**Figure 1.** DA receptor activation pathway-excitotoxicity pathway leading to RGC apoptosis (Courtesy of Vishwaraj, et al. 2022)

undergo ischemia which induces excitotoxic substance increase, such as glutamate in the vitreous, which will activate the NMDA receptor and signal the apoptosis cascade of the cells.<sup>15</sup> Therefore, neuroprotective agent is important in preserving RGC as well as optic nerve neuronal structure and function.<sup>9,10</sup> Some of the cellular mechanism that results in RGC death could be a target for neuroprotective agents, such as production of glutamate and nitric oxide, which caused by production of external nerve-derived risk factors, low nutritional factors in nerve cells, loss of intracellular self-repair processs, and generation of intracellular destructive process.<sup>14</sup> Though the reduction of IOP is still considered to be the most promising mechanism to prevent further glaucomatous damage to the nerve, neuroprotective agents such as N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, antioxidants, *Ginkgo biloba* extract, etc. has been investigated in several studies to prove their potential effects to prevent further nerve damage in the glaucomatous eyes.<sup>2</sup>

#### Neuroprotection in the treatment of glaucoma

Any interventions aimed to prevent the death of RGCs and protect the optic nerve is considered as neuroprotection for glaucoma.<sup>3</sup> There are more than 100 candidates of neuroprotective agents which have been tested and had very low success rate, the drugs failed to demonstrate efficacy, acceptable safety, or patients benefit.<sup>1</sup>

The pharmacological agents used for neuroprotection in treatment of glaucoma are:

1. Antiglaucoma Medication
  - a. Alpha-2 adrenergic agonists

- b. Prostaglandin analogues
  - c. Beta-blockers
  - d. Carbonic anhydrase inhibitors
  - e. Rho-kinase (ROCK) inhibitors
2. Antioxidants
- a. *Ginkgo biloba* extracts
  - b. NMDA-receptor antagonists
  - c. Citicoline
  - d. Melatonin
  - e. Coenzyme Q10 (CoQ10)
3. Vasodilators
- a. Calcium channel blockers (CCBs)

### **Antiglaucoma medication**

Lowering the IOP is still the treatment of choice to prevent further damage of optic nerve and RGCs, which makes the antiglaucoma medication one of the neuroprotective agents in managing glaucoma.

#### **• Alpha-2 adrenergic agonists**

There are some hypotheses that a third generation of alpha-2 adrenergic agonist, brimonidine tartrate has neuroprotective effects through its antiapoptotic properties. It causes vasodilatation in retinal arterioles and increases ocular blood flow. Study by Evans, *et al.* (2003) showed that patients in brimonidine group had 50% better RGCs survival than patients in timolol group, however, patients in brimonidine group were less likely to have improvement in visual field compared to timolol group.<sup>16</sup> In study by Krupin *et al.* (2011), patients in brimonidine group showed improvement in contrast sensitivity compared to the other therapeutic group.<sup>17</sup> Sena and Lindsley (2017) reviewed a randomized control trial in two treatment group, brimonidine 0,2% and timolol 0,5%, both groups were followed up until 4 years after the start of the treatment and it suggested that brimonidine treatment may slow and prevent progression of visual field loss compared with timolol, even though there are a lot of missing data in brimonidine group. This missing data in brimonidine group could be caused by ocular allergy as an adverse effect in brimonidine use.<sup>3</sup>

#### **• Prostaglandin analogue**

Prostaglandin analogues (PGA) have substantial IOP reduction with relatively few side effects and are usually the recommended first-line treatment for glaucoma. PGA offers better control of IOP fluctuation over 24 hours rather than beta-blockers. Latanoprost use in animal model has shown neuroprotective effect on glutamate-induced RGC death *in vitro* and axotomy-induced optic neuropathy mimicking glaucoma. Latanoprost also has neuroprotective effect by impeding glutamate and hypoxia-induced apoptosis and act via negative feedback on cyclooxygenase-2 activity.<sup>3</sup> Studies by Sit, *et al.* (2006) and Quaranta, *et al.* (2008) shown that latanoprost has better IOP reduction and ocular perfusion pressure improvement effects than bimatoprost, which is an important feature in the treatment of normotension glaucoma.<sup>18-19</sup>

#### **• Beta-blockers**

The neuroprotective effects of beta-blocker such as betaxolol and nonselective beta-blockers such as metipranolol and timolol are produced by reduction in sodium and calcium influx through voltage-sensitive channels, which responsible for ischemia/reperfusion injury and related to the release of glutamate and subsequent activation of NMDA receptors.<sup>20,22</sup> Levobetaxolol has greater capacity to block sodium and calcium influx, therefore it is suggested to have better neuroprotective effect than timolol.<sup>21</sup> Betaxolol neuroprotection effect is mediated by blockade of voltage-gated calcium channels and it also has demonstrated effect of increasing blood velocity in human optic nerve head.<sup>23-24</sup>

#### **• Carbonic anhydrase inhibitors**

Carbonic anhydrase inhibitor such as dorzolamide and brinzolamide could lower the IOP by blocking carbonic anhydrase enzymes which is essential in producing aqueous humor. It also has neuroprotective effect which is not correlated to the IOP by inducing vasodilatation of the blood vessels, therefore increasing the retinal perfusion.<sup>25</sup>

#### **• ROCK inhibitors**

Elevated levels of rho enzymes have been observed in glaucomatous eyes. ROCK is serine/theorinine kinase which plays role in cells

migration, proliferation, and survival. Blockage of ROCK will increase the ocular blood flow and promote axonal degeneration. Some examples of the ROCK inhibitors are fasudil and netarsudil.<sup>26-28</sup>

### **Antioxidants**

- **Ginkgo biloba extracts**

*Ginkgo biloba* extract which mainly consists of flavonoids and terpenoids has antioxidant effects that is thought to play role in combating oxidative damage and apoptosis-mediated damage in RGCs. *Ginkgo biloba* also has stabilizing effects on microcirculation and mitochondrial membrane, it also has vasodilatation effect on the blood vessels.<sup>1-2</sup>

- **NMDA receptor antagonists**

In patients with glaucoma, there is a significant amount of glutamate release in the vitreous which will trigger the NMDA receptor to facilitate calcium influx and stimulate the proapoptotic factors. This suggests that there is association between excessive release of glutamate with neuronal cell death in the retina in patient with glaucoma. However, NMDA receptor activity is essential for normal neuronal function. One of NMDA noncompetitive open channel blocker, memantine, has neuroprotection effect which will works by only blocking excess NMDA receptors that activated by glutamate, without affecting the normal activity of other NMDA receptor.<sup>29-32</sup>

- **Citicoline**

Citicoline is composed by ribose, cytosine, pyrophosphate, and choline, which act as intermediate endogenous compound in the synthesis of membrane phospholipids. Citicoline increases neurotransmitter such as noradrenaline, serotonin, and acetylcholine, that provides protective effect on RGC. Citicoline could be administered through parenteral and oral route, which has similar effects. A multicenter study stated that there was reduction of rate of visual field loss progression in patient with progressive glaucoma after administration of citicoline oral solution, therefore we can suggest the bioavailability of citicoline oral solution is similar as parenteral administration.<sup>1-2</sup> Parisi, et al. (2015), confirmed that citicoline eye drops three times daily significantly improved electroretinogram pattern and visual-evoked potential compared to baseline.<sup>33</sup>

- **Melatonin**

Melatonin is reported to have antioxidant and antiscavenging properties, it is also suggested to have ocular hypotensive properties. Agomelatine, one of melatonin analogues, is currently under investigation to prove the IOP-lowering and neuroprotective effects in both human and animal trials.<sup>34-37</sup>

- **CoQ10**

Coenzyme Q10 is an important component of mitochondrial respiratory chains which also act as lipid-soluble antioxidant. Using an animal model, it was shown that intraocular COQ10 administration reduces glutamate increase and promotes neuroprotection in patients with glaucoma. Topical treatment solution of CoQ10 and vitamin E has effects on minimizing retinal damage and RGC loss, it also shown to inhibit the PTP formation and cytochrome c which could help preventing the RGC death.<sup>1</sup>

### **Vasodilators**

#### **CCBs**

Lomerizine and nilvadipine have shown promising neuroprotective effects. CCB alters calcium influx across membrane and regulate the calcium intracellular. It generally dilutes the isolated ocular vessels and increases ocular blood flow, however, there are concern about CCB-related systemic hypotension which can worsen the retinal ischemia due to reduction of OPP.<sup>38</sup>

### **Conclusion**

There is a raising interest for research regarding the use of neuroprotective agents in the treatment of glaucoma, however there are some challenges in proving whether the neuroprotective agent could be used in human. Most of the neuroprotective agents are still in preclinical stage of research, such as NMDA-receptor blockers, alpha-2 adrenergic agonist, CCBs, *Ginkgo biloba* extract, and others. Studies to evaluate the combination of neuroprotective agents and conventional therapy in glaucoma is needed to prove the benefit of neuroprotective agents to prevent RGCs death, therefore improving patients' outcome.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye* 2018;32:938–45.
2. Kavitha S, Vishwaraj C, Venkatesh R, Shukla A, Chandran P, Tripathi S. Neuroprotection in glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 2022;70:380.
3. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(1):CD006539.
4. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90:262–7.
5. Osborne NN, Chidlow G, Wood J, Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *European Journal of Ophthalmology* 2003;13:19–26.
6. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Négrel A-D, Resnikoff S. 2002 Global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiology* 2004;11:67–115.
7. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology* 2014;121:2081–90.
8. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Progress in Brain Research* 2008;3–14.
9. Diekmann H, Fischer D. Glaucoma and optic nerve repair. *Cell and Tissue Research* 2017;353:327–37.
10. Gauthier A, Liu J. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma* 2016;89:73–9.
11. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *American Journal of Ophthalmology* 1998;126:487–97.
12. Lichter P. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943–53.
13. Heijl A. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Archives of Ophthalmology* 2002;120:1268.
14. Schwartz M, Yoles E. Neuroprotection: a new treatment modality for glaucoma? *Current Opinion in Ophthalmology* 2000;11:107–11.
15. Gupta S, Agarwal R, Agarwal P, Saxena R, Agrawal S. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology* 2009;57:257.
16. Evans DW. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *British Journal of Ophthalmology* 2003;87:1463–5.
17. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the low-pressure glaucoma treatment study. *American Journal of Ophthalmology* 2011;151:671–81.
18. Sit AJ, Weinreb RN, Crowston JG, Kripke DF, Liu JHK. Sustained effect of travoprost on diurnal and nocturnal intraocular pressure. *American Journal of Ophthalmology* 2006;141:1131–3.
19. Quaranta L, Pizzolante T, Riva I, Haidich A-B, Konstas AGP, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure and blood pressure levels with bimatoprost versus latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2008;92:1227–31.
20. Wood JPM, Schmidt KG, Melena J, Chidlow G, Allmeier H, Osborne NN. The  $\beta$ -adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol. *Experimental Eye Research* 2003;76:505–16.
21. Osborne NN, Wood JPM, Chidlow G, Casson R, DeSantis L, Schmidt K-G. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Research Bulletin* 2004; 62:525–8.
22. Shih GC, Calkins DJ. Secondary neuroprotective effects of hypotensive drugs and potential mechanisms of action. *Expert Review of Ophthalmology* 2012;7:161–75.
23. Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M. Effect of topical betaxolol on tissue circulation in the human optic nerve head.

## DAFTAR PUSTAKA

- Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 1999;15:313–21.
24. Quaranta L, Turano R, Pizzolante T. Levobetaxolol hydrochloride: a review of its pharmacology and use in the treatment of chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(2):93–7.
  25. Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Toyoda H, Kishibe Y, Takahashi M. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: A positron emission tomography study with healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2001;21:1472–9.
  26. Ding J, Yu JZ, Li QY, Wang X, Lu CZ, Xiao BG. Rho kinase inhibitor Fasudil induces neuroprotection and neurogenesis partially through astrocyte-derived G-CSF. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009;23:1083–8.
  27. Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 2018;125:1741–56.
  28. Ohta Y, Takaseki S, Yoshitomi T. Effects of ripasudil hydrochloride hydrate (K-115), a Rho-kinase inhibitor, on ocular blood flow and ciliary artery smooth muscle contraction in rabbits. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2017;61:423–32.
  29. Ishikawa M. Abnormalities in glutamate metabolism and excitotoxicity in the retinal diseases. *Scientifica* 2013:1–13.
  30. Dreyer EB. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 1996;114:299.
  31. Lagrèze WA, Knörle R, Bach M, Feuerstein TJ. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(6):1063–6.
  32. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, Ton H, Ruiz G, Chun T, Wheeler L. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2625–39.
  33. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, Tanga L, Michelessi M, Roberti G, Manni G. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2015;253:1327–40.
  34. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. Available in <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841296/> accessed Aug 8, 2023.
  35. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica* 2003;50(4):1129–46.
  36. Martínez-Águila A, Fonseca B, Bergua A, Pintor J. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. *European Journal of Pharmacology* 2013;701:213–7.
  37. Pescosolido N, Gatto V, Stefanucci A, Rusciiano D. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2015;35:201–5.
  38. Araie M, Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2011;30:54–71.

# Insidensi dan Profil Penyakit Psoriasis di RS Martha Friska Multatuli Medan Periode Januari-Desember 2022

Viktoria Thanita

RS Martha Friska Multatuli, Medan

## Abstrak

**Latar Belakang:** Psoriasis merupakan suatu gangguan imunologi yang diturunkan secara genetik, dan bersifat kronis residif. Karakteristik penyakit psoriasis berupa perubahan pertumbuhan dan diferensiasi sel epidermis. Mekanisme peradangan kulit melibatkan berbagai cytokine, chemokine, maupun growth factor yang mengakibatkan gangguan regulasi keratinosit, sel radang, dan pembuluh darah. **Tujuan:** Mengetahui insidensi dan profil pasien psoriasis di RS Martha Friska Multatuli Medan periode Januari-Desember 2022. **Metode:** Jenis penelitian merupakan penelitian deskriptif dengan desain cross-sectional retrospektif, di mana dilakukan pengumpulan data rekam medis dari RS Martha Friska Multatuli Medan. **Hasil:** Karakteristik pasien psoriasis yaitu sebagian besar adalah pasien lama sebanyak 42 kasus (65,63%), dengan jumlah pasien berjenis kelamin perempuan lebih besar sebanyak 33 orang (51,57%). Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) pasien, kejadian psoriasis terbanyak ditemukan pada pasien dengan IMT >24,9; yaitu sebanyak 34 orang (53,14%). Berdasarkan distribusi usia, kasus terbanyak menyerang kelompok usia >60 tahun, yaitu sebanyak 26 orang (40,64%).

**Kata kunci:** psoriasis, imunologi, insidensi

## Abstract

**Background:** Psoriasis is a chronic, recurrent, inherited immunologic disorder. Psoriasis is characterized by changes in epidermal cell growth and differentiation. The mechanism of skin inflammation involves the activation of cytokines, chemokines, and growth factors that results in impaired regulation of keratinocytes, inflammatory cells, and blood vessels. This study aimed to evaluate incidence and profile of psoriasis patients at Martha Friska Multatuli Hospital, Medan, in January-December 2022. **Method:** This is a descriptive study using retrospective, cross-sectional design, where data collection is carried out from the medical record data of Martha Friska Multatuli Hospital. **Results:** Most of psoriasis cases (42 cases; 65.63%) in Martha Friska Multatuli Hospital is existing patients. Psoriasis was reported to be more prevalent in women (33 cases; 51.57%). Based on body mass index (BMI), psoriasis was found the most in those whose BMI <24,9 (34 case; 53.14%). Based on age, psoriasis was found the most in elderly (>60 years) with 26 cases (40.64%).

**Keywords:** psoriasis, immunology, incidence

## PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan suatu gangguan imunologi yang diturunkan secara genetik, dan bersifat kronis residif. Karakteristik penyakit psoriasis berupa perubahan pertumbuhan dan diferensiasi sel epidermis. Lesi berupa plak eritematosus berskuma berlapis berwarna putih keperakan dengan batas yang tegas. Tidak hanya bentuk klinis yang terdapat di kulit, psoriasis dapat juga disertai manifestasi vaskular, kuku, membran mukosa, sendi, yang juga diduga akibat adanya pengaruh sistem saraf. Mekanisme peradangan kulit melibatkan berbagai cytokine,

*chemokine*, maupun *growth factor* yang mengakibatkan gangguan regulasi keratinosit, sel radang, dan pembuluh darah, sehingga lesi berskuama berlapis dan tampak menebal. IL-22 dan IL-17A seperti juga *chemokine CCR6* dapat menstimulasi timbulnya reaksi peradangan pada psoriasis. Banyaknya pengeluaran berbagai efek mediator seperti *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GMC-SF), EGF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23 dan *tumor necrosis factor alpha*, mengakibatkan proliferasi keratinosit normal menjadi lebih cepat. Proliferasi keratinosit normal umumnya membutuhkan waktu sekitar 311 jam, namun pada pasien psoriasis proses ini berubah menjadi 36 jam dan produksi harian keratinosit menjadi 28 kali lebih banyak dibandingkan epidermis normal. Keratinosit juga berperan membuat pembuluh darah berdilatasi, serta mengalami angiogenesis dan hipermeabilitas vaskular. Hal ini disebabkan karena keratinosit mengeluarkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *vascular permeability factor* (VPF).<sup>1,2</sup>

Klasifikasi terjadinya penyakit psoriasis menurut Henseler dan Christophers dibagi menjadi dua tipe, di mana disebut tipe 1 bila onset penyakit terjadi sebelum usia 40 tahun, erat kaitannya dengan faktor genetik, dan berasosiasi dengan HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-B13; serta HLA-BW57; dengan fenotipe yang lebih parah dibandingkan tipe 2. Sedangkan psoriasis tipe 2 adalah psoriasis yang terjadi setelah usia 40 tahun.<sup>1,2</sup>

Terdapat beberapa faktor pencetus psoriasis yang telah diketahui seperti faktor kimiawi, mekanik, dan termal yang dapat memicu terjadinya psoriasis melalui mekanisme Koebner, misalnya garukan, abrasi superfisial, reaksi fototoksik, atau pembedahan. Ketegangan emosional juga dapat menjadi faktor pencetus yang mungkin diperantara mekanisme neuroimunologis.<sup>1,2</sup>

Insidensi penyakit psoriasis di Indonesia dilaporkan beragam. Data yang didapat pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sanjiwani Gianyar, Bali, dari total 70 kasus selama periode Januari 2012-Desember 2014 didapatkan sebanyak 22 kasus pada tahun 2012; 21 kasus pada tahun 2013; dan 27 kasus pada tahun 2014.<sup>3</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado, periode Januari 2013-Desember 2015 didapatkan hasil di mana persentase kasus psoriasis yang dijumpai di rumah sakit tersebut pada tahun 2013 sebanyak 3,77%; tahun 2014 sebanyak 6,09%; dan tahun 2015 sebanyak 6,56%.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar Bali, periode Januari 2018-Desember 2019 melaporkan sebanyak 25 kasus pada tahun 2018 dan 28 kasus pada tahun 2019.<sup>5</sup> Belum pernah dilakukan pendataan mengenai insidensi dan profil kasus psoriasis di RS Martha Friska Multatuli, Medan.

## Tujuan

Mengetahui insidensi dan profil pasien psoriasis di RS Martha Friska Multatuli periode Januari-Desember 2022.

## Metode

Jenis penelitian merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan desain *cross-sectional retrospective*, di mana dilakukan pengumpulan data dari rekam medis RS Martha Friska Multatuli. Penelitian dilakukan di RS Martha Friska Multatuli, Medan, pada Februari-Maret 2023. Populasi target yaitu semua pasien yang menderita psoriasis. Populasi terjangkau pada penelitian ini yaitu semua pasien psoriasis yang berada di RS Martha Friska Multatuli pada periode Januari-Desember 2022. Sampel penelitian adalah semua pasien psoriasis yang terdapat pada data rekam medis RS Martha Friska Multatuli pada periode studi yang ditetapkan. Cara pemilihan sampel pada penelitian dilakukan dengan metode *total sampling*. Pengumpulan dan pengolahan data dilakukan secara manual.

## HASIL

**Tabel 1.** Profil Penyakit Psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Martha Friska Multatuli Periode Januari-Desember 2022

Karakteristik	Jumlah kasus	Persentase (%)
<b>Jenis kunjungan</b>		
Pasien baru	22	34,37
Pasien lama	42	65,63
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	31	48,43
Perempuan	33	51,57

<b>Indeks massa tubuh (IMT)</b>		
<18,5	3	4,68
18,5-24,99	24	37,5
>24,9	34	53,14
Tidak dilakukan pemeriksaan	3	4,68
<b> </b>		
<b>Usia (tahun)</b>		
<15	0	0
15-30	18	28,12
31-45	14	21,87
46-60	6	9,37
>60	26	40,6

Dari tabel 1, didapati karakteristik pasien lama sebanyak 42 kasus (65,63%) dibandingkan pasien baru sebanyak 22 kasus (34,47%). Berdasarkan jenis kelamin, psoriasis lebih banyak dilaporkan pada perempuan yaitu 33 orang (51,57%) dibandingkan laki-laki yaitu 31 orang (48,43%). Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), kasus psoriasis paling banyak terjadi pada mereka yang memiliki IMT >24,9 yaitu sebanyak 34 orang (53,14%). Berdasarkan distribusi usia, kasus terbanyak psoriasis terjadi pada kelompok usia lanjut (>60 tahun) yaitu sebanyak 26 orang (40,64%).

## PEMBAHASAN

Insidensi psoriasis di RS Martha Friska Multatuli kota Medan periode Januari-Desember 2022 adalah sebanyak 64 orang, dengan proporsi kunjungan pasien lama lama sebanyak 42 orang. Hal ini berkaitan dengan sifat psoriasis sendiri, yakni penyakit kronis residif. Berdasarkan hasil penelitian ini, jenis kelamin perempuan (51,57%) lebih banyak menderita psoriasis dibandingkan laki-laki (48,43%). Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dewi dan Indira (2018), di mana penyakit psoriasis dilaporkan lebih banyak menyerang laki-laki (64,29%) dibandingkan perempuan (35,71%).<sup>5</sup>

Berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), kasus terbanyak psoriasis ditemukan pada pasien dengan IMT >24,9. Hal ini dikaitkan ketidakseimbangan penanda stres oksidatif dan antioksidan yang berpengaruh pada kondisi sistemik. Kulit penderita psoriasis menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan hasil pembebasan *anion superoxide*. Pada tingkat sel, pasien psoriasis mengalami ketidakseimbangan penanda stres oksidatif dan antioksidan. Selanjutnya, psoriasis juga menyebabkan stres oksidatif melalui hubungan penurunan kadar asam folat, peningkatan kadar *homocysteine*, dan perubahan apolipoprotein melalui hasil produk stres oksidatif seperti *malondialdehyde* serta LDL-teroksidasi yang merupakan salah satu substansi pembentuk profil lipid seperti: kolesterol, trigliserida, kolesterol LDL, kolesterol VLDL, dan kolesterol HDL. Semua kondisi tersebut mengakibatkan perubahan pada profil lipid, serta menimbulkan efek pleiotropik pada berbagai proses seperti angiogenesis, persinyalan insulin, adipogenesis, metabolisme lipid, *trafficking* sel imun, dan proliferasi epidermal, yang mengakibatkan derajat keparahan psoriasis bertambah. Selanjutnya, metabolik inflamasi kronis Th-1 dan Th-17, angiogenesis, dan hiperproliferasi epidermal pada psoriasis memiliki kecenderungan memengaruhi kondisi lain seperti sindrom metabolik. Sebaliknya, molekul dan hormon inflamasi yang dihasilkan dalam kondisi sindrom metabolik tersebut juga memengaruhi patogenesis psoriasis dan diduga dapat meningkatkan keparahan psoriasis.<sup>6</sup>

Adapun berdasarkan kelompok umur, psoriasis lebih banyak menyerang mereka yang berusia lanjut (>60 tahun). Hal ini dikaitkan dengan adanya akumulasi beragam faktor pencetus baik kimiawi, mekanik, dan termal, yang dapat memicu psoriasis melalui mekanisme Koebner. Ketegangan emosional juga dapat menjadi faktor pencetus yang mungkin diperantarai mekanisme neuroimunologis.

## KESIMPULAN

Insidensi dan profil penyakit psoriasis di RS Martha Friska Multatuli kota Medan Periode Januari-Desember 2022 didapati sebagai berikut :

1. Jumlah pasien yang datang dalam kurun waktu Januari-Desember 2022 adalah sebanyak 64 orang, sebagian besar pasien lama, dengan profil pasien perempuan sebanyak 33 orang (51,57%) dan laki-laki sebanyak 31 orang (48,43%).
2. Penyakit ini paling banyak menyerang usia >60 tahun (40,6%).
3. Terdapat 3 kasus di mana tidak dilakukan pengukuran indeks massa tubuh IMT, dan kasus terbanyak terjadi pada kelompok pasien dengan IMT >24,9 sebanyak 34 orang (53,14%).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Menaldy SL, Bramono K, Indriatmi W, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Ed 7. Jakarta: Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
2. Kang S, Amagai M, Cruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 9<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2019.
3. Alviariza A, Widiawati S. Incidence and charactersitic of psoriasis patients at Sanjiwani Gianyar Regional Hospital 2-19-2019. Maja Kes Indonesia 2021;2(1):25-8.
4. Boham MP, Suling PL, Pandeleke HE. Prodil Psoriasis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2013-Desember 2015. e-CI 2016;4(2):1-7.
5. Dewi DAPN, Indira IGAAE. Insiden Dan Profil Psoriasis Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari 2012-Desember 2014. E-Jur Med 2018;7(9):1-7.

# Tinjauan Histopatologi pada *Pyoderma Gangrenosum* dengan Infeksi Sekunder

Wibisono Nugraha<sup>1</sup>, Danu Yulianto, Eka Devinta Novi Diana, Alfina Rahma, Frieda, Prasetyadi Mawardi<sup>1</sup>, Ambar Mudigdo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi, Surakarta

<sup>2</sup> Bagian/KSM Patologi Anatomi RSUD dr. Moewardi, Surakarta

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Pyoderma gangrenosum* (PG) merupakan suatu dermatosis neutrofilik kompleks idiopatik, ditandai dengan ulkus nekrotik yang terasa nyeri, steril, batas tepi luka menggaung, dan berhubungan dengan kondisi sistemik. Lesi awal PG berupa papul atau vesikel yang berkembang cepat menjadi ulkus yang terasa nyeri. Kasus PG tergolong jarang ditemui di poliklinik kulit dan kelamin, sehingga penting untuk memahami penegakan diagnosis PG melalui gambaran histopatologgi. **Kasus:** Seorang laki-laki usia 54 tahun datang ke RS Dr. Moewardi dengan keluhan keropeng di beberapa bagian tubuh yang terasa nyeri. Pada pengamatan mikroskopis dengan menggunakan pewarnaan hematoxylin dan eosin pada lapisan epidermis tampak ortokeratosis tipe basket-weave yang disertai jaringan nekrotik, akantosis, serta hipermelanosis sel basal. Pada lapisan dermis tampak infiltrasi sel limfosit dan neutrofil disertai sedikit penampakan gambaran leukositoklastik. **Diskusi:** *Pyoderma gangrenosum* tipe klasik memiliki karakteristik lesi papul atau pustul disertai krusta atau plak nekrotik dengan tepi menggaung dan disertai rasa nyeri. Gambaran histopatologgi pasien ini tampak ulserasi pada epidermis, pada dermis tampak vaskulitis leukositoklastik, infiltrat limfosit dan neutrofil di perivaskular, serta ekstravasasi eritrosit yang mendukung diagnosis PG.

**Kata kunci:** *pyoderma gangrenosum*, dermatosis neutrofilik, leukositoklastik vaskulitis

## ABSTRACT

**Background:** Pyoderma gangrenosum (PG) is a complex neutrophilic dermatosis, characterized by sterile, painful, necrotic ulcer, and is associated with systemic conditions. PG manifests as papules and vesicles that evolve into painful ulcers. Incidence of PG is relatively rare in Dr. Moewardi Hospital, so it is important to identify and correctly diagnose PG based on its' histopathological features. **Case** A 54-year-old man presented with painful scab on several body parts. Hematoxylin and eosin staining in the epidermal layer showed a basket-weave orthokeratosis with necrotic tissue, acanthosis, and basal cell hypermelanosis. In the dermis layer there is a lymphocyte and neutrophil cell infiltrate with slight appearance of leukocytoclastic. **Discussion:** Pyoderma gangrenosum is a reactive, non-infectious inflammatory dermatosis (neutrophilic dermatoses). In this case, PG occurs in 54-year-old man as painful scab on back and legs. Classical PG characterized by papules, pustules, crusted or necrotic plaque, which typically have undermined, overhanging, dusky purple edges with surrounding induration and erythema. In this patient, the epidermal layer showed ulceration and slight appearance of leukocytoclastic vasculitis in the dermis area and lymphocyte infiltrate with slight neutrophil in the perivascular accompanied by erythrocyte extravasation, which support the diagnosis of PG.

**Keywords:** *pyoderma gangrenosum*, neutrophilic dermatoses, leukocytoclastic vasculitis

## PENDAHULUAN

*Pyoderma gangrenosum* (PG) adalah dermatosis neutrofilik kompleks yang bersifat idiopatik, ditandai dengan ulkus nekrotik yang terasa

nyeri, steril, batas tepi luka menggaung, dan berhubungan dengan kondisi sistemik seperti penyakit radang usus, *rheumatoid arthritis*, leukemia, atau merupakan bagian dari suatu sindrom seperti sindrom *pyogenic arthritis, PG, and acne* (PAPA).<sup>1,2</sup> *Pyoderma gangrenosum* memiliki beberapa subtipe klinis di antaranya ulseratif, pustular, bulosa, dan vegetatif.<sup>3</sup>

*Pyoderma gangrenosum* pertama kali dideskripsikan oleh Brocq pada tahun 1916 sebagai '*phagédenisme géométrique*'. Pada tahun 1930, di Departemen Pendidikan Dermatologi Mayo Clinic, Brunsting, Goeckerman, dan O'Leary menciptakan istilah *pyoderma gangrenosum* dan menjelaskan teori bahwa PG memiliki etiologi infeksi (*Streptococcus* dan *Staphylococcus*). Pada tahun 2000, dijelaskan bahwa etiologi dari PG sendiri masih belum diketahui dan penyakit ini tidak disebabkan secara langsung oleh infeksi bakteri.<sup>4</sup> Insidensi PG pada tahun 2007 dilaporkan sebanyak 3-10 kasus baru per 1 juta populasi per tahun di dunia.<sup>5</sup> PG sebagian besar terjadi antara usia 50-63 tahun dan sekitar 5% kasus terjadi pada bayi dan anak-anak.<sup>6</sup> Berdasarkan penelitian retrospektif tahun 2002 yang dilakukan di Tunisia, didapatkan usia rata-rata pasien yang menderita PG adalah antara 25-54 tahun, dengan rasio perbandingan jenis kelamin yang sebanding pada perempuan dan laki-laki. Tipe ulseratif ditemukan pada 17 pasien, tipe bulosa pada 2 pasien, dan tipe granulomatous didapatkan pada 2 pasien. Sekitar 62% pasien dengan PG memiliki lesi di ekstremitas bawah.<sup>7</sup> Penelitian di Australia melaporkan dari 88 kasus PC, kasus terbanyak adalah tipe PG klasik, yaitu 28 kasus.<sup>8</sup> Sedangkan penelitian di Singapura didapatkan hasil dari 20 kasus, rata-rata penderita berumur 40-70 tahun dan ekstremitas bawah merupakan lokasi di mana PG paling sering terjadi.<sup>13</sup> Belum terdapat laporan prevalensi ataupun insidensi tentang PG di Indonesia.

Dalam mendiagnosis PG diperlukan pemeriksaan fisik dan penunjang yang tepat agar dapat menghindari kesalahan diagnosis. Pemeriksaan awal dilakukan dengan mengetahui riwayat bentuk lesi awal muncul berupa papul atau vesikel, perkembangan yang cepat, sensasi nyeri, serta kemungkinan gangguan sistemik yang mendasarinya.<sup>9</sup> Pada pemeriksaan fisik dilakukan pemeriksaan untuk melihat karakteristik dari tipe PG kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan biopsi kulit untuk melihat histopatologinya.<sup>10</sup>

Gambaran histopatologi PG diambil dari hasil biopsi pada lesi aktif yang tidak diobati. Gambaran menunjukkan infiltrat neutrofilik pada bagian dermis, sering membentuk mikroabses, dan kadang-kadang meluas ke subkutis. Terkadang ditemukan juga gambaran vaskulitis, yang walaupun bukan merupakan tanda utama, tapi bisa saja muncul bersamaan dengan leukositoklasia.<sup>11</sup> Pada PG tipe klasik ditemukan adanya ulserasi epidermis dan dermis, infiltrat neutrofilik, pustula neutrofilik, dan pembentukan abses.<sup>12</sup> Kasus PG jarang ditemui di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSDM sehingga sangat penting untuk mengetahui dan lebih memahami bagaimana menengakkan diagnosis PG, terutama melalui gambaran histopatologi.

## KASUS

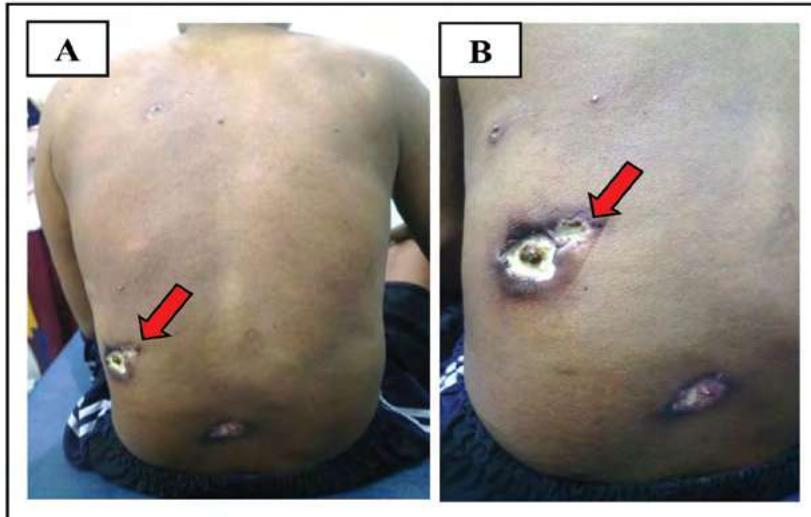
Seorang laki-laki berusia 54 tahun datang berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi (RSDM), Surakarta. Keluhan utama tampak keropeng di beberapa bagian tubuh yang terasa nyeri. Riwayat penyakit sejak 2 bulan sebelum periksa rumah sakit (SPRS) terdapat luka lepuh yang berisi nanah di punggung.

Awalnya pasien mengeluhkan muncul lepuh berisi nanah di punggung yang terasa nyeri sejak kurang lebih 2 bulan yang lalu. Keluhan lepuh dirasakan semakin banyak dan menyebar ke beberapa bagian tubuh kemudian pecah dan terbentuk luka. Pasien sempat berobat ke puskesmas terdekat dan diberikan obat minum dan obat topikal, tetapi pasien lupa nama obatnya, dan keluhan luka belum mengalami perbaikan. Pada 3 minggu SPRS keluhan luka semakin meluas sehingga pasien memutuskan untuk berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin di RSUD Wonogiri. Pasien mendapatkan obat berupa tablet *amoxycillin* 500 mg 3x1 dan *mupirocin* salep yang dioleskan 2 kali sehari, kemudian luka mulai sedikit mengering dan menjadi keropeng. Satu minggu SPRS sebagian luka menjadi keropeng yang semakin membesar dan terasa nyeri sehingga pasien dirujuk untuk berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin di RSUD Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta.

Dari hasil anamnesis riwayat penyakit terdahulu, pasien tidak memiliki keluhan serupa, tidak ada riwayat alergi obat dan makanan, atopi, hipertensi, dan diabetes melitus. Dari riwayat sosial, pasien merupakan seorang pekerja buruh. Tidak ada anggota keluarga pasien yang mengalami sakit serupa sebelumnya.

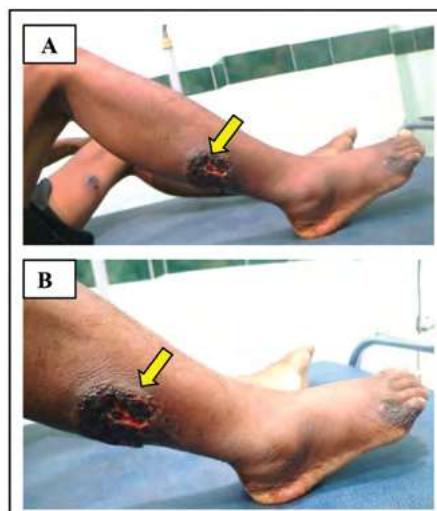
Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan status dermatologi pada regio fasialis tampak plak eritema dengan permukaan tertutup krusta kekuningan yang di dalamnya terdapat pus, kemudian pada regio trunkus posterior *et* ekstremitas superior *et* inferior tampak ulkus multipel yang sebagian tertutup krusta dan sebagian terdapat slough, darah, dan pus. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan kimia darah, didapatkan leukositosis dan peningkatan fungsi hati, kemudian pada pemeriksaan Gram didapatkan temuan bakteri Gram positif. Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan pemeriksaan Gram, pasien didiagnosis banding dengan *pyoderma gangrenosum*, *ecthyma gangrenosum*, dan sporotrikosis. Untuk mendukung penegakan diagnosis dilakukan pemeriksaan histopatologi pada kasus ini. Jaringan kulit diambil dengan biopsi kulit teknik plong, menggunakan alat nomor 5.0; dan jaringan diambil secara tegak lurus hingga

kedalaman subkutis pada luka di punggung dan kaki sebelah kanan, kemudian masing-masing jaringan direndam dalam larutan *buffer* formalin 10%. Pada sediaan makroskopis jaringan kulit yang berasal dari punggung dengan ukuran 0,8 cm dan daerah kaki kanan dengan ukuran 0,5 cm tampak berwarna kecoklatan dan semua jaringan dicetak dan dibelah.

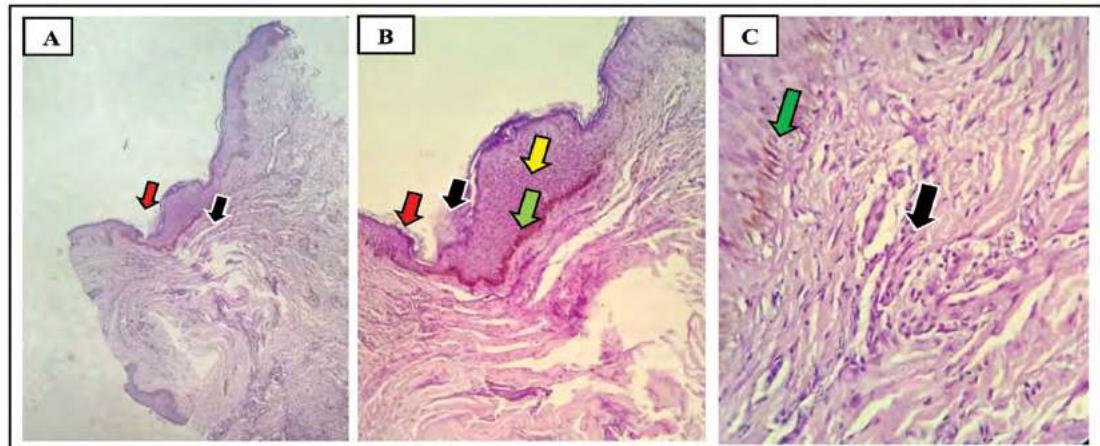


Gambar 1. (A dan B) Regio trunkus anterior tampak ulkus multipel dengan tepi sedikit menggaung disertai slough (panah merah)

Pada sediaan mikroskopis pertama yang diambil dari jaringan kulit di punggung dan diwarnai dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (**Gambar 3**) pada epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave* yang disertai jaringan nekrotik, akantosis, serta hipermelanosis sel basal. Pada dermis didapatkan infiltrasi sel limfosit dan neutrofil disertai sedikit penampakan gambaran leukositoklastik. Pada sediaan mikroskopis kedua yang diambil dari jaringan kulit di kaki kanan (**Gambar 4**). Gambaran pada epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave*, akantosis, dan spongiosis. Pada dermis didapatkan infiltrat limfosit dan neutrofil yang disertai ekstravasasi eritrosit serta terdapat infiltrat perivaskular. Pada pemeriksaan *periodic acid-Schiff* (PAS) tidak didapatkan *asteroid body*, sehingga dapat menyingkirkan keterlibatan infeksi jamur. Kesimpulan hasil biopsi kulit punggung dan kaki kanan secara histopatologi mendukung diagnosis *pyoderma gangrenosum*.

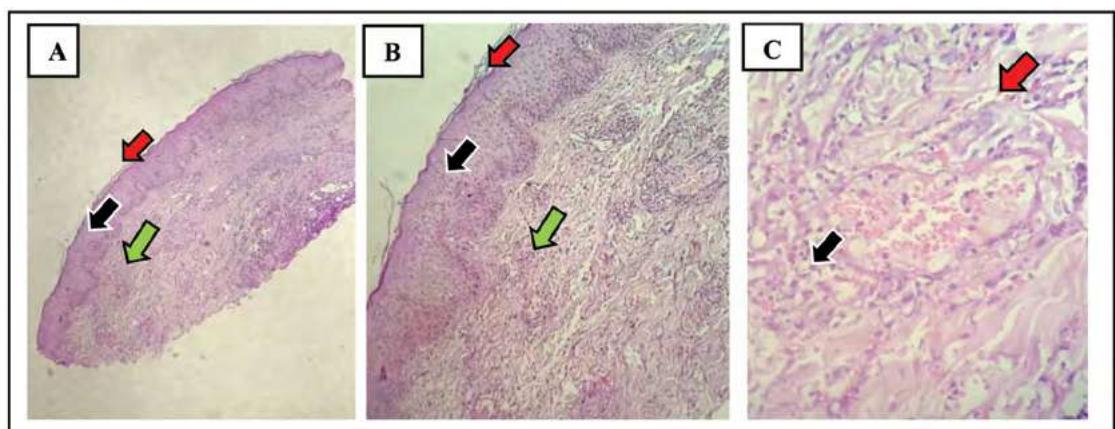


Gambar 2. (A dan B) Regio ekstremitas inferior tampak ulkus soliter dengan tepi menggaung dan di tengahnya tertutup jaringan nekrotik dengan dasar jaringan granulasi dan darah (panah kuning)



**Gambar 3.** (A) Pada epidermis tampak akantosis disertai dengan ulserasi (panah merah) (H&E, 4x). (B) Pada epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave* (panah merah), jaringan nekrotik (panah hitam), akantosis (panah kuning), dan hipermelanosis sel basal (panah hijau), sedangkan pada dermis tampak sedikit infiltrat sel radang (H&E, 10x). (C) Pada epidermis didapatkan hipermelanosis sel basal (panah hijau). Pada dermis didapatkan infiltrasi sel limfosit dan neutrofil serta sedikit penampakan gambaran leukositoklastik (panah hitam) (H&E, 40x).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, pemeriksaan Gram, dan analisis histopatologi, pasien kami diagnosis dengan *pyoderma gangrenosum* disertai infeksi sekunder.



**Gambar 4.** (A) Pada epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave* (panah merah), akantosis, dan spongiosis (panah hitam). Pada dermis tampak infiltrat sel radang (H&E, 10x). (B) Pada dermis tampak infiltrat limfosit dan neutrofil disertai dengan ekstravasasi eritrosit, tampak infiltrat perivaskular (H&E, 40x).

## PEMBAHASAN

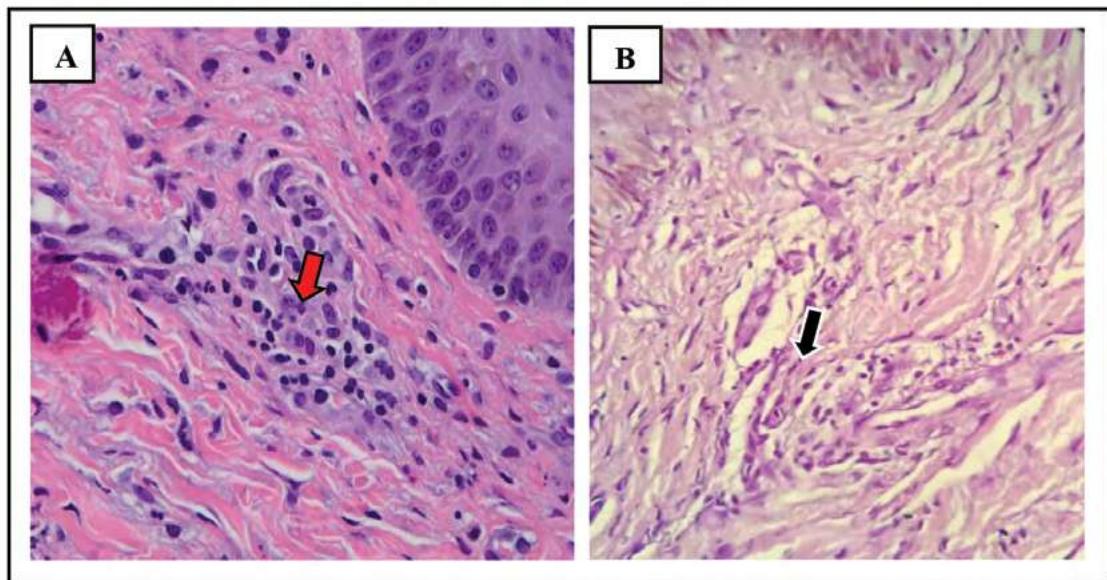
*Pyoderma gangrenosum* (PG) merupakan penyakit inflamasi non-infeksi yang reaktif dan termasuk dalam golongan dermatosis neutrofilik.<sup>12</sup> Penyakit ini sering terjadi antara usia 20-50 tahun.<sup>14</sup> Manifestasi klinis yang klasik berupa papul, vesikel, atau pustul yang cepat berkembang menjadi ulkus yang membesar dan terasa nyeri, umumnya paling sering ditemukan pada daerah ekstremitas bawah, walaupun lesi dapat ditemukan juga pada daerah kepala/leher, ekstremitas atas, abdomen, dan genital.<sup>9</sup> Pada kasus ini, pasien berumur 54 tahun mengeluhkan tampak keropeng di punggung dan kaki yang terasa nyeri.

Terdapat beberapa manifestasi klinis PG dengan varian yang berbeda yaitu tipe klasik, bulosa, vegetatif, pustular, dan peristomal. *Pyoderma gangrenosum* (PG) tipe klasik atau dikenal juga sebagai tipe ulseratif memiliki karakteristik berupa lesi papul atau pustul yang berubah menjadi keropeng atau plak nekrotik dengan tepi menggaung disertai rasa nyeri. Tipe bulosa ditandai dengan lesi berupa vesikel atau bula

yang berisi cairan dan lebih sering muncul pada daerah wajah dan lengan.<sup>1</sup> Tipe vegetatif bersifat tidak agresif dengan penampakan lesi verukosa yang superfisial dan nonpurulen.<sup>15</sup> Tipe pustular memiliki lesi yang sangat superfisial berupa pustul diskret di sekitar kulit normal dan paling sering berhubungan dengan penyakit penyerang seperti *inflammatory bowel disease* (IBD). Tipe peristomal relatif sering terjadi pada luka bekas operasi *ileostomy* atau *colostomy* yang sering disebabkan oleh penyakit radang usus.<sup>16</sup> Pasien pada kasus ini didiagnosis dengan PG tipe klasik berdasarkan sifat lesinya.

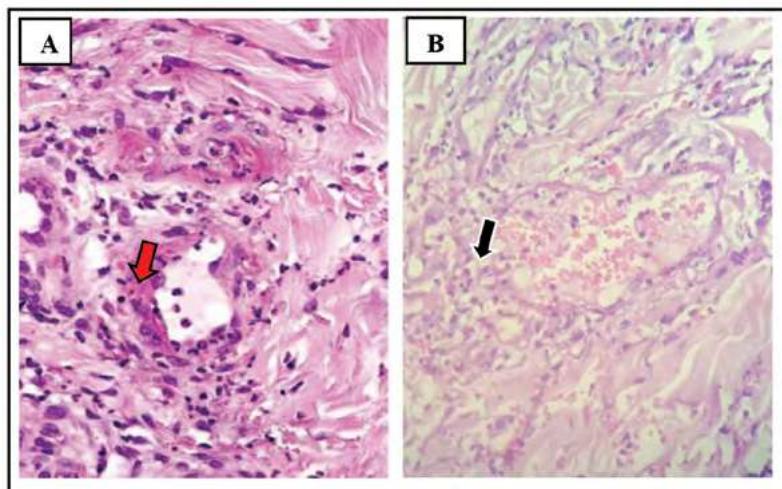
*Pyoderma gangrenosum* (PG) tidak memiliki pemeriksaan spesifik yang menunjang dalam menegakkan diagnosis.<sup>9</sup> Diagnosis PG dapat ditegakkan berdasarkan kriteria mayor dan minor, di mana pasien dapat didiagnosis PG apabila terdapat 2 kriteria mayor dan 2 kriteria minor. Kriteria mayor adalah terdapat ulkus kutaneus nekrotik dengan bentuk *irregular* yang terasa nyeri serta progresif, dan tidak disebabkan oleh penyebab ulkus pada umumnya. Pada kriteria minor terdapat riwayat tes *pathergy* positif, gambaran klinis jaringan parut kribiformis, penyakit sistemik yang berhubungan dengan PG, ditemukan gambaran histopatologi yang khas (infiltrat neutrofil steril di dermis, infiltrat campuran dengan neutrofil yang dominan), serta merespons terhadap pemberian *corticosteroid* sistemik.<sup>10,11</sup> Pada pasien didapatkan 2 kriteria mayor dan pada kriteria minor ditemukan gambaran histopatologi yang khas berupa infiltrat campuran antara limfosit dan neutrofil serta pasien masih menjalani terapi *corticosteroid* sistemik dan keluhannya mulai mengalami perbaikan.

Pemeriksaan penunjang berupa gambaran histopatologi, meskipun tidak dianggap spesifik, namun sangat diperlukan untuk mengonfirmasi adanya peradangan neutrofilik dan untuk menyingkirkan penyebab ulserasi serta diagnosis banding lainnya (vaskulitis atau malignansi).<sup>17,18</sup>



**Gambar 5.** (A) *Pyoderma gangrenosum*. Pada dermis tampak gambaran vaskulitis leukositoklastik (B) *Pyoderma gangrenosum*. Tampak sedikit gambaran vaskulitis leukositoklastik pada area dermis (H&E, 40x). **Dikutip dari:** Burg, G. Dermis: infiltrates: nongranulomatous dalam *Atlas of Dermatopathology*, John Wiley; 2015: 167.

Gambaran histopatologi primer tampaknya pustul neutrofilik kemudian berlanjut dengan progresi kerusakan jaringan yang cepat sehingga membentuk ulserasi. Pada ulserasi akan tampak infiltrat sel inflamasi perivaskular akut dan kronis, bisa disertai adanya infeksi sekunder akibat ulserasi. Tahap berikutnya ulserasi akan membentuk nekrosis serta tampak gambaran infiltrat limfositik yang padat dan melibatkan pembuluh darah.<sup>19</sup> Pada pasien ini, gambaran histopatologi tampak ulserasi pada epidermis serta sedikit gambaran vaskulitis leukositoklastik pada area dermis yang diambil dari biopsi kulit di punggung dan pada pengambilan biopsi kulit kedua di area kaki kanan tampak gambaran infiltrat limfosit serta sedikit neutrofil pada perivaskular disertai ekstravasasi eritrosit, yang mendukung diagnosis *pyoderma gangrenosum* dengan infeksi sekunder.

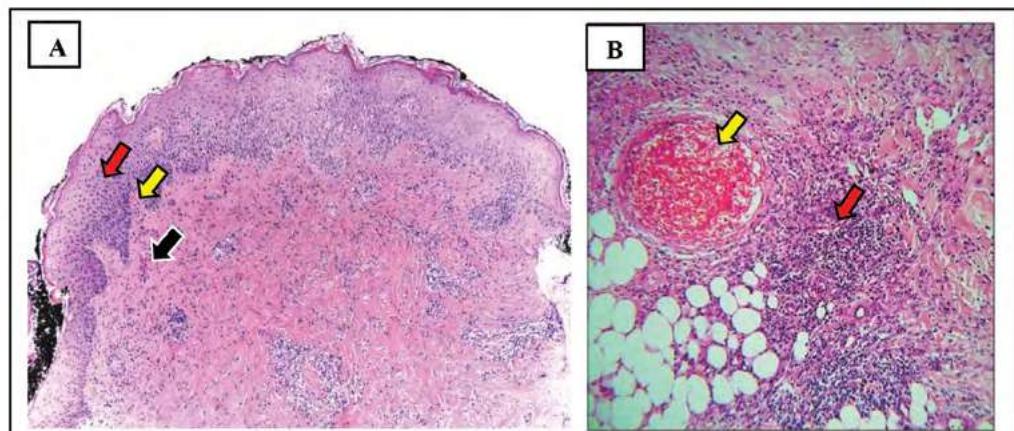


**Gambar 6.** (A) Pyoderma gangrenosum. Pada dermis tampak gambaran infiltrat sel inflamasi perivaskular disertai dengan ekstravasasi eritrosit

(B) Pyoderma gangrenosum. Tampak infiltrat limfosit dan sedikit neutrofil pada perivaskular disertai ekstravasasi eritrosit (H&E, 40x).

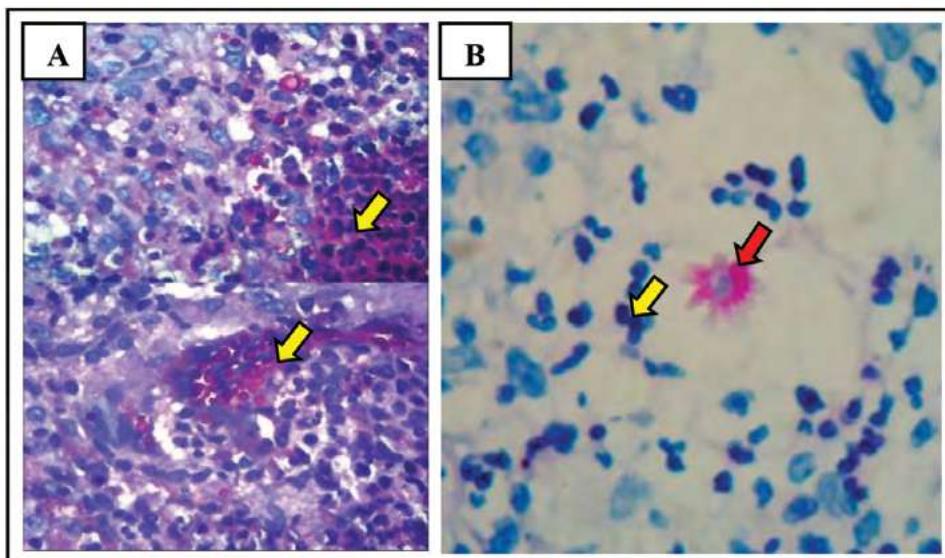
Dikutip dari : Burg, G. Dermis: infiltrates: non granulomatous dalam *Atlas of dermatopathology*, John Wiley; 2015 : 167.

Diagnosis banding PG adalah *echthyma gangrenosum* dan sporotrikosis. *Ecthyma gangrenosum* merupakan lesi kulit klasik yang berhubungan dengan infeksi *Pseudomonas* dengan karakteristik lesi berupa papulovesikel yang berkembang menjadi nekrotik (*black eschar*) di tengah lesi dengan eritema di sekitarnya. Gambaran histopatologi dari *echthyma gangrenosum* berupa epidermal spongiosis yang disertai ekstravasasi eritrosit pada superfisial dermis, terdapat trombosis vaskular pada dermis, dan sering disertai adanya kumpulan bakteri di dinding vaskular.<sup>21</sup> Sporotrikosis merupakan mikosis granulomatosa kronis yang bersifat *acquired* dengan inokulasi traumatis, ditandai oleh lesi nodular, dan disebabkan oleh jamur dimorfik *Sporothrix schenckii*. Karakteristik histopatologis pada sporotrikosis berupa ulserasi sentral epidermis, hiperkeratosis, akantosis, hiperplasia epidemis, pada dermis terdapat abses neutrofil dan infiltrat padat (limfosit, sel plasma, histiosit, dan eosinofil). Pada gambaran *periodic acid-Schiff* (PAS) tampak gambaran *asteroid bodies*.<sup>22</sup> Hasil pemeriksaan H&E pada pasien ini tidak menunjukkan adanya gambaran trombosis vaskular. Selain itu, kumpulan bakteri pada dinding vaskular dan pada pemeriksaan PAS menunjukkan hasil negatif, yang artinya tidak ditemukan gambaran *asteroid bodies* sehingga dapat menyingkirkan diagnosis banding *echthyma gangrenosum* dan sporotrikosis.



**Gambar 7.** Histopatologi ektima gangrenosum. (A) Lapisan epidermis tampak spongiosis dan akantosis (panah merah) sedangkan pada dermis terdapat ekstravasasi eritrosit pada superfisial dermis (panah kuning), trombosis vaskular pada dermis dan sering disertai adanya kumpulan bakteri di dinding vaskular (panah hitam) (HE100x) (B) Lapisan dermis tampak infiltrat sel radang (panah merah) yang disertai nekrotikan vaskulitis dan trombus vaskular (panah kuning) (HE400x)<sup>24</sup>

Sejauh ini, tidak terdapat terapi yang spesifik untuk kasus *pyoderma gangrenosum*, sehingga tata laksana yang dilakukan bersifat empiris. Tujuan dari terapi adalah mengurangi peradangan dan rasa sakit pada lesi serta untuk proses penyembuhan luka. Terapi sistemik yang merupakan lini pertama pada kasus PG adalah *corticosteroid* dan/atau *cyclosporine*. *Corticosteroid* dosis tinggi (1-2 mg/kg/hari) sangat diperlukan pada kasus yang memiliki progresivitas yang masif.<sup>17</sup> Perawatan secara topikal juga memegang peranan penting untuk menjaga luka tetap bersih serta mencegah terjadinya infeksi sekunder. Antimikroba topikal seperti salep *mupirocin* efektif terhadap bakteri Gram positif, sedangkan *silver sulfadiazine* umumnya digunakan untuk bakteri Gram negatif.<sup>1</sup> Pada pasien dalam kasus ini, diberikan terapi menggunakan *methylprednisolone* 64 mg/24 jam secara oral serta tindakan kompres yang diikuti dengan pengaplikasian obat topikal salep *mupirocin* setiap 2 kali sehari pada area lesi.



**Gambar 8.** Histopatologi sporotrikosis. (A) Lapisan dermis tampak granuloma dengan pusat supuratif yang mengandung infiltrat limfosit, histiosit, sel plasma dan sel langhans (panah kuning) (HE400x) (B) Pada gambaran Periodic Acid Schiff (PAS) terdapat tanda khas berupa badan asteroid

#### RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus *pyoderma gangrenosum* pada seorang pasien laki-laki berusia 54 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan Gram, dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan dermatologi pada regio trunkus posterior et ekstremitas inferior tampak ulkus multipel yang sebagian tertutup krusta dan sebagian terdapat *slough*, darah, dan pus. Hasil pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan H&E, ditemukan epidermis tampak ortokeratosis tipe *basket-weave* disertai jaringan nekrotik, akantosis, serta hipermelanosis sel basal. Pada dermis didapatkan infiltrasi sel limfosit dan neutrofil disertai sedikit penampakan leukositoklastik yang mendukung diagnosis *pyoderma gangrenosum*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Exp Rev of Clin Immunol.* 2018;14(3):225-33.
2. Dessinioti C, Katsambas AD. Pyoderma gangrenosum. In: Dessinioti C, Katsambas AD, editor. European handbook of dermatological treatment. 3<sup>rd</sup> Edition. Eropa: Springer. 2015;3:827-33.
3. Braswell SE, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an update review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):691-8.
4. Ruoco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Euro Acad Dermatol.* 2009;23(9):1008-17.
5. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Pyoderma gangrenosum:nA critical appraisal. *Adv Skin Wound Care.* 2017;30(12):534-42.
6. Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, Mokni M, Dhaoui MR, Dess N, et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol.* 2002;41(2):65-8.
7. Cabalag MS, Wasiak PJ, Lim SW, Raiola FB. Inpatient management of pyoderma gangrenosum: treatment, outcome and clinical implications. *Ann Plast Surg.* 2015;74(3):354-60.
8. Shrestha S, Aryal A. Pyoderma gangrenosum with positive antinuclear antibody, in the absence of systemic association. *Nep J Dermatol Venereol Lepro.* 2018;16(1):66-9.
9. Fayyaz B. Pyoderma gangrenosum in primary care setting: the challenges involved. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(2):57-9.
10. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790-800.
11. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Goncalo N. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8(1):285-93.
12. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma ganrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med.* 2019;19(3):224-8.
13. Gan W, Lee HY, Craig F. Pyoderma gangrenosum in asian population: a retrospective case series of clinical features and diagnostic challenges. *Int J Dermatol.* 2014;19(4):157-70.
14. Vallini V, Andreini R, Bonadio A. Pyoderma gangrenosum: a current problem as much as an unknown one. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017;16(3):191-201.
15. Konopka CL, Padilla GA, Ortiz MP, Beck AK, Bittencourt MR, Dalcin DC. Pyoderma gangrenosum: a review article. *J Vasc Bras.* 2013;12(1):25-33.
16. Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, Braswell SF, Ortega-Loayza AG, Shirkai K. Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1195-204.
17. Teagle A, Hargett R. Management of pyoderma gangrenosum. *J R Soc Med.* 2014;107(6):228-36.
18. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses part II: pyoderma gangrenosum and other bowel and arthritis associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(6):1009-22.
19. Ormerod AD, Hampton PJ. Neutrophilic dermatoses. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's textbook of dermatology:* John Wiley & Sons; 2016. p. 49.1-18.
20. Bonamigo RR, Razera F. Neutrophilic dermatoses: part I. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):11-25.
21. Weiel JJ, Zhang CZ, Smith JA, Wang W, Dupont J, Lian F. Clinicopathologic aspects of ecthyma gangrenosum in pediatric patients: a case series and review of the literature. *J Clin Anat Pathol.* 2013;101(1):1-5.
22. Arenas R, Sanchez-Cardenas CD, Hobak LR, Ruiz Arriaga LF, Vega Memije ME. Sporotrichosis: from KOH to molecular biology. *J Fungi.* 2018;62(4):1-10.
23. Powell FC, Daniel Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(3):395-409.
24. Shetty SM, Naveen KN, Athanikar SB, Pathan ZA. Ecthyma gangrenosum due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* without bacteremia. *Clin Dermatol Rev.* 2018;2(1):31-3.

# Learning Medicinus

Continuing Medical Education (CME)



Saat ini, program pembelajaran CME Medicinus diarahkan seluruhnya secara *online*, dengan tampilan terbaru yang bertajuk **Learning Medicinus**. Pada aplikasi tersebut, para dokter akan melewati beberapa tahapan, yakni pelajari materi (artikel CME), mengikuti kuis (pertanyaan yang berkaitan dengan materi CME) dan mengunduh sertifikat (apabila dokter sudah selesai mengerjakan kuis dengan capaian nilai lebih dari atau sama dengan 60). Bagi dokter yang baru bergabung, bisa melakukan registrasi terlebih dahulu dengan cara klik kotak menu "**Daftar**", lalu mengisi beberapa pertanyaan terkait dengan data diri dan keprofesiannya sebagai Dokter.

Dengan tampilan baru ini, diharapkan akan memudahkan para user (Dokter) agar bisa mengikuti seluruh rangkaian program pembelajaran CME Medicinus, kapan saja dan di mana saja.

Untuk mengikuti program pembelajaran CME lebih lanjut, Anda bisa langsung mengaksesnya dengan men-scan QR Code atau melalui *link* yang tertera di samping ini:



[www.learning.medicinus.co](http://www.learning.medicinus.co)

# Kasus Morfea Tipe Linier (*En Coup de Sabre*) pada Wanita Berusia 20 Tahun

Achmad Satya Negara, Arie Kusumawardhani

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

## Abstrak

**Latar belakang:** Morfea merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan sklerosis pada kulit yang termasuk dalam kelompok penyakit sklerotik idiopatik. Wujud kelainan kulit pada *frontoparietal linear morphea* berupa plak linier atrofi unilateral pada dahi yang dapat meluas hingga alis, hidung, bibir, dan kulit kepala hingga menyebabkan terjadinya alopecia sikatrik. Tujuan laporan kasus ini adalah memberi gambaran tentang penegakan diagnosis *frontoparietal linear morphea*. **Kasus:** Seorang perempuan berusia 20 tahun datang dengan keluhan bercak berwarna coklat kehitaman di dahi. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan pada lapisan epidermis tampak gambaran hiperkeratosis tipe *basket-weave* dan pendataran *rete ridge* serta sel-sel berpigmen di sel basal *dermal-epidermal junction*. Dari hasil pemeriksaan fisik dan histopatologi, pasien didiagnosis dengan *frontoparietal linear morphea*. Pasien diberikan terapi *corticosteroid* topikal dan sistemik. **Diskusi:** Morfea merupakan penyakit fibrosis langka pada kulit dan jaringan di bawahnya, di mana dapat terjadi penebalan difus, indurasi, dan atrofi. Pemeriksaan biopsi histopatologi dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding. Biopsi histopatologi penyakit morfea fase awal dapat menunjukkan adanya inflamasi, dermis terlihat padat dengan serabut kolagen yang menebal disertai sebuah sel radang, terutama limfosit perivaskular di antara serabut kolagen, pendataran *rete ridges* epidermis, dan atrofi. Terapi topikal dengan *corticosteroid* sebagai antiinflamasi dapat diberikan pada lesi aktif morfea liner tahap awal.

**Kata kunci:** morfea, idiopatik, *frontoparietal linear morphea*

## Abstract

**Background:** Morphea is a chronic inflammatory disease characterized by sclerosis of the skin which belongs to the group of idiopathic sclerotic diseases. Frontoparietal linear morphea is a unilateral atrophy linear plaque on the forehead that can extend to the eyebrows, nose, lips, and scalps, causing alopecia. The aim of this case report is to establish the diagnosis of frontoparietal linear morphea. **Case:** A 20-year-old woman presented with a dark brown spot on her forehead. Histopathological examination showed a basket-weave hyperkeratosis and flattening of the rete ridges of epidermal layer, and pigmented cells in the basal cells of the dermal-epidermal junction. Based on the results of physical examination and histopathology, patient was diagnosed with linear morphea en coup de sabre. Patient was treated with topical and systemic corticosteroid. **Discussion:** Morphea is a rare fibrotic disease of the skin and underlying tissue, characterized with diffuse thickening, induration, or atrophy. Histopathological biopsy examination can be used to confirm the diagnosis and rule out differential diagnosis. Histopathological biopsy of early-phase morphea can show inflammation, the dermis looks dense with thickened collagen fibers accompanied by inflammatory cells, especially perivascular lymphocytes between collagen fibers, flattening of the epidermal rete ridges, and atrophy. Topical therapy with corticosteroid as anti-inflammatory drug can be used in active lesions of early-stage linear morphea.

**Keywords:** *morphea, idiopathic, frontoparietal linear morphea*

## Pendahuluan

Morfea atau skleroderma lokalisa merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan sklerosis pada kulit dan termasuk dalam kelompok penyakit kulit sklerotik idiopatik.<sup>1,2</sup> Etiologi morfea sebagian besar adalah idiopatik, namun dapat juga disebabkan oleh trauma,

radiasi, infeksi virus seperti *varicella zoster virus* dan bakteri *Borrelia burgdorferi* yang merupakan penyebab penyakit Lyme.<sup>3,4</sup> Prevalensi morfea di seluruh dunia berkisar antara 0,34-2,7 kasus per 100.000 populasi per tahun.<sup>5</sup> Penyakit morfea dapat ditemukan pada seluruh kelompok usia, namun puncak insidensi ditemukan pada kelompok usia 20-40 tahun.<sup>4</sup> Morfea lebih sering menyerang perempuan ras Kaukasia dengan rasio perbandingan perempuan dan laki-laki sebesar 2-4:1.<sup>6</sup>

Morfea dibedakan menjadi beberapa kelompok yaitu morfea generalisata, morfea linier, morfea sirkumskripta, serta variasi jarang lainnya seperti tipe profunda, gutata, dan nodular.<sup>7</sup> Morfea linier merupakan tipe morfea yang sering ditemukan pada anak-anak dan remaja, sementara sebagian besar morfea pada dewasa bertipe sirkumskripta dan generalisata.<sup>1</sup> Predileksi morfea linier yaitu regio frontalis (*frontoparietal linear morphea*) dan trunkus.<sup>8</sup> Wujud kelainan kulit morfea linier (*frontoparietal linear morphea*) berupa plak linier atrofi unilateral pada dahi yang dapat meluas hingga alis, hidung, bibir, kulit kepala, serta jaringan otot, lemak, dan tulang di bawahnya, hingga menyebabkan terjadinya alopesia sikatik, atrofi, kontraktur, dan ankilosis.<sup>1,5,6,7</sup>

Diagnosis morfea ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan laboratorium, dermoskopi, dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan laboratorium dapat membantu menegakkan diagnosis serta melakukan *follow-up* pada pasien morfea.<sup>2,8</sup> Pemeriksaan *antinuclear antibody* (ANA) dapat menunjukkan peningkatan titer pada 40-80% pasien.<sup>7</sup> Pemeriksaan *antihistone antibodies* (AHA) menunjukkan peningkatan titer 32-39% pada morfea tipe linier.<sup>2</sup> Pemeriksaan dermoskopi dapat membantu menegakkan diagnosis morfea pada pasien berkulit gelap, di mana batas plak morfea kurang begitu jelas pada pemeriksaan klinis biasa.<sup>9,10</sup> Pemeriksaan histopatologi morfea menunjukkan gambaran yang beragam tergantung pada fase penyakit.<sup>2,8</sup>

Pemilihan terapi morfea tergantung lokasi, kedalaman, serta perluasan penyakit. Terapi morfea harus diberikan sejak awal sebelum munculnya komplikasi dan dilanjutkan sampai dengan aktivitas penyakit menghilang.<sup>8</sup> *Corticosteroid* topikal poten merupakan terapi yang sering digunakan untuk morfea.<sup>2</sup> Alternatif terapi morfea lainnya dapat menggunakan *methotrexate*, *mycophenolate mofetil*, dan fototerapi apabila pemberian *corticosteroid* tidak menunjukkan adanya perubahan. Tingkat kekambuhan morfea berkisar antara 28-44% dalam waktu 16-20 bulan setelah penghentian terapi.<sup>6</sup> Komplikasi morfea paling sering meliputi mialgia, arthralgia, dan nyeri otot. Komplikasi neurologi pada morfea linier en coup de sabre (ECDS) dapat berupa kejang, nyeri kepala, neuropati perifer, malformasi vaskular, dan vaskulitis sistem saraf pusat.<sup>11</sup> Berdasarkan uraian tersebut tujuan pelaporan kasus ini adalah untuk memahami dan menegakkan diagnosis morfea sehingga dapat tercapai tata laksana kasus yang tepat.

## Kasus

Pasien I, seorang pelajar berusia 20 tahun yang berdomisili di Premulung, datang ke bagian poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dengan keluhan muncul bercak berwarna coklat kehitaman pada dahi. Berdasarkan hasil autoanamnesis, pasien mengeluh muncul bintik coklat kehitaman pada dahi sejak 10 bulan yang lalu. Bercak tersebut lama kelamaan semakin banyak, melebar, lalu menyatu membentuk garis linier dari kulit kepala sampai ke arah pangkal hidung. Keluhan pasien tersebut tidak disertai dengan rasa gatal, nyeri kepala, maupun pandangan kabur. Delapan bulan kemudian pasien merasa timbul skar di area dahi dan mulai ada kerontokan rambut, pasien memeriksakan diri ke dokter spesialis kulit dan telah diberikan krim racikan, namun belum ada perbaikan. Pasien merasa skar bertambah lebar dan tidak membaik, oleh karena itu pasien berobat ke poliklinik kulit dan kelamin RSDM Surakarta untuk pemeriksaan lebih lanjut.

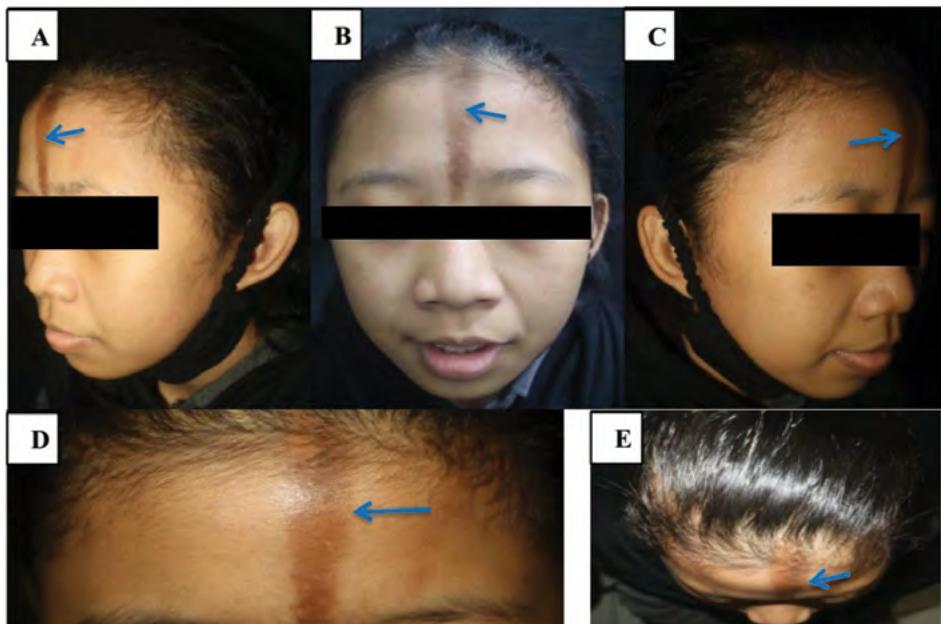
Hasil anamnesis riwayat penyakit terdahulu, pasien tidak pernah mengalami sakit serupa sebelumnya, tidak memiliki riwayat alergi, kejang, maupun penurunan visus. Riwayat anggota keluarga yang mengalami sakit kulit serupa disangkal. Riwayat mendapatkan trauma, infeksi cacar air, atau campak juga disangkal.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien kesadaran *compos mentis* dengan berat badan 45 kg, tinggi badan 153 cm, dan status gizi cukup. Tanda vital pasien dalam batas normal. Status dermatologi pada regio frontalis tampak *patch* hiperpigmentasi dengan batas tegas disertai skar atrofi pada daerah kulit kepala (**Gambar 1**). Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik, diagnosis banding pada pasien ini adalah morfea tipe *frontoparietal linear morphea*, lentigo simpleks, dan liken sklerosus.

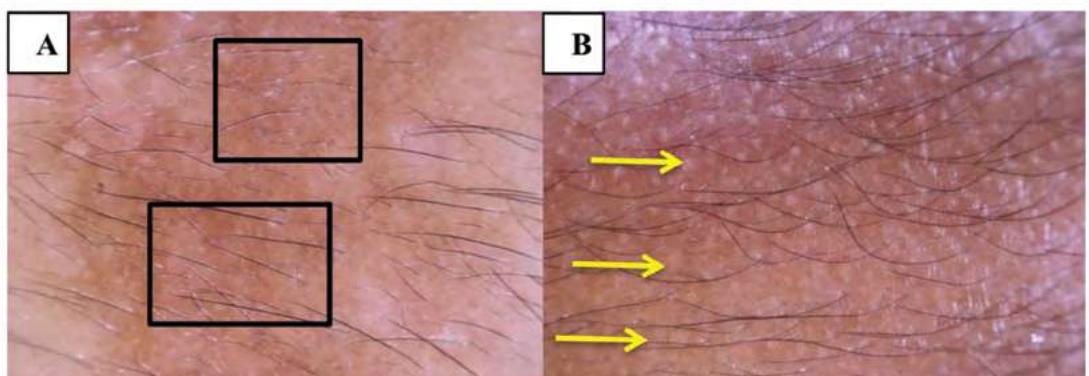
Diagnosis morfea tipe *frontoparietal linear morphea* ditegakkan dari wujud kelainan kulit di mana pemeriksaan penunjang digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding. Hasil pemeriksaan dermoskopi pada area lesi di dahi didapatkan ‘*pigmented network*’ dan terdapat titik berwarna biru keabuan yang tersebar di sepanjang lesi (**Gambar 2**). Pemeriksaan biopsi histopatologi dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis apabila gejala klinisnya kurang khas. Sediaan mikroskopis diambil dari jaringan kulit dahi yang diwarnai dengan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). Gambaran histopatologi menunjukkan pada lapisan epidermis tampak gambaran hiperkeratosis tipe *basket-*

weave dan pendataran *rete ridge*, serta sel-sel berpigmen di sel basal *dermal-epidermal junction*. Pada lapisan dermis tampak adanya fibrosis (**Gambar 3**). Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, serta pemeriksaan histopatologi, diagnosis kerja yang ditegakkan adalah morfea tipe *frontoparietal linear morphea*.

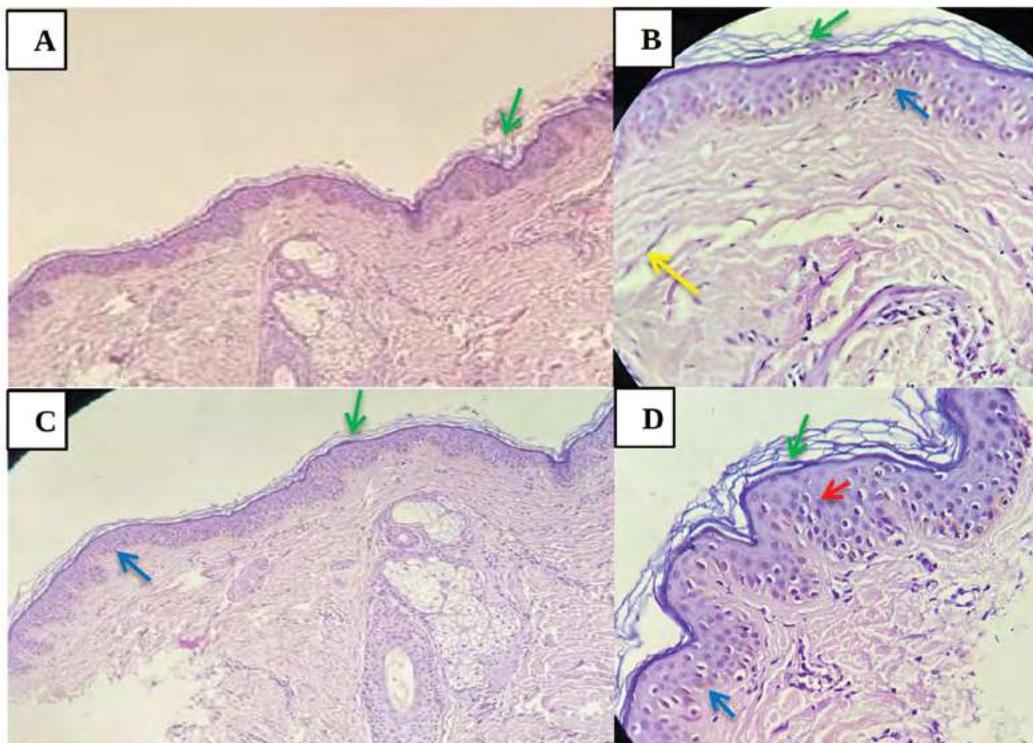
Pasien diterapi menggunakan *methylprednisolone* 16 mg secara oral sekali sehari, Asthin Force® per oral sekali sehari, dan krim *mometasone furoate* 0,1 % dua kali sehari selama 3 bulan. Kelainan kulit penderita secara perlahan mulai berkurang hiperpigmentasinya serta tidak ditemukan lesi baru (**Gambar 4**). Pasien menunjukkan adanya perbaikan pada bulan pertama pengobatan dan dilanjutkan hingga 3 bulan.



**Gambar 1. Status lokalis (A-E)** Regio frontalis tampak patch hiperpigmentasi dengan batas tegas disertai skar atrofi pada daerah kulit kepala (panah biru).



**Gambar 2. Dermoskopi pasien.** Pemeriksaan dermoskopi menunjukkan (A) jaringan pigmen berwarna coklat atau coklat kehitaman dengan pola ‘*pigmented network*’ (kotak hitam), dan (B) terdapat titik berwarna keabuan yang tersebar di sepanjang lesi (panah kuning).



**Gambar 3.** Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxylin & eosin (HE). (A) Pada epidermis tampak ortokeratosis tipe basket-weave (panah hijau) (HE, 10x), (B) Tampak ortokeratosis (panah hijau) dan degenerasi vakuolar sel basal disertai dropping melanin (panah biru) (HE, 40x), (C dan D) Tampak ortokeratosis (panah hijau), degenerasi vakuolar sel basal disertai dropping melanin (panah biru), penebalan epidermis (panah merah), dan fibrosis kolagen (panah kuning) (HE, 100x).

#### Pembahasan

Morfea merupakan penyakit fibrosis langka pada kulit dan jaringan yang mendasarinya, ditandai dengan adanya penebalan difus, indurasi, dan atrofi.<sup>8-12</sup> Insidensi tahunan morfea di Inggris dan Irlandia pada tahun 2005-2007 sebesar 3,4 kasus per 1 juta populasi.<sup>13</sup> Morfea lebih sering ditemukan pada perempuan daripada laki-laki.<sup>2</sup> Zulian dkk. (2006) melaporkan bahwa pada Januari 2002 hingga Desember 2003 terdapat 750 kasus morfea, di mana 529 kasus (70,5%) terjadi pada perempuan.<sup>14</sup> Insidensi morfea linier tipe *frontoparietal linear morphea* di Semarang pada tahun 2010 didapatkan 1 kasus dari 10 kasus baru skleroderma lokalisa pada seorang wanita berusia 25 tahun. Morfea dapat terjadi pada semua usia, dengan puncak insidensi ditemukan pada usia 20-40 tahun dengan perbandingan antara wanita dan pria adalah 3:1.<sup>15</sup> Laporan kasus ini membahas insiden morfea pada perempuan berusia 20 tahun tanpa riwayat serupa sebelumnya maupun riwayat trauma pada daerah dahi.

Etiologi sebagian besar kasus morfea adalah idiopatik. Beberapa faktor pencetus morfea antara lain infeksi, autoimun, radiasi, trauma, dan genetik.<sup>4</sup> Infeksi bakteri seperti *Borrelia burgdorferi*, *cytomegalovirus*, dan *parvovirus B-19* dapat menyebabkan kerusakan vaskular akibat pelepasan berlebih dari cytokine profibrotik seperti *transforming growth factor (TGF)- $\beta$* , *platelet-derived growth factor (PDGF)- $\alpha$* , dan *PDGF- $\beta$*  yang akan merangsang fibroblas.<sup>15,16</sup> Morfea juga sering dikaitkan dengan penyakit *rheumatoid arthritis*, skleroderma, lupus eritematosus sistemik, dan tiroiditis. Riwayat penyakit rematik dan autoimun pada keluarga didapatkan pada 12,1-24,3% kasus morfea.<sup>13</sup> Radiasi juga dapat mencetuskan terjadinya morfea, diperkirakan radiasi mengaktifkan fibroblas atau menyebabkan respons isomorfik akibat

trauma pada jaringan.<sup>3</sup> Kerusakan jaringan yang berasal dari trauma dapat meningkatkan kerusakan yang berkaitan dengan *endogenous toll-like receptor ligand* sehingga mengaktifkan sinyal bawaan fibroblas yang akan meningkatkan respons fibrinogenik dan memulai fibrogenesis.<sup>17</sup> Zulian (2006) melaporkan adanya faktor mekanik lokal yang terjadi mendekati onset terjadinya morfea seperti trauma, gigitan serangga, dan pascavaksinasi pada 10% pasien morfea.<sup>14</sup> Penelitian Grabell dkk. (2014) melaporkan 52 orang (16%) dari 329 pasien morfea mengeluhkan adanya trauma kulit atau gesekan pada lesi kulit sebelum morfea terjadi.<sup>17</sup> Franco dkk. (2016) melaporkan kasus morfea linier tipe *frontoparietal linear morphea* pada laki-laki sejak berusia 8 tahun tanpa adanya kelainan neurologi maupun oftalmik, serta menyangkal adanya riwayat infeksi dan trauma.<sup>18</sup> Pasien pada kasus ini menyangkal adanya infeksi seperti cacar air, trauma, penyakit autoimun, paparan radiasi, dan riwayat keluarga sebelumnya. Pasien tidak pernah mengeluhkan adanya ruam kemerahan pada daerah wajah terutama pipi, keluhan kaku, dan nyeri pada persendian, kaku tubuh di pagi hari lebih dari 30 menit, sesak napas, dan penyakit jantung, sehingga tidak ada catatan yang mengarah pada diagnosis penyakit lupus eritematosus sistemik ataupun *rheumatoid arthritis*. Penyebab morfea pada pasien ini mengarah pada faktor idiopatik.

Etiopatogenesis morfea belum begitu diketahui secara pasti. Proses sklerosis kulit pada morfea terdiri atas tiga tahapan, yaitu lesi mikrovaskular primer, pengendalian fungsi fibroblas oleh sel T CD4+ yang melepaskan *interleukin* (IL-4) dan *transforming growth factor* β (TGF-β), serta pelepasan kolagen oleh fibroblas.<sup>2,8</sup> Infeksi, hipoksia, trauma, radiasi, *reactive oxygen species*, dan autoantibodi sel antiendotelial berperan pada pembentukan ulang (*remodeling*) jaringan. Tahapan *remodeling* tersebut antara lain: (1) aktivasi limfosit T, limfosit B, dan sel *mononuclear*; (2) sekresi mediator proinflamasi dan *growth factor*; dan (3) apoptosis sel endotel beserta fibroblas.<sup>19</sup> Faktor pemicu morfea mengaktifkan ekspresi *cytokine* IL-4; IL-5; dan TGF-β yang akan mengaktifkan fibroblas serta meningkatkan sintesis kolagen. Transformasi *cluster of differentiation* (CD) 34+ fibrosit menjadi CD34- miofibroblast yang diinduksi oleh TGF-β menyebabkan penebalan dan sklerosis pada jaringan pengikat.<sup>13,20</sup> Faktor genetik dan lingkungan diperkirakan dapat menyebabkan kerusakan sel endotel yang mengarah pada peningkatan regulasi molekul adhesi sel seperti *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1, *intercellular adhesion molecule* (ICAM), dan *e-selectin*, serta *chemokine* yang mengaktifkan sel *T-helper* (Th). Sel Th1, Th2; dan Th17 akan melepaskan IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, *tumor necrosis factor* (TNF)-α, *interferon* (IFN)-α; dan IFN-γ yang menyebabkan inflamasi serta aktivasi fibroblas dan miofibroblas, yang mengarah pada fibrosis.<sup>3</sup>

Pada kasus ini masih belum jelas patogenesisnya, secara idiopatik belum diketahui faktor mana yang berperan dalam terjadinya kasus morfea. Penyakit morfea dapat dibedakan menjadi morfea sirkumskripta, morfea linier, serta morfea generalisata yang terbagi lagi menjadi tipe plak koalesen, pansklerotik, dan campuran.<sup>1</sup> Jenis morfea yang paling banyak ditemukan pada masa anak-anak dan dewasa muda adalah morfea linier, yaitu sekitar 40-70% dari seluruh kasus.<sup>7</sup> Morfea linier yang menyerang wajah dan kulit kepala dapat dibedakan menjadi dua yaitu *frontoparietal linear morphea* dan sindroma Parry-Romberg. *Frontoparietal linear morphea* adalah variasi lokal dari skleroderma berupa indurasi linier pada dahi dan/atau kulit kepala unilateral pada garis paramedian. Sindroma Parry-Romberg atau atrofi hemifacial progresif merupakan bentuk morfea linier yang parah dan ditandai dengan hilangnya jaringan pada salah satu bagian wajah.<sup>7,13</sup> Morfea linier sering mengikuti garis Blaschko berupa alur atrofi linier yang tampak pada daerah frontoparietal dengan hiper- atau hipopigmentasi.<sup>5,17</sup>

Gejala morfea umumnya asimtotik, terkadang gatal, dan jarang terasa nyeri.<sup>3</sup> Lesi awal morfea berupa area kemerahan pada kulit yang kemudian menebal, mengalami dispigmentasi, dan atrofi. Tanda atrofi kulit pada morfea meliputi kulit menjadi lebih bersinar atau halus, vena yang terlihat, dan hilangnya folikel rambut.<sup>21</sup> Sklerosis progresif pada morfea dapat menyebabkan skar alopecia.<sup>22</sup> Lesi morfea linier dapat meluas hingga pipi, hidung, atau bibir atas berupa pigmentasi linier.<sup>5</sup> Morfea linier dapat melibatkan dermis, jaringan subkutaneus, otot, serta tulang di bawahnya, menyebabkan gangguan fungsional serta kosmetik.<sup>1</sup> Louis dkk. (2018) melaporkan kasus morfea linier tipe *frontoparietal linear morphea* pada perempuan 26 tahun dengan keluhan perubahan kulit kepala dan alopecia progresif yang melibatkan kulit kepala regio frontal paramedian.<sup>23</sup> Corralo dan Tosti (2018) melaporkan dua kasus morfea disertai kerontokan rambut progresif pada kulit kepala.<sup>22</sup> Pada kasus ini pasien mengeluh adanya bercak berwarna coklat kehitaman pada dahi yang menyatu membentuk garis linier dari kulit kepala dan meluas sampai ke arah pangkal hidung, disertai rasa gatal serta adanya kerontokan rambut yang membuat pasien merasa terganggu secara kosmetik. Pemeriksaan fisik regio frontalis tampak *patch* hiperpigmentasi dengan batas tegas disertai skar atrofi. Pada daerah kulit kepala tidak didapatkan atrofi.

Pemeriksaan laboratorium tergolong pemeriksaan yang tidak rutin dilakukan untuk menegakkan diagnosis karena tidak terdapat hasil spesifik yang mengarah pada morfea.<sup>24</sup> Peningkatan jumlah sel darah putih dapat ditemukan pada 37,5% pasien morfea dan terjadi peningkatan sedimentasi eritrosit pada 25% pasien.<sup>13</sup> Penegakan diagnosis morfea hanya dilakukan melalui anamnesis dan gambaran ujod kelainan kulit lesi. Gambaran histopatologi morfea dapat menunjukkan berbagai variasi tergantung pada tahap penyakit dan lokasi biopsi.<sup>4</sup> Tahap awal penyakit morfea dapat menunjukkan adanya inflamasi, dermis terlihat padat dengan serabut kolagen yang menebal disertai sebuah sel radang, terutama limfosit perivaskular di antara serabut kolagen, pendataran *rete ridges* epidermis, dan atrofi.<sup>17,25</sup> Pada tahap lanjut, sel radang hampir sepenuhnya menghilang kecuali di daerah subkutaneus, atrofi pada epidermis dan adneksa kulit, serta fibrosis dan sklerosis

pada jaringan subkutaneus.<sup>17</sup> Pada pasien ini tampak gambaran lapisan epidermis hiperkeratosis tipe *basket-weave* dan pendataran *rete ridge*, serta sel-sel berpigmen di sel basal *dermal-epidermal junction*. Pada lapisan dermis tampak adanya fibrosis. Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien ini sesuai dengan gambaran histopatologi morfea tahap awal.

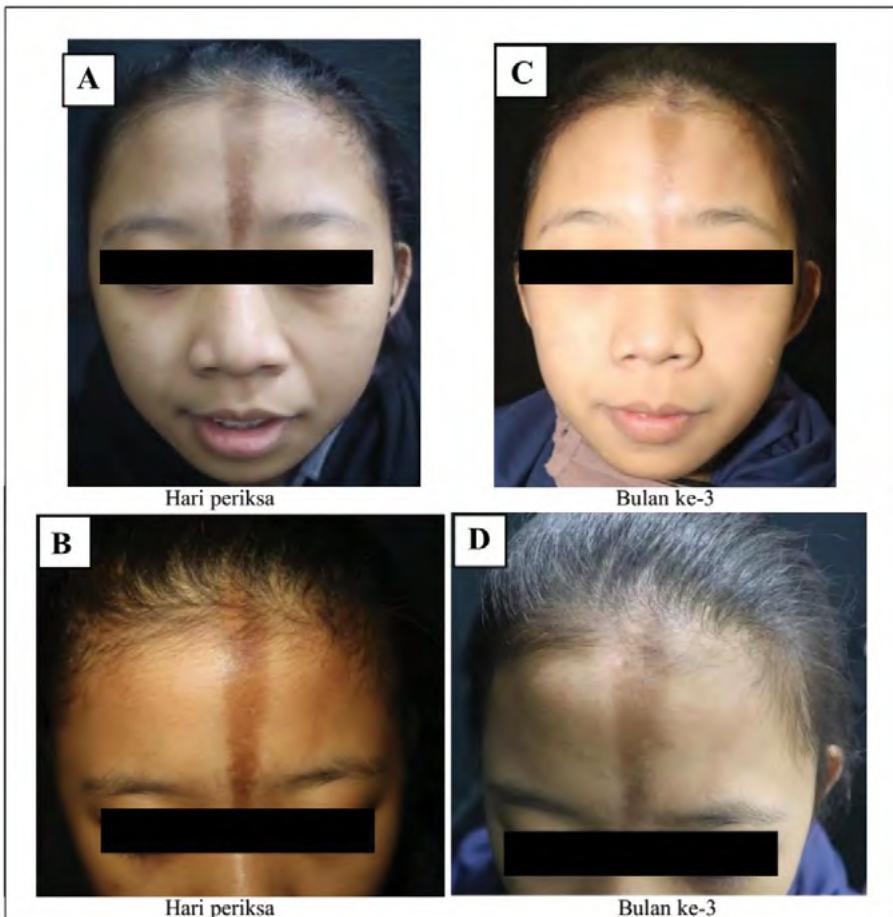
Kasus ini didiagnosis banding dengan lentigo simpleks dan liken sklerosus. Lentigo simpleks merupakan lesi melanositik berwarna coklat yang dianggap sebagai prekursor nevus melanositik.<sup>26</sup> Lentigo simpleks dapat ditemukan saat lahir maupun berkembang saat masa kanak-kanak atau dewasa.<sup>24</sup> Wujud kelainan kulit pada lentigo simpleks berupa makula berwarna coklat muda atau coklat kehitaman berbentuk oval, berdiameter 3-5 mm, yang dapat ditemukan di seluruh tubuh, tidak ditemukan lesi yang berbentuk linier serta atrofi pada kulit.<sup>26</sup> Distribusi lentigo simpleks dapat unilateral, parsial, atau segmental maupun generalisata. Lentigo simpleks berhubungan dengan sejumlah kelainan seperti lentigines, kelainan konduksi elektrokardiografi, hipertelorisme okuler, stenosis katup pulmonal, kelainan genitalia, retardasi mental, dan tuli (sindrom LEOPARD), sindrom Carney, sindrom Peutz-Jeghers, dan sindrom Laugier-Hunziker.<sup>24</sup> Munculnya lesi berwarna coklat kehitaman yang makin melebar, dengan tidak adanya riwayat trauma pada jaringan kulit sebelumnya mengarahkan diagnosis banding lentigo simpleks pada pasien ini.

Liken sklerosus merupakan penyakit inflamasi pada dermis superfisial atau submukosa yang menyebabkan atrofi seperti skar berwarna putih gading.<sup>7</sup> Etiologi liken sklerosus diperkirakan berkaitan dengan penyakit autoimun, di mana ditemukan adanya antibodi spesifik yang menargetkan matriks protein-1 (M-1) ekstraseluler.<sup>27</sup> Liken sklerosus sering ditemukan pada daerah kelamin berupa gambaran "*hour-glass*", namun dapat pula ditemukan pada area tubuh lain. Lesi pada area wajah dapat ditemukan dengan makula, papula, atau plak berwarna putih porselein atau *ivory*. Pada sebagian besar pasien kondisi ini relatif asimtotik dengan sedikit gejala klinis berupa rasa gatal atau rasa terbakar.<sup>28</sup> Lesi awal liken sklerosus di luar area genital berupa lesi tunggal poligonal, berwarna keputihan, mengkilat, sedikit meninggi, dan terdapat papul interfolikuler.

Pemeriksaan dermoskopi lentigo menunjukkan jaringan berwarna coklat kehitaman, hiperplasia melanositik basilar, serta peningkatan pigmentasi pada epidermis dan melanofag, sedangkan pemeriksaan dermoskopi liken sklerosus menunjukkan bercak putih terang/putih kekuningan dan sumbat folikel keratotik putih kekuningan.<sup>7,24,26</sup> Pasien pada kasus ini menunjukkan gambaran dermoskopi pigmen berwarna coklat atau coklat kehitaman dengan pola '*pigmented network*' dan terdapat titik berwarna keabuan yang tersebar di sepanjang lesi, menunjukkan adanya jaringan fibrosis pada morfea.<sup>10</sup>

Lentigo simpleks secara histopatologi ditandai dengan hiperpigmentasi keratinosit basilar dan peningkatan kepadatan unit melanosit di *epidermal-dermal junction*. Histopatologi liken sklerosus menunjukkan penebalan epidermis dengan orthohiperkeratosis dan degenerasi vakuolar pada lapisan basal. Perbedaan histopatologi liken sklerosus dengan morfea yaitu pada liken sklerosus ditemukan adanya penurunan serabut elastis dan pada fase awal dapat ditemukan infiltrat inflamasi pada zona hialinasi yang terdiri atas limfosit, makrofag, dan sel mast.<sup>7</sup> Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, histopatologi, dan dermoskopi pada pasien ini diagnosis lentigo simpleks dan liken sklerosus dapat disingkirkan.

Berbagai pilihan terapi yang tersedia untuk morfea meliputi *corticosteroid* topikal, *calcipotriol* topikal, *calcitriol* oral, *tacrolimus* topikal, *corticosteroid* sistemik, *methotrexate*, *mycophenolate mofetil*, *cyclosporine*, dan fototerapi.<sup>13</sup> Pilihan terapi yang paling banyak digunakan dalam morfea adalah *methotrexate* dan *corticosteroid*.<sup>5</sup> Terapi topikal dengan *corticosteroid* sebagai antiinflamasi dapat diberikan pada lesi aktif morfea linier tahap awal.<sup>17,29</sup> *Corticosteroid* topikal poten sehari sekali selama 4 minggu merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan pada kasus morfea superfisial.<sup>2</sup> *Corticosteroid* sistemik berupa *methylprednisolone* atau *prednisone* 1-2 mg/kg/hari dapat diberikan untuk morfea linier.<sup>7</sup> *Methotrexate* direkomendasikan pada pasien morfea yang berat serta pasien dengan imunosupresi.<sup>3</sup> Pasien kami terapi menggunakan *methylprednisolone* 16 mg secara oral sekali sehari, Asthin Force® secara oral sekali sehari, dan krim *mometasone furoate* 0,1 % dua kali sehari selama 3 bulan. *Corticosteroid* yang diberikan bertujuan untuk menghambat bertambahnya progresi penyakit. Asthin Force® digunakan untuk mencegah penumpukan mediator inflamasi akibat radikal bebas pada daerah lesi.<sup>30</sup> Penekanan berbagai faktor inflamasi dan aktivitas imunitas yang berlebihan serta tidak diperlukan akan berangsurn mengurangi inflamasi yang dialami pasien sehingga diharapkan mampu mencapai perbaikan kelainan kulit.



**Gambar 4.** Regio frontalis tampak *patch* hiperpigmentasi dengan batas tegas disertai skar atrofi pada daerah kulit kepala, **(C-D)** Kondisi pasien setelah 3 bulan perawatan: regio frontalis tampak *patch* hiperpigmentasi mulai berkurang dan tidak terdapat lesi baru pada daerah kulit kepala.

Komplikasi morfea linier yang sering terjadi adalah kerusakan pada jaringan otot dan tulang yang mendasarinya sehingga dapat menyebabkan disabilitas dan kecacatan.<sup>3</sup> Komplikasi neurologi seperti kejang, nyeri kepala, neuropati perifer, malformasi vaskular dan vaskulitis, serta komplikasi mata meliputi sklerosis struktur adneksa dan uveitis anterior, dapat terjadi pada *frontoparietal linear morphea*.<sup>11</sup> Prognosis morfea tergolong cukup baik, namun diperkirakan 30% pasien morfea mengalami kekambuhan apabila terapi tidak adekuat.<sup>8</sup> Hasil *follow-up* pada pasien setelah 3 bulan menunjukkan perbaikan kelainan kulit berupa mulai berkurangnya hiperpigmentasi serta tidak ditemukan lesi baru.

#### Ringkasan

Seorang perempuan berusia 20 tahun, datang ke bagian Poliklinik Kulit dan Kelamin RSDM Surakarta dengan keluhan bercak berwarna coklat kehitaman pada dahi. Berdasarkan hasil autoanamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan histopatologi, pasien didiagnosis dengan morfea linier tipe *frontoparietal linear morphea*. Pasien mendapatkan pengobatan dengan *methylprednisolone* 16 mg secara oral sekali sehari, *Asthen Force®* satu kali sehari, dan krim *mometasone furoate* 0,1 % dua kali sehari selama 3 bulan. Tiga bulan setelah mendapatkan terapi, hiperpigmentasi mulai berkurang dan tidak ditemukan adanya lesi baru.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cyrus N dan Jacobe HT. Morphea and lichen sclerosus. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. United States: McGraw-Hill; 2019.h.1106-16.
2. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):491-512.
3. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis and treatments: facts and controversies. *Clin in Dermatol*. 2013;31(1):432-7.
4. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma / morphea. *Int J Dermatol*. 2002;41(8):467-75.
5. Marsol IB. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2013;104(8):654-66.
6. Careta MF dan Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):62-73.
7. Rocken M dan Ghoreschi K. Morphea and liken sclerosus. Dalam: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, penyunting. Dermatology. Edisi ke-3. USA: Elsevier; 2012.h.657-70.
8. Salgado PR dan Romero MTG. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):483-91.
9. Bhat YJ, Akhtar S, Hassan I. Dermoscopy of morphea. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):92-3.
10. Wang YK, Hao JC, Liu J, Liu YH, Jin HZ. Dermoscopic features of morphea and extragenital liken sclerosus in Chinese patients. *Chinese Med J*. 2020;133(17):2109-11.
11. Browning JC. Pediatric morphea. *Dermatol Clin*. 2013;31(2):229-37.
12. Fett N dan Werth VP. Update on morphea: epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217-28.
13. Aranegui B dan Reyes JJ. Morphea in childhood: an update. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2018;109(4):312-22.
14. Julian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Oliveira SKF, Punaro MG, Cuttica R, dkk. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children: an international study. *Rheumatology*. 2006;45(1):614-20.
15. Tjahyono E, Suhartono, Budiastuti A, Himbawani M. Frontoparietal linear morphea. *Berkala IKKK*. 2011;23(1):80-3.
16. Valinotti JCS, Tollefson MM, Reed AM. Updates on morphea: role of vascular injury and advances in treatment. *Autoimmune Dis*. 2013;46(7):1-8.
17. Grabell D, Hsieh C, Andrew R, Martires K, Kim A, Vasquez R, dll. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: a cross-sectional survey of the morphea in adults and children cohort IV. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):493-8.
18. Franco JPA, Serra MS, Lima RB, D'Acri AM, Martins CJ. Scleroderma frontoparietal linear morphea treated with polymethylmethacrylate - case report. *An Bras Dermatol*. 2016;91(2):209-11.
19. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Huet BA, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):545-50.
20. Parti R, Regitnig P, Tauber G, Potscher M, Radisic VB, Kapp KS. Radiation-induced morphea: a rare but severe late effect of adjuvant breast irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(11):1060-5.
21. Suzanne C. Scleroderma in children and adolescent: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin N Am*. 2018;65(1):757-81.
22. Louis MP, Sperling LC, Wilke MS, Hordinsky MK. Distinctive histopathologic findings in linear morphea (frontoparietal linear morphea) alopecia. *J Cutan Pathol*. 2013;40(1):580-4.
23. Corralo DS dan Tosti A. Trichoscopic features of linear morphea on the scalp. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):31-3.
24. Cuda JD, Moore RF, Busam KJ. Melanocytic nevi. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. United States: McGraw-Hill; 2019. h.1967-9.
25. Vasquez R, Sendejo C, Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):685-93. Carli P dan Salvini C. Lentigines including lentigo simplex, reticulated lentigo and actinic lentigo. Dalam: Soyer HP, Argenziano G, Wollenhof RH, Johr RH, penyunting. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Berlin: Springer; 2007.h.290-4.

## DAFTAR PUSTAKA

26. Kreuter A, Wischenwski J, Terras S, Altmeyer P, Stucker M, Gambichler T. Coexistence of liken sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1157-62.
27. Pope E dan Laxer RM. Diagnosis and management of morphea and liken sclerosus and atrophicus in children. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):309-19.
28. Wardhana dan Datau EA. A patient with plaque type morphea mimicking systemic lupus erythematosus. *Acta Medica Ind.* 2015;47(2):146-52.
29. Owczarczyk-Saczonek A, Kasprowicz-Furmańczyk M, Kruszewska A, Krajewska- Włodarczyk M, Bechtold A, Klimek P & Placek W. The correction of facial morphea lesions by hyaluronic acid: a case series and literature review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:1423-34.

# Potensi Tanaman Sukun (*Artocarpus altilis*) Sebagai Agen Antiinflamasi dan Antidiabetes

Ni Gusti Ayu Diantari, Debby Yunita, Maria Aurelia Afila Tutonugi, Theresia Helena Tokan, Teresia Kiki Oktavianti, Florentinus Dika Octa Riswanto\*, Dewi Setyaningsih

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** *Artocarpus altilis* adalah tumbuhan yang setiap bagiannya berkhasiat untuk kesehatan. Di Indonesia, penyebaran tanaman sukun hanya ditemukan di tempat tertentu dan belum dibudidayakan, namun tanaman ini kaya akan senyawa flavonoid, tanin, dan saponin yang berpotensi sebagai antidiabetes dan antiinflamasi. Diabetes tipe 2 adalah sekelompok gangguan metabolismik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemias dan dapat disebabkan karena kurangnya produksi maupun gangguan pada kerja insulin. Penyakit ini merupakan penyakit degeneratif yang menjadi masalah kesehatan di dunia. Tata laksana diabetes dilakukan dengan modifikasi gaya hidup dan dibantu dengan penggunaan obat-obatan antidiabetes maupun terapi insulin. Inflamasi merupakan reaksi lokal tubuh yang ditandai dengan gejala tertentu. Pengobatan inflamasi dengan menggunakan obat sintetik banyak menimbulkan efek samping. **Tujuan:** Review ini dibuat untuk memberikan informasi tentang aktivitas antidiabetes dan antiinflamasi pada tanaman sukun. **Hasil:** Senyawa dengan aktivitas antidiabetik dari tanaman sukun dihasilkan oleh bagian batang, daun, dan buah yang diperoleh dari serangkaian hasil pengujian yang dimulai dengan uji fitokimia, dilanjutkan dengan pengujian aktivitas antidiabetes secara *in vivo*, *in vitro*, dan uji kalorimetri AlCl, aktivitas antiinflamasi dihasilkan oleh bagian daun dan buah yang dibuktikan dari hasil pengujian aktivitas antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo*. **Kesimpulan:** Tanaman sukun berpotensi dikembangkan sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit diabetes dan mengatasi inflamasi.

**Kata kunci:** *Artocarpus altilis*, antiinflamasi, antidiabetes.

## Abstract

**Background:** *Artocarpus altilis* is a plant whose every part is beneficial for health. In Indonesia, the distribution of this plant is only found in certain places and has not been cultivated. Breadfruit is basically rich in flavonoid, tannin, and saponin compounds that are known to be potential as antidiabetic and anti-inflammatory. Diabetes is a group of metabolic disease characterized by hyperglycemia, due to lack of insulin production and/or sensitivity. Type 2 diabetes is a degenerative disease that becomes a global health problem. Type 2 diabetes is treated using antidiabetic agents and/or insulin. Inflammation is a local reaction of the body characterized by certain symptoms. Treatment of inflammation using synthetic drugs is associated with various side effects. **Objective:** This review is aimed to provide information about antidiabetic and anti-inflammatory activities in breadfruit plant. **Results:** Substance of breadfruit plant with antidiabetic efficacy was found in the stem, leaf, and fruit, showed by results of phytochemical test. Antidiabetic activity was proven by *in vivo*, *in vitro*, and AlCl calorimetry tests, while anti-inflammatory substance was found in the leaf and fruit, and the anti-inflammatory activity was showed by results of *in vivo* and *in vitro* tests. **Conclusion:** Breadfruit plants can be potentially developed as an alternative treatment for diabetes and inflammation.

**Keywords:** *Artocarpus altilis*, anti-inflammatory, antidiabetic

## Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan karena adanya kelainan dari sekresi dan/atau kerja insulin.<sup>1</sup> Menurut WHO, angka kematian akibat diabetes meningkat sebesar 70% sejak tahun 2000 hingga tahun 2019, dan 90-95% dari keseluruhan kasus diabetes merupakan kasus diabetes melitus tipe 2.<sup>2</sup> Diabetes melitus disebabkan karena adanya peningkatan kadar gula dalam darah akibat penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pankreas.<sup>3</sup>

Inflamasi merupakan respons lokal terhadap cedera seluler, yang ditandai dengan dilatasi kapiler, pembengkakan, kemerahan, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan.<sup>4,5</sup> Pengobatan inflamasi dapat dilakukan dengan menggunakan obat golongan kortikosteroid maupun obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Golongan OAINS nonselektif memiliki mekanisme kerja dengan menekan siklooksigenase (COX) 1 dan 2 sehingga berpotensi menimbulkan efek berupa iritasi gastrointestinal hingga perdarahan, sedangkan OAINS selektif bekerja dengan menghambat COX-2 secara selektif sehingga relatif lebih dapat ditoleransi pada individu dengan risiko tinggi perdarahan gastrointestinal, namun dengan harga yang relatif lebih tinggi.<sup>6</sup> Obat golongan kortikosteroid juga berisiko menyebabkan efek merugikan yang dapat menyebabkan penurunan respons imun tubuh terhadap infeksi, tekanan darah tinggi, dan osteoporosis.<sup>7</sup> Berdasarkan penjelasan tersebut, banyaknya potensi efek yang tidak diinginkan dari obat sintesis membuka peluang bagi obat herbal untuk menjadi alternatif pengobatan yang sering dipilih oleh masyarakat di Indonesia.<sup>8</sup>

Di negara berkembang seperti Indonesia, tanaman obat sebagai bahan agen terapeutik lebih mudah tersedia dan banyak digunakan sebagai terapi nonfarmakologis.<sup>9</sup> Tanaman sukun (*Artocarpus altilis*) adalah salah satu tumbuhan yang banyak ditemukan di daerah subtropis dan tropis.<sup>10</sup> Indonesia, yang termasuk daerah tropis, sangat cocok untuk membudidayakan tanaman ini secara intensif.<sup>11</sup>

Setiap bagian dari tanaman sukun berperan penting dalam pengobatan tradisional. Daun sukun diketahui memiliki khasiat sebagai antihipertensi, antikanker, antidiabetes, antiinflamasi, anticacing, antifungi, antimikroba dan antioksidan.<sup>4,13,14,15,16,17,18</sup> Daun sukun juga dapat digunakan untuk pengobatan penyakit jantung.<sup>19</sup>

Kulit batang sukun memiliki khasiat sebagai antimalaria, antibakteri, pelindung dari radiasi UV, dan antidiabetes.<sup>20,21,22</sup> Bunga sukun mempunyai potensi sebagai antioksidan alami.<sup>23</sup> Buah sukun dapat diolah menjadi bahan pangan dan berkhasiat sebagai antibakteri, antihipertensi, dan antiinflamasi.<sup>23,24,25</sup> Rendahnya indeks glikemik buah sukun juga sangat baik untuk kesehatan dan membuat buah sukun digemari oleh masyarakat.<sup>26</sup>

Tanaman sukun mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, terpenoid, glikosida, fenol, fitosterol, steroid, senyawa fenolik dan saponin.<sup>27,28,29,30,31,32</sup>

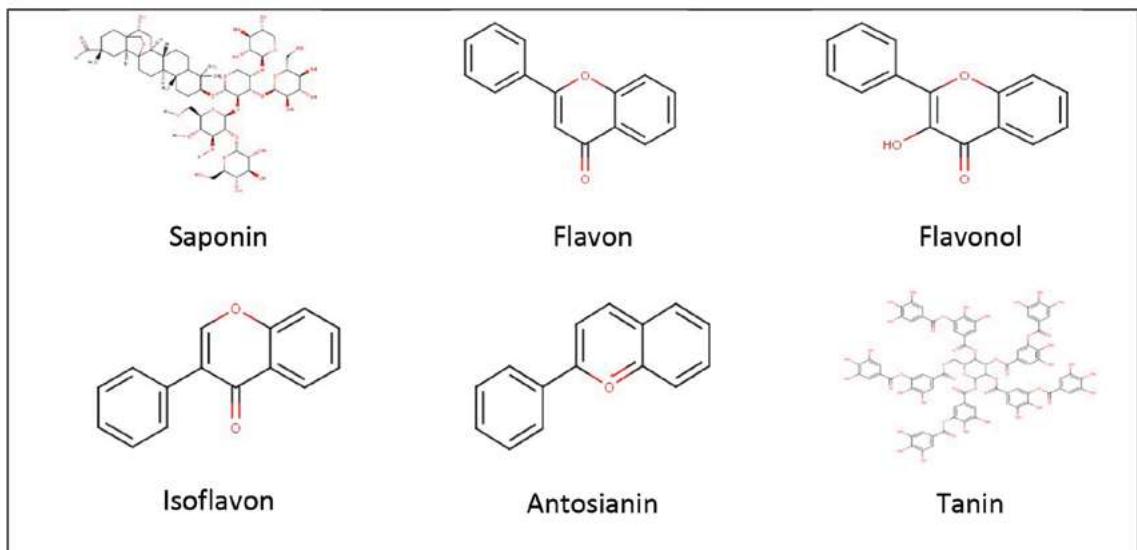
Kandungan flavonoid, saponin dan tanin membuat tanaman ini mempunyai potensi sebagai antiinflamasi dan antidiabetes.<sup>8,33</sup> Tanaman sukun juga sangat kaya akan mineral seperti besi, kalsium, fosfor, kalium dan magnesium.<sup>34</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan *review* artikel untuk memberikan informasi tentang aktivitas antiinflamasi dan antidiabetes pada tanaman sukun (*Artocarpus altilis*). Keterkaitan klinis antara diabetes dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik sudah banyak dibuktikan.<sup>35</sup> Hal ini membuat pendekatan terapeutik yang secara bersamaan menargetkan diabetes dan penyakit atherosklerotik yang merupakan kejadian inflamasi menjadi area yang menarik untuk diulas pada *review* ini.

## Tanaman Sukun

Tanaman sukun, yang memiliki nama ilmiah *Artocarpus altilis*, sering dimanfaatkan oleh masyarakat sekitar sebagai bahan pangan alternatif dan obat tradisional.<sup>36</sup> Sukun termasuk dalam genus *Artocarpus* dan famili *Moraceae*.<sup>14</sup>

Hampir seluruh bagian dari tanaman sukun dapat dimanfaatkan dan kaya akan kandungan senyawa kimia yang bermanfaat.<sup>37</sup> Gambar 1 menunjukkan berbagai senyawa yang terdapat dalam tanaman ini.



Gambar 1. Struktur kimia beberapa senyawa pada tanaman sukun (*Artocarpus altilis*).<sup>38,39,40</sup>

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang dapat mengaktifkan reaksi oksidasi, yang diperlukan untuk mengubah atau mengurangi radikal bebas serta meningkatkan fungsi sel pankreas dalam mensekresi hormon insulin dan menurunkan kadar glukosa pada darah, sehingga mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dan antidiabetes.<sup>42</sup>

Flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat lipooksigenase dan juga membentuk COX-2. Flavonoid juga dapat menghambat pelepasan histamin, akumulasi leukosit, serta degranulasi netrofil.<sup>39,43</sup>

Flavonoid dapat mengatur pencernaan karbohidrat, pelepasan insulin, dan pengambilan glukosa dalam jaringan yang responsif terhadap insulin, melalui berbagai jalur pensinyalan sel.<sup>44</sup> Subkelas flavonoid yang memiliki efek antidiabetes, yaitu flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, dan antosianin.<sup>40</sup> Aktivitas antidiabetes pada senyawa flavonoid terjadi melalui penghambatan *sodium dependent glucose transporter* (SGLT1), sehingga membatasi jumlah penyerapan glukosa.<sup>45</sup>

Saponin memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menekan transkripsi gen sitokin inflamasi serta mengatur ekspresi COX-2 dan iNOS.<sup>38</sup> Tanin memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat COX-1.<sup>41</sup> Mekanisme antiinflamasi kedua dari saponin adalah menghambat secara langsung senyawa oksidan yang reaktif, seperti asam hipoklorida dan hidroksida.<sup>7</sup> Selain itu, tanin juga berperan sebagai antidiabetes dengan menginhibisi absorpsi glukosa, sehingga menurunkan kadar glukosa dalam darah.<sup>46</sup>

#### Potensi Tanaman Sukun sebagai Agen Antiinflamasi

Aktivitas senyawa antioksidan berkaitan dengan aktivitas antiinflamasi, yaitu menghambat produksi oksidan oleh monosit, makrofag, dan neutrofil, sehingga dapat mengurangi laju pembentukan hidrogen peroksida, yang mengakibatkan penghambatan produksi asam hipoklorida dan hidroksida.<sup>7</sup> Tabel 1 menampilkan daftar publikasi terkait pemanfaatan tanaman sukun sebagai agen antiinflamasi.

Triterpenoid dan flavonoid dalam sukun memiliki aktivitas sebagai agen antiinflamasi serta dapat menghambat 5-lipoksigenase dari sel mastositoma; kaptesin K, dan 5α-reduktase.<sup>25,39</sup>

**Tabel 1.** Daftar publikasi terkait permanfaatan tanaman sukun sebagai agen antiinflamasi<sup>[9,15,19,47,48]</sup>

No.	Penulis/tahun	Bagian tanaman yang diuji/ metode uji	Hasil
1	Riasari, Febriani & Andiani, 2020	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak etanol daun sukun hijau pada tiga dosis berbeda, yaitu 50 mg/kgBB; 100 mg/kgBB; dan 150 mg/kgBB, baik secara aerobik maupun anaerobik, dapat menyebabkan penurunan volume edema pada kaki mencit. Dari ketiga dosis tersebut, ekstrak 100 mg/kgBB secara anaerobik merupakan dosis paling efektif menurunkan volume inflamasi.
2	Fakhrudin <i>et al.</i> , 2015	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak daun sukun pada dosis 250 mg/kgBB; 500 mg/kgBB; dan 1000 mg/kgBB secara signifikan dapat mengurangi volume edema kaki sampai 6 jam pengamatan.
3	Widhihastuti <i>et al.</i> , 2021	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak etanol daun sukun mempunyai aktivitas antiinflamasi yang lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etil asetatnya, yang ditunjukkan dengan penurunan udema pada telapak kaki mencit yang diinduksi dengan CFA.
4	Palupi <i>et al.</i> , 2020	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak daun sukun pada dosis 200 mg/kg BB menunjukkan penurunan inflamasi yang signifikan ( $p<0,05$ ) dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi perlakuan.
5	Jalal <i>et al.</i> , 2015	Buah (uji kolorimetri AlCl)	Pada daging buah terdapat senyawa fenolik tertinggi yaitu $781\pm52,97$ mg GAE/g, sehingga membuktikan bahwa kadar senyawa fitokimia polifenol relatif tinggi.

### Daun Sukun

Pengujian secara *in vivo* semua ekstrak etanol daun sukun hijau, baik secara aerobik maupun anaerobik, pada tiga dosis berbeda yaitu 50 mg/kgBB; 100 mg/kgBB; dan 150 mg/kgBB, dinyatakan dapat menyebabkan penurunan volume edema pada kaki mencit. Dari ketiga dosis tersebut, dosis 100 mg/kgBB pada ekstrak anaerobik merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan volume inflamasi. Kandungan flavonoid diketahui mempunyai aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim sikloksigenase sehingga menyebabkan penghambatan pelepasan prostaglandin.<sup>8</sup> Berdasarkan pengujian Widhihastuti *et al.* (2021), reaksi inflamasi dapat menyebabkan rasa nyeri karena adanya peningkatan prostaglandin, yang merupakan salah satu mediator inflamasi. Adanya rasa nyeri ini dapat membuat penurunan berat badan pada mencit.<sup>19</sup>

### Bunga Sukun

Tanaman sukun memiliki bunga jantan berbentuk gada dan bunga betina berbentuk ellips pada satu pohon yang sama, sehingga dikenal sebagai tanaman berumah satu.<sup>49</sup> Bunga berkelamin tunggal dan warna bunga hijau muda.<sup>23,50</sup> Bunga betina bertangkai pendek, kaku, dan berwarna hijau. Bunga jantan berwarna hijau muda ketika muda, kuning tua ketika matang, dan berwarna cokelat ketika tua.<sup>11</sup>

Bunga pada tanaman sukun mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, fenol, alkaloid dan beberapa kandungan senyawa lainnya seperti kalium, asetilkolin, karotenoid dan juga vitamin A, E dan C.<sup>51,52</sup> Dengan adanya kandungan senyawa tersebut, bunga sukun mempunyai potensi sebagai bahan antioksidan alami.<sup>23</sup> Kandungan flavonoid dalam daun sukun terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan cara mengurangi aktivasi mediator inflamasi. Penelitian Jones *et al.* (2012) juga membuktikan bahwa kandungan kimia dalam bunga jantan sukun dapat berperan dalam mencegah/mengusir nyamuk *Aedes aegypti*.<sup>53</sup>

### Buah Sukun

Tanaman sukun memiliki struktur buah yang halus atau berduri dan memiliki lobus pada daun yang dapat berjumlah 7, 9 atau 11.<sup>54</sup> Buah

ini menyediakan serat dan karbohidrat dalam jumlah tinggi, serta mengandung beberapa vitamin, protein, kalsium, magnesium, kalium, tembaga, besi, niasin, timin, riboflavin, serta senyawa fenolik.<sup>15</sup> Senyawa ini umumnya terdiri dari gugus hidroksil dan karboksil yang dapat mengikat Fe dan Cu.<sup>9</sup> Gugus fenolik yang teridentifikasi di buah sukun pada penelitian Soifoini *et al.* (2021) merupakan turunan flavonoid tipe flavon dan flavonol, asam sinamat, turunan asam benzoat, dan tanin.<sup>39</sup>

### Potensi Tanaman Sukun sebagai Agen Antidiabetik

Tabel 2 menampilkan daftar publikasi terkait pemanfaatan sukun sebagai agen antidiabetik.

**Tabel 2.** Daftar publikasi terkait pemanfaatan tanaman sukun sebagai agen antidiabetik<sup>22,31,55,56,57,58,59</sup>

No.	Penulis/Tahun	Bagian tanaman yang diuji/ metode uji	Hasil
1	Ogboru <i>et al.</i> , 2018; Yumni, Widyarini and Fakhrudin, 2021	Batang (uji fitokimia)	Kulit batang sukun mengandung tanin $3,82 \pm 0,26$ mg/100 g dan flavonoid $8,51 \pm 0,21$ mg/100 g yang dapat menyebabkan penghambatan pada mekanisme enzim alfa-amilase dan alfa-glukosidase yang memecah karbohidrat, sehingga menghasilkan monosakarida. Penelitian lain juga menyatakan bahwa ekstrak air kulit batang sukun memiliki penghambatan yang potensial pada kedua enzim tersebut dalam memetabolisme karbohidrat, sehingga terbukti memiliki aktivitas antidiabetik.
2	Djabir <i>et al.</i> , 2021)	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak daun sukun pada dosis tertinggi (EXT 400) dapat memberikan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan pada tikus yang diinjeksi aloksan, dari $352-422$ mg/dl menjadi $154,5 \pm 45,8$ mg/dl, di mana hasil tersebut mendekati kadar awal (128 mg/dl).
3	Wardatun, Yulia & Aprizayansyah, 2016	Daun (uji <i>in vitro</i> )	Kadar glukosa dalam darah dapat diturunkan oleh ekstrak etil asetat dan metanol dari daun sukun.
4	Indrowati <i>et al.</i> , 2017	Daun (uji <i>in vivo</i> )	Ekstrak etanol daun sukun pada dosis minimal 400 mg/kgbb yang dapat digunakan sebagai antidiabetes. Ekstrak ini dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa dalam darah dan juga dapat meningkatkan ekspresi insulin dalam sel beta pankreas.
5	Rante <i>et al.</i> , 2019	Daun (uji <i>in vitro</i> )	Ekstrak etanol pada daun sukun warna kuning dan hijau mempunyai aktivitas penghambatan enzim $\alpha$ -glukosidase paling besar dibandingkan dengan ekstrak n-heksan daun sukun, yaitu pada konsentrasi 50% menghasilkan penghambatan secara berurutan 9,07 ppm dan 11,01 ppm.
6	Ajiboye <i>et al.</i> , 2017	Buah (uji <i>in vivo</i> )	Adanya penurunan yang potensial ( $p < 0,05$ ) pada nilai HDL tikus yang diberikan buah sukun. Uji <i>in vitro</i> pada ekstrak air buah diperoleh total fenolik dan total flavonoid yaitu sebesar $8,68 \pm 0,01$ mg/dl dan $2,90 \pm 0,02$ mg/100 g.

### Kulit Batang Sukun

Pada bagian kulit batang sukun, dilakukan pengujian fitokimia yang menghasilkan kandungan flavonoid  $8,51 \pm 0,21$  mg/100g dan tanin  $3,82 \pm 0,26$  mg/100 g. Kandungan ini menyebabkan penghambatan pada mekanisme enzim alfa-amilase dan alfa-glukosidase yang memecah karbohidrat, sehingga menghasilkan monosakarida.<sup>31</sup> Menurut Afroz *et al.* (2016), flavonoid adalah senyawa yang berperan sebagai inhibitor *sodium dependent glucose transporter* yang dapat menurunkan absorpsi glukosa.<sup>45</sup>

Senyawa tanin yang terdapat dalam batang sukun diketahui memiliki potensi sebagai antidiabetes yang dapat menghambat absorpsi glukosa, sehingga mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah.<sup>48</sup> Yumni, Widayari & Fakhrudin (2021) juga membuktikan bahwa ekstrak air pada kulit batang sukun memiliki penghambatan yang potensial pada enzim alfa-amilase dan alfa-glukosidase dalam memetabolisme karbohidrat.<sup>22</sup>

### **Daun Sukun**

Secara tradisional, daun sukun dapat digunakan dalam mengobati berbagai penyakit, seperti sirosis hati, diabetes, hipertensi, hipercolesterolemia, dan juga mengobati peradangan, seperti nyeri, radang sendi, *stroke*, dan juga gastritis.<sup>15,33,48,55,60,61,62</sup>

Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang dapat mengaktifkan reaksi oksidasi, yang dapat mengurangi radikal bebas dan juga dapat meningkatkan fungsi sel pankreas dalam mensekresi hormon insulin, yang menurunkan kadar glukosa pada darah.<sup>42</sup> Daun sukun sering digunakan sebagai antidiabetes, karena daun ini mempunyai kandungan senyawa aktif seperti *gamma amino butyric acid* (GABA), memiliki inhibitor  $\alpha$ -glukosidase, dan telah diuji pada tikus terbukti memiliki efek antidiabetes.<sup>57,58,63,64</sup>

Pada penelitian Djabir *et al.* (2021), daun sukun tua diketahui mempunyai efek antidiabetes yang lebih baik dibandingkan dengan daun sukun muda. Adanya perbedaan kandungan flavonoid antara ekstrak daun kuning hijau, di mana ekstrak daun sukun kuning mempunyai konsentrasi flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak daun sukun hijau, yaitu 0,476 vs 0,144 g/mg.<sup>55</sup>

Menurut Wardatun *et al.* (2016), ekstrak etanol daun sukun pada konsentrasi 39,448 ppm mempunyai aktivitas penurunan kadar sebanyak 50%, sedangkan ekstrak etil asetat pada konsentrasi 36,1114 ppm. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etil asetat memiliki kemampuan penurunan kadar glukosa yang lebih baik. Semakin besar konsentrasi ekstrak untuk menurunkan 50% kadar glukosa, maka semakin kecil pula aktivitas penurunan kadar glukosanya. Kandungan senyawa GABA pada ekstrak etanol daun sukun diduga menyebabkan penurunan kadar glukosa dalam darah.<sup>57</sup>

### **Buah Sukun**

Kandungan flavonoid pada buah sukun memiliki aktivitas antidiabetes melalui mekanisme penghambatan enzim glukosidase. Adanya aktivitas hipoglikemik pada daun sukun kuning dan hijau yang diuji secara *in vitro* dihasilkan dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase. *Acarbose* atau senyawa kontrol positif biasanya digunakan sebagai pembanding, yang di mana *acarbose* ini bekerja dengan menghambat proses kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan daya hambat  $\alpha$ -glukosidase daun sukun kuning dan hijau, dikarenakan kedua ekstrak etanol memiliki senyawa metabolit sekunder yang agak berbeda. Ekstrak etanol daun kuning memiliki kandungan senyawa flavonoid, triterpen, dan steroid, sedangkan untuk ekstrak etanol daun sukun hijau terdapat kandungan senyawa seperti flavonoid, alkaloid, steroid, polifenol dan triterpen.<sup>58</sup>

Ajiboye *et al.* (2017) meneliti buah sukun pada tikus dengan 4 perlakuan. Kelompok A sebagai kontrol negatif, kelompok B yaitu tikus yang mengalami diabetes serta tidak diobati, kelompok C yaitu tikus yang mengalami diabetes dan diobati dengan *metformin*, dan kelompok D yaitu tikus diabetes yang diberikan ekstrak buah sukun. Hasil yang diperoleh yaitu kelompok C dan D menunjukkan penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) pada nilai HDL, bila dibandingkan dengan kelompok A dan B. Hiperglikemia pada pasien diabetes dapat dikaitkan dengan perubahan metabolisme dari glukosa dan lipid.<sup>59,65</sup>

Berdasarkan pengujian secara *in vitro* oleh Ajiboye *et al.* (2017), pada ekstrak air buah sukun diperoleh kandungan total fenolik dan total flavonoid sebesar  $8,68 \pm 0,01$  dan  $2,90 \pm 0,02$  mg/100 g.<sup>60</sup> Menurut penelitian Zahratunnisa *et al.* (2017), senyawa flavonoid selain mempunyai potensi penghambatan terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase, namun juga memiliki aktivitas menghambat *sodium dependent glucose transporter* (SGLT-1) sehingga penyerapan glukosa dibatasi.<sup>66</sup> Berdasarkan penelitian Afroz *et al.* (2016), flavonoid juga mempunyai aktivitas inhibisi terhadap enzim glukogenik yang dapat menyebabkan tingginya sekresi glukosa oleh sel dengan bantuan GLUT4, memperlambat laju glukoneogenesis, sebagai proteksi pankreas dari kerusakan oksidatif, serta mengakibatkan pengeluaran insulin yang semakin tinggi.<sup>45</sup>

### **Kesimpulan**

Potensi pengembangan tanaman sukun (*Artocarpus altilis*) untuk diteliti lebih lanjut masih terbuka lebar, karena telah dibuktikan potensinya sebagai agen antidiabetik dan antiinflamasi. Hal ini mendukung pengembangan dan kemandirian bahan obat yang bersumber dari bahan alam Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Junejo JA, et al. New flavonoid with antidiabetic and antioxidant potential from *tetrastigma angustifolia* (Roxb.) Deb leaves. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020;56:1–15. doi: 10.1590/S2175-97902019000418806.
2. World Health Organization. WHO Reveals Leading Causes of Death and Disability Worldwide. World Health Organization. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Accessed: 21 October 2021).
3. Kemenkes RI. Cegah, cegah, dan cegah: suara dunia perangi diabetes, Kemenkes RI. 2018. Available at: <https://www.kemkes.go.id/article/view/18121200001/prevent-prevent-and-prevent-the-voice-of-the-world-fight-diabetes.html> (Accessed: 21 October 2021).
4. Riasari H, et al. Antibacterial and antifungal activities of various bread fruit leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2017;8(3):1066–73. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(3).1066-73.
5. Chen L, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, *Oncotarget* 2018;9(6):7204–18. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
6. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, 14<sup>th</sup> Edition. Fourteenth. Edited by B. G. Katzung. 2018. New York: McGraw-Hill Education.
7. Sukmawati S, Yuliet Y, and Hardani R. Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun pisang ambon (*Musa paradisiaca* L.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi karagenan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)* (e-Journal 2015;1(2):126–32. doi: 10.22487/j24428744.2015.v1.i2.6244.
8. Riasari H, Nurlalela S, and Gumilang GC. Anti-inflammatory activity of *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg in Wistar male rats, *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research* 2019;4(1):22. doi: 10.15416/pcpr.v4i1.21397.
9. Jalal TK, et al. Evaluation of antioxidant, total phenol and flavonoid content and antimicrobial activities of *Artocarpus altilis* (Breadfruit) of underutilized tropical fruit extracts. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 2015;175(7):3231–43. doi: 10.1007/s12010-015-1499-0.
10. Liu Y, Ragone D, and Murch SJ. Breadfruit (*Artocarpus altilis*): A source of high-quality protein for food security and novel food products. *Amino Acids* 2015;47(4):847–56. doi: 10.1007/s00726-015-1914-4.
11. Estalansa H, Yuniautti E, and Hartati S. The diversity of breadfruit plants (*Artocarpus altilis*) based on morphological characters. *Agrotechnology research journal* 2018;56(5):1–8.
12. Nwokocha CR, et al. Possible mechanisms of action of the aqueous extract of *Artocarpus altilis* (breadfruit) leaves in producing hypotension in normotensive Sprague Dawley rats. *Pharmaceutical Biology* 2012;50(9):1096–102. doi: 10.3109/13880209.2012.658113.
13. Jamil MMA, et al. *Artocarpus altilis* extract effect on cervical cancer cells. *Materials Today: Proceedings* 2018;5(7):15559–66. doi: 10.1016/j.matpr.2018.04.163.
14. Risdian C, Mozef T, and Lotulung PDN. (2014) Isolasi siklomunol dari daun sukun *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg serta aktivitasnya sebagai antikanker. *JKTI* 2014;82–6.
15. Fakhrudin N, et al. Study on the anti-inflammatory activity of *Artocarpus altilis* leaves extract in mice. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 2015;7(6):1080–5.
16. Bhattacharya K, et al. Phytochemical screening and anthelmintic activity of *Artocarpus altilis* extract. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2021;14(2):640–4. doi: 10.5958/0974-360x.2021.00114.1.
17. Ravichandran V, et al. Green synthesis of silver nanoparticles using *Artocarpus altilis* leaf extract and the study of their antimicrobial and antioxidant activity. *Materials Letters* 2016;180:1–9. doi: 10.1016/j.matlet.2016.05.172.
18. Leng LY, et al. Antioxidant and total phenolic content of breadfruit (*Artocarpus altilis*) Leaves. *MATEC Web of Conferences* 2018;150:1–4. doi: 10.1051/matecconf/201815006007.
19. Widhiastuti E, et al. Comparison of the subchronic anti-Inflammatory activity of the ethanol and ethyl acetate extracts of

## DAFTAR PUSTAKA

- breadfruit leaves (*Artocarpus altilis*) on CFA-induced mice. Indonesian Journal of Chemical Science 2021;10(1):35–40.
20. Adebajo AC, et al. In vivo antiplasmodial potentials of the combinations of four Nigerian antimarial plants. Molecules 2014;19(9):13136–46. doi: 10.3390/molecules190913136.
  21. Sivagnasundaram P and Karunananake KOLC. Phytochemical screening and antimicrobial activity of crude stem bark extracts of *Anogeissus leiocarpus*. OUSL Journal 2015;9:1–17. doi: 10.9734/ejmp/2016/22443.
  22. Yumni GG, Widyarini S and Fakhrudin N. Kajian etnobotani, fitokimia, farmakologi dan toksikologi sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia 2021;14(1):48–63. doi: 10.22435/jtoi/v14i1.3944.
  23. Kurniawati IF and Sutoyo S. Potensi bunga tanaman sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai bahan antioksidan alami. UNESA Journal of Chemistry 2021;10(1):1–11.
  24. Pradhan C and Mohanty M. Phytoconstituent analysis and comparative bioefficacy assessment of breadfruit leaf and fruit extracts for antipathogenic potentiality. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics 2014;2(1):77–87.
  25. Christian OE, Jackson KE, and Mukhopadhyaya S. Antihypertensive and anti-inflammatory potential of the edible fruit of *Artocarpus altilis* (Breadfruit). American Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics 2019;6(1):1–5.
  26. Liu Y, et al. Breadfruit flour is a healthy option for modern foods and food security. PLoS ONE 2020;15(7):1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0236300.
  27. Lan WC, et al. Prenylated flavonoids from *Artocarpus altilis*: antioxidant activities and inhibitory effects on melanin production. Phytochemistry 2013;89:78–8. doi: 10.1016/j.phytochem.2013.01.011.
  28. Kamal T. Investigation of antioxidant activity and phytochemical constituents of *Artocarpus altilis*. Journal of Medicinal Plants Research 2012;6(26):4354–7. doi: 10.5897/jmpr12.666.
  29. Sikarwar MS, et al. Pharmacognostical, phytochemical and total phenolic content of *Artocarpus altilis* (Parkinson) fosberg leaves. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2015;5(5):94–100. doi: 10.7324/JAPS.2015.50518.
  30. Pradhan C, Mohanty M, and Rout A. Phytochemical screening and comparative bioefficacy assessment of *Artocarpus altilis* leaf extracts for antimicrobial activity. Frontiers in Life Science 2012;6(3–4):71–6. doi: 10.1080/21553769.2013.765811.
  31. Ogboru RO, et al. Phytochemical screening and study of the proximate compositions of *Artocarpus altilis* (Parkinson ex F. A. Zorn) Stem and Root. IJDTS 2018;1(1):19–24.
  32. Susilawati S and Adinugraha HA. Variasi kandungan kimia tanaman sukun dari beberapa populasi di Indonesia sebagai sumber pangan dan obat. Jurnal Hutan Tropis 2014;2(3):226–32. Available at: <http://ppjp.unlam.ac.id/journal/index.php/jht/article/view/2249>.
  33. Simanjuntak HA and Gurning K. The effect of infusion breadfruit leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) on blood glucose levels in male mice (*Mus musculus*) diabetes mellitus type 2. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 2020;8(6):77–80.
  34. Bawa SH and Webb M. Nutritional and health effects of the consumption of breadfruit. Tropical Agriculture 2016;93(1):52–69.
  35. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. Eur Cardiol. 2019;14(1):50–9.
  36. Silalahi M. Pemanfaatan Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai obat tradisional dan bahan pangan alternatif. Best Journal 2021;4(1):9–18. Available at: <https://jurnal.uisu.ac.id/index.php/best/article/view/3444>.
  37. Soifoini T, et al. Bioactive compounds, nutritional traits, and antioxidant properties of *Artocarpus altilis* (Parkinson) fruits: exploiting a potential functional food for food security on the Comoros Islands. Journal of Food Quality 2018;5697928:1–11. doi: 10.1155/2018/5697928.
  38. Zhu F, Du B, and Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: a review. critical reviews in food science and nutrition 2018;58(8):1260–1270. doi: 10.1080/10408398.2016.1251390.
  39. Soifoini T, et al. Phytochemical composition, antibacterial activity, and antioxidant properties of the *Artocarpus altilis* fruits

- to promote their consumption in the comoros islands as potential health-promoting food or a source of bioactive molecules for the food industry. *Foods* 2021;10(9):1–22. doi: 10.3390/foods10092136.
40. Al-Ishaq RK, et al. Flavonoids and their antidiabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules* 2019;9(9):1–35. doi: 10.3390/biom9090430.
  41. Hassan MM, et al. Anti-inflammatory activity, total flavonoids and tannin content from the ethanolic extract of *Ageratum conyzoides* Linn. Leaf. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2012;1(5):234–41.
  42. Sitorus J, et al. The effect Of *Artocarpus altilis* leaf extracts In reducing blood glucose in people with prediabetes in Maros District, South Sulawesi Province, Indonesia literature review. *Multicultural Education Volume* 2021;7(6):335–42. doi: 10.5281/zenodo.5000130.
  43. D'mello P, et al. Modeling of COX-2 inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2011;3(4):33–40.
  44. Hossain MK, et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity and antidiabetic properties of flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(4). doi: 10.3390/ijms17040569.
  45. Afroz R, et al. Molecular pharmacology of honey. *Clinical and Experimental Pharmacology* 2016;06(03). doi: 10.4172/2161-1459.1000212.
  46. Kumari M and Jain S. Tannins: an antinutrient with positive effect to manage diabetes. *Research Journal of Recent Sciences* 2012;1(12):70–3. Available at: [www.isca.in](http://www.isca.in).
  47. Riasari H, Febriani Y, and Andiani I. Comparison of anti-inflammatory activity between aerobic and anaerobic fermented green breadfruit leaf extract. *Advances in Health Sciences Research* 2020;26:70–6. doi: 10.2991/ahsr.k.200523.019.
  48. Palupi DHS, et al. Leaf extract of *Artocarpus altilis* [park.] fosberg has potency as anti-inflammatory, antioxidant, and immunosuppressant. *Rasayan Journal of Chemistry* 2020;13(1):636–46. doi: 10.31788/RJC.2020.1315519.
  49. Sikarwar MS, et al. A review on *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg (breadfruit). *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2014;4(8):91–7. doi: 10.7324/JAPS.2014.40818.
  50. Assogba KT, et al. Morphological variability of breadfruit tree (*Artocarpus altilis*) in Benin. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 2019;8(01):2936–49. doi: 10.20546/ijcmas.2019.801.312.
  51. Wahyudin et al. Effect of sukul leaf extract [*Artocarpus altilis* (Park.) fosberg] on insulin resistance in obese rats (*Rattus norvegicus*): A study of free fatty acid (FFA) levels. *Pakistan Journal of Nutrition* 2017;16(7):521–4. doi: 10.3923/pjn.2017.521.524.
  52. Purnama MTE, et al. Effects of dietary supplementation with breadfruit leaf powder on growth performance, meat quality, and antioxidative activity in Japanese quail. *Veterinary World* 2021;14(7):1946–53. doi: 10.14202/vetworld.2021.1946–53.
  53. Jones AMP, et al. Isolation and identification of mosquito (*Aedes aegypti*) biting deterrent fatty acids from male inflorescences of breadfruit (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg). *Agricultural And Food Chemistry* 2012;60:3867–73.
  54. Assogba K, et al. Uses of the fruit of breadfruit tree (*Artocarpus altilis*) in the Republic of Benin: Bibliographic Synthesis Department of Plant Biology. *Research Unit in Food Safety* 2018;11(5):69–81.
  55. Djabir YY, et al. *Artocarpus altilis* leaf extract protects pancreatic islets and improves glycemic control in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences* 2021;10(1):87–92. doi: 10.4103/jrpts.JRPTPS\_57\_20.
  56. Wardatun S, Yulia I, and Aprizayansyah A. kandungan flavonoid ekstrak metanol dan ekstrak etil asetat daun sukul (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) dan aktivitasnya terhadap penurunan kadar glukosa secara in vitro. *Fitofarmaka* 2016;6(2):1–69.
  57. Indrowati M, et al. Levels of blood glucose and insulin expression of beta-cells in streptozotocin-induced diabetic rats treated with ethanolic extract of *Artocarpus altilis* leaves and GABA. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2017;20(1):28–35. doi: 10.3923/pjbs.2017.28.35.
  58. Rante H, Alam G, and Irwan M.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity of breadfruit leaf extract (*Artocarpus altilis* (Parkinson) fosberg). *Journal of Physics: Conference Series* 2019;1341(7):1–9. doi: 10.1088/1742-6596/1341/7/072015.

## DAFTAR PUSTAKA

59. Ajiboye BO, et al. Antihyperanaemic and antihyperlipidemic activities of *Artocarpus altilis* fruit based-diet on alloxan-induced diabetic rats. International Food Research Journal 2017;4(5):2133–9.
60. Kusuma AT, et al. Determination of flavonoid content of ethyl acetate extract of breadfruit leaves (*Artocarpus altilis*). Ad-Dawaa Jour. Pharm. Sci 2020;1(1):25–31.
61. Akanni OO, Owumi SE, and Adaramoye OA. In vitro studies to assess the antioxidative, radical scavenging and arginase inhibitory potentials of extracts from *Artocarpus altilis*, *Ficus exasperate* and *Kigelia Africana*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2014;4(1):492–9. doi: 10.12980/APJTB.4.2014C581.
62. Sairam S and Urooj A. Safety evaluation of *Artocarpus altilis* as pharmaceutical agent in wistar rats. Journal of Toxicology 2014:1–8. doi: 10.1155/2014/980404.
63. Ajayi OB and Arowolo, GO. Inhibitory effect of *Artocarpus altilis* leaf powder supplemented diet on key enzymes relevant to acute type-2 diabetes in alloxan induced diabetic rats. Pharmacology online 2019;3:195–202.
64. Sari DRAP, et al. Breadfruit leaves extract (*Artocarpus altilis*) effect on pancreatic damage in diabetic type II animal model induced by alloxan–nicotinamide. Medicina Clinica Practica 2020;3(S1):1–4. doi: 10.1016/j.mcsp.2020.100099.
65. Ajiboye BO, et al. Effect of aqueous leaf extract of *Senecio biafrae* on hyperglycaemic and serum lipid profile of alloxan-induced diabetic rats. International Journal of Diseases and Disorders 2014;2(1):59–64.
66. Zahratunnisa N, Elya B, and Noviani A. Inhibition of alpha-glucosidase and antioxidant test of stem bark extracts of *Garcinia fruticosa* lauterb. Pharmacognosy Journal 2017;9(2):273–5. doi: 10.5530/pj.2017.2.46.



# Learning Medicinus

Continuing Professional Development (CPD)

Saat ini program pembelajaran CPD Medicinus diarahkan seluruhnya secara *online*, dengan tampilan terbaru yang bertajuk **Learning Medicinus**. Pada aplikasi tersebut, para apoteker akan melewati beberapa tahapan, yakni pelajari materi (artikel CPD), mengikuti kuis (pertanyaan yang berkaitan dengan materi CPD) dan mengunduh sertifikat (apabila apoteker sudah selesai mengerjakan kuis dengan capaian nilai lebih dari atau sama dengan 80). Bagi apoteker yang baru bergabung, bisa melakukan registrasi terlebih dahulu dengan cara klik kotak menu "**Daftar**", lalu mengisi beberapa pertanyaan terkait dengan data diri dan keprofesiannya sebagai Apoteker.

Dengan tampilan baru ini, diharapkan akan memudahkan para user (Apoteker) agar bisa mengikuti seluruh rangkaian program pembelajaran CPD Medicinus, kapan saja dan di mana saja.

Untuk mengikuti program pembelajaran CPD lebih lanjut, Anda bisa langsung mengaksesnya dengan men-scan QR Code atau melalui *link* yang tertera di samping ini:



[www.learning.medicinus.co](http://www.learning.medicinus.co)

# Modalitas Terapi *Striae*

**Ambar Aliwardani, Putti Fatiharani Dewi, Fiska Rosita, Indah Julianto**

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

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

## Abstrak

*Striae* atau *streichmark* merupakan lesi kulit jinak berupa guratan peradangan paralel tegak lurus dengan arah ketegangan kulit yang memiliki morbiditas kosmetik dan dapat meningkatkan risiko infeksi sekunder pada kasus yang berat. Berbagai modalitas terapi telah diperkenalkan seperti terapi topikal, terapi fisik menggunakan alat, laser, dan yang terbaru berupa terapi seluler menggunakan *platelet-rich plasma*. Berbagai pilihan modalitas terapi dilaporkan memberikan hasil yang bervariasi.

**Kata kunci:** *striae, streichmark, retinoid, laser, platelet-rich plasma*

## Abstract

*Striae* or *streichmark* is a form of benign skin lesion manifested as inflammatory streaks perpendicular to the direction of skin tension which has cosmetic morbidity and possesses risk of secondary infection in severe case. Various therapeutic modalities have been introduced, such as topical therapy, physical therapy using devices, lasers, and the latest is cellular therapy using *platelet-rich plasma*. Such varied treatment modalities are reported to have varied results.

**Keywords:** *striae, streichmark, retinoid, laser, platelet-rich plasma*

## Pendahuluan

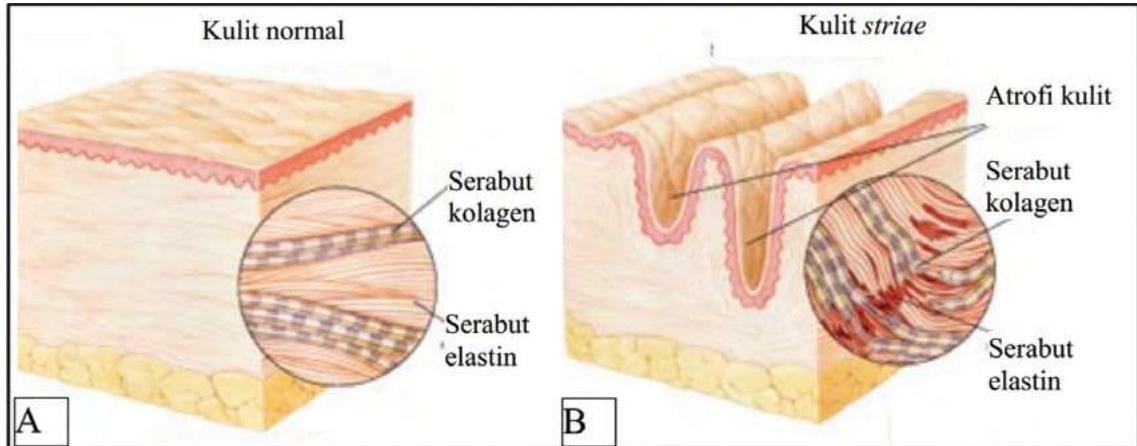
*Striae* atau *streichmark* adalah lesi kulit jinak akibat gangguan pada jaringan ikat dermis yaitu serabut elastik dan kolagen. Prevalensi *striae* bervariasi antara 11-88% pada semua kelompok usia. Berdasarkan jenis kelamin, *striae* dua kali lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria. Prevalensi pada ibu hamil sebesar 43-88%, wanita dewasa tidak hamil sebesar 35%, remaja wanita 77%, remaja pria 6-68%; dan pria dewasa sebesar 11%.<sup>1,2</sup> *Striae* memiliki etiologi multifaktorial, dan dihubungkan dengan tingkat pigmentasi kulit, tipe kulit Fitzpatrick V-VI, etnis tertentu, serta riwayat keluarga.<sup>2,3</sup>

Proses terjadinya *striae* melewati dua fase yaitu fase inflamasi awal (*striae rubra*) dan fase lanjut (*striae alba*). *Striae* umumnya berkembang pada awal masa remaja atau pada masa kehamilan serta pada kondisi medis seperti sindrom Cushing, sindrom Marfan, penggunaan steroid topikal jangka panjang, dan perubahan tubuh.<sup>1,2</sup>

*Striae* umumnya dikeluhkan karena mengganggu penampilan dan dapat menyebabkan infeksi sekunder. Beberapa modalitas terapi *striae* telah diperkenalkan, mulai dari terapi topikal, terapi fisik, laser, dan yang terbaru berupa terapi seluler menggunakan *platelet rich plasma* (PRP). Berbagai pilihan modalitas terapi dilaporkan memberikan hasil yang bervariasi.<sup>2,4</sup>

## Anatomii Kulit

Struktur kulit manusia terdiri dari tiga lapisan utama, dari yang paling superfisial yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Lapisan dermis tersusun oleh jaringan ikat padat yang terbentuk oleh kumpulan serabut kolagen dan elastik. Tipe kolagen terbanyak yang ditemui pada dermis adalah kolagen tipe I dan III. Serabut elastik dibentuk dari elastin dan mikrofibril fibrilin. Elastin memiliki susunan yang berbeda dengan kolagen yang memungkinkan kulit untuk meregang, mengerut, dan bergeser antar lapisan kulit.<sup>5</sup> Patogenesis *striae* terjadi di lapisan dermis, di mana lapisan ini mengalami atrofi akibat putusnya jaringan ikat padat sehingga terbentuk formasi skar (**Gambar 1**).<sup>2,6,7</sup>



**Gambar 1.** (A) Kulit normal: tampak susunan serabut kolagen dan elastin dermis. (B) Kulit *striae*: tampak serabut kolagen dan elastin pada lapisan dermis yang terputus sehingga menyebabkan formasi atrofi pada permukaan kulit.<sup>7</sup>

#### Etiologi

Etiologi pasti dari *striae* masih menjadi perdebatan karena keragaman kondisi klinis pada proses pembentukannya.<sup>12</sup> *Striae* dapat muncul pada beragam kondisi seperti predisposisi genetik (umumnya defek jaringan ikat contohnya sindrom Marfan), masa pubertas, perubahan habitus tubuh (misalnya perubahan berat badan yang cepat, latihan beban, obesitas), kehamilan, obat-obatan seperti penggunaan steroid topikal, terapi *human immunodeficiency virus* (HIV), kemoterapi, terapi tuberkulosis, kontrasepsi, neuroleptik, kondisi medis (anoreksia nervosa, demam tifoid, demam reumatik, penyakit hati kronis, hormon adrenokortikal berlebih pada sindrom Cushing), prosedur bedah (*mammoplasty*, transplantasi organ, bedah jantung, jahitan dengan tegangan kuat), dan idiopatik.<sup>1,4,8</sup>

#### Patofisiologi

Patofisiologi *striae* meliputi faktor genetik, mekanik, dan hormonal.<sup>1,2,8</sup> *Striae* berhubungan secara genetik dengan etnis dan riwayat keluarga. Derajat keparahan *striae* wanita ras Kaukasia dilaporkan memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan ras Afrika; tipe kulit Fitzpatrick V-VI lebih berisiko dan cenderung mengalami *striae gravidarum* yang lebih berat; sedangkan etnis India dan Malaysia lebih berisiko mengalami *striae* dibanding etnis Tionghoa.<sup>3,8</sup> Alasan yang mendasari kerentanan kulit yang lebih gelap untuk mengalami *striae* masih belum diketahui dengan jelas. Individu dengan *striae* dilaporkan memiliki riwayat keluarga dengan kondisi kulit yang serupa. Riwayat pada orang tua dan saudara kandung secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya *striae*.<sup>9</sup>

Faktor genetik seperti sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan, serta displasia ektodermal dilaporkan memiliki hubungan dengan terbentuknya *striae*. Pada *striae* yang terkait gen terdapat perubahan genetik yang mengode kolagen, elastin, dan fibrilin. Sindrom Marfan adalah suatu kumpulan gejala yang disebabkan oleh gangguan pada jaringan ikat sistemik. Gangguan tersebut disebabkan oleh adanya mutasi pada gen fibrilin (FBN)-1 yang terletak pada kromosom 15 di mana fibrilin-1 adalah salah satu komponen mikrofibril yang berperan dalam kekuatan dan fleksibilitas jaringan ikat. Gangguan pada sintesis FBN-1 menyebabkan pemecahan dan ketidakteraturan serabut elastis sehingga terbentuk *striae*.<sup>8,10</sup>

*Striae* dapat terbentuk akibat pengaruh mekanik. Daya regang mekanik menyebabkan pemecahan dan kerusakan serabut kolagen dan elastik serta reaksi inflamasi sehingga terbentuk *striae*. Kakeksia dan penyebab lain dari penurunan berat badan yang drastis adalah dua contoh kondisi di mana terjadi penurunan komponen dermal yang akan memengaruhi kemampuan peregangan kulit sehingga terbentuk *striae*. Peningkatan berat badan akan menyebabkan penebalan jaringan subkutan sehingga terjadi peregangan kulit yang berlebihan dan berperan terhadap terbentuknya *striae*.<sup>8</sup>

Faktor hormonal dan biokimia pada *striae* sebagian besar berhubungan dengan kehamilan, pubertas, dan penggunaan *corticosteroid*.<sup>2</sup> *Striae* pada kehamilan disebut dengan *striae gravidarum*. *Striae gravidarum* sering terjadi pada perut, payudara, dan paha, di mana merupakan area yang paling banyak mengalami peregangan kulit. Hormon estrogen, relaksin, dan adrenokortikal mengurangi ikatan

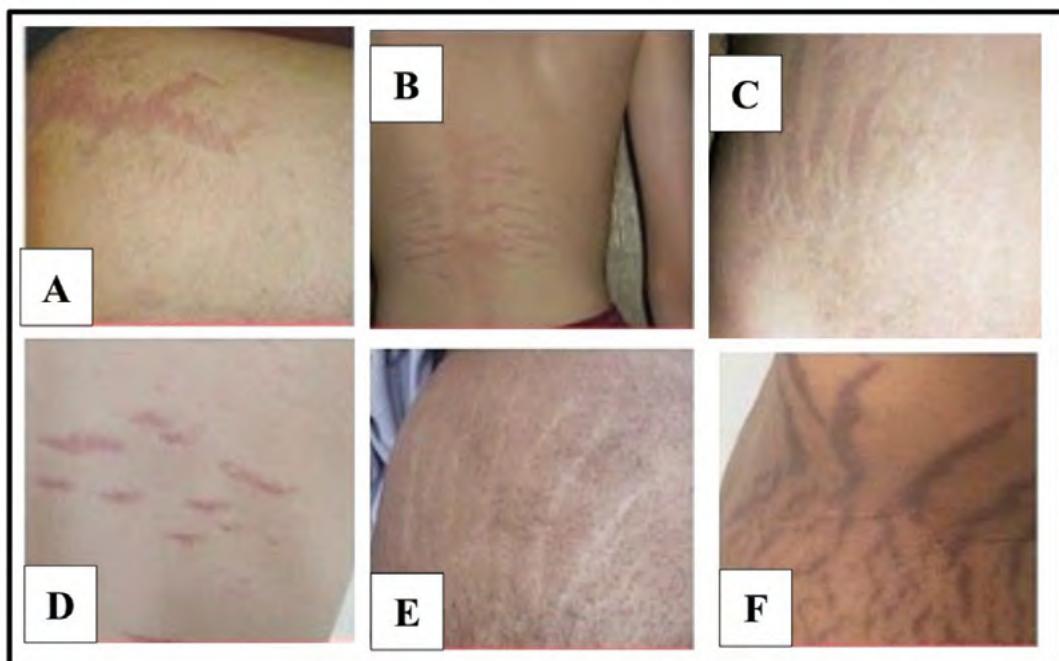
antarserabut kolagen sehingga menyebabkan pembentukan *striae* di area peregangan. Studi menyebutkan bahwa hormon relaksin dan estrogen serta hormon kortisol yang meningkat selama kehamilan menyebabkan akumulasi mukopolisakarida yang meningkatkan absorpsi air oleh jaringan ikat sehingga akan mudah terbelah apabila terdapat stres mekanik. Hal tersebut terjadi karena absorpsi air yang terlalu banyak mengurangi kohesi antarserabut jaringan ikat.<sup>8,11</sup>

Sindrom Cushing disebabkan terutama karena obat-obatan steroid. Efek katabolik hormon adrenokortikotropik dan kortisol memodulasi aktivitas fibroblas dan menyebabkan penurunan sekresi mukopolisakarida, perubahan serabut elastis, dan penurunan jumlah kolagen matriks dermis. Peningkatan kadar kortisol mengaktifkan transkripsi dan translasi protein enzim yang bertugas memberikan efek katabolisme protein sehingga menurunkan jumlah kolagen akibat adanya modulasi aktivitas fibroblas, yang akhirnya menyebabkan penurunan elastisitas kulit yang menjadi dasar terbentuknya *striae*.<sup>9</sup>

Ketidakseimbangan glukokortikoid karena penggunaan *corticosteroid* juga relevan dengan pembentukan *striae*. Penggunaan steroid topikal menghasilkan respons katabolik fibroblas menurunkan elastin dan kolagen. Pemberian topikal steroid poten pada kulit juga terbukti menurunkan kadar mukopolisakarida. Penggunaan steroid intravena dapat menyebabkan *striae* dengan mekanisme yang serupa dengan penggunaan topikal.<sup>12,12</sup>

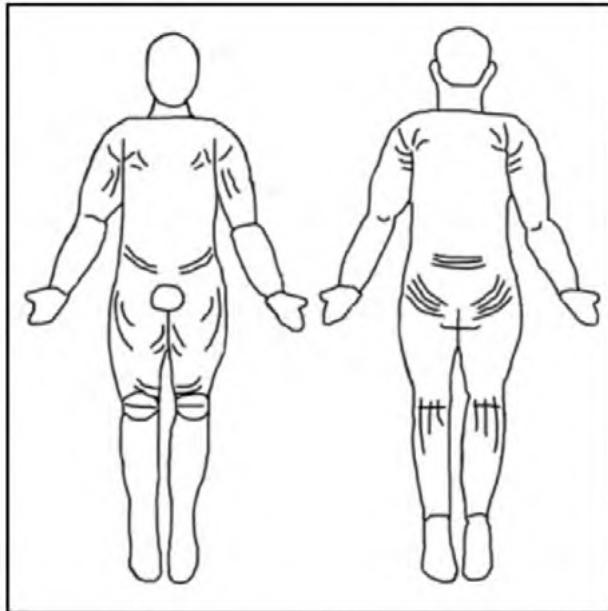
#### Gambaran Klinis

*Striae* mengalami perkembangan melalui tiga tahap yang berbeda, yaitu tahap akut yang ditandai dengan *striae rubra* dan sedikit hipertropik, tahap subakut yang ditandai dengan *striae purpura*, serta dilanjutkan dengan tahap kronis yang ditandai dengan hipopigmentasi (*alba*) dan *striae atrophican* (**Gambar 2**). *Striae rubra* adalah daerah kulit rata dengan warna merah jambu yang terasa gatal dan sedikit terangkat. Pada perjalanan klinisnya, *striae* akan cenderung bertambah panjang dan berwarna ungu lebih gelap, kemudian berkembang menjadi *striae alba* yang tampak putih, datar, dan cekung. *Striae* tidak memiliki folikel rambut, struktur adneksa, dan undulasi dermal yang normal.<sup>12,13</sup>



**Gambar 2.** (A) *Striae atrophican*. (B) *Striae distensae*. (C) *Striae gravidarum*. (D) *Striae rubra*. (E) *Striae alba*. (F) *Striae caeruleae*.<sup>14</sup>

*Striae* muncul dengan arah *perpendicular* atau tegak lurus dengan arah tegangan kulit. *Striae* umumnya akan semakin menghilang seiring berjalaninya waktu. Lokasi predileksi *striae* bervariasi tergantung pada kondisi tertentu (**Gambar 3**). Pada ibu hamil, *striae* lebih sering muncul di area abdomen, payudara, dan paha. Pada remaja putri predileksinya adalah di area paha, bokong, dan payudara, sedangkan pada remaja putra sering muncul di bagian punggung.<sup>12</sup>



**Gambar 3.** Distribusi anatomis *striae distensae*. Area yang terkena terutama pada regio mammae, aksila, abdomen, gluteus, femoral, kruris, dan patellar.<sup>12</sup>

### Diagnosis

Tahapan diagnosis *striae* dimulai dengan menganalisis riwayat perjalanan klinis, faktor risiko, dan menilai gambaran klinis melalui pemeriksaan fisik. Penegakan diagnosis dapat dibantu dengan pemeriksaan penunjang berupa dermoskopi dan pemeriksaan histopatologi.

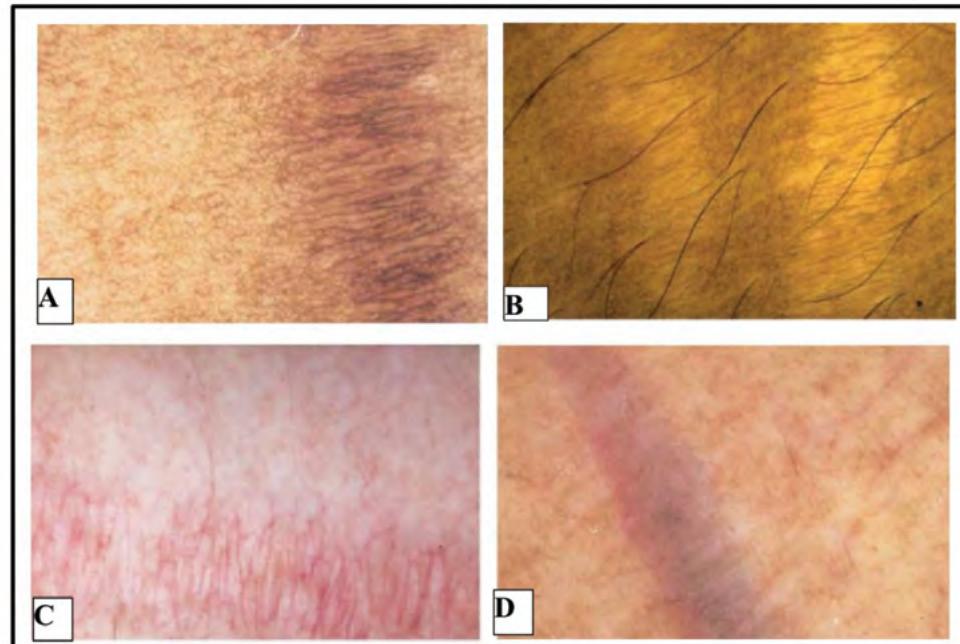
#### 1) Dermoskopi

*Striae* dapat diidentifikasi dengan jelas melalui pemeriksaan dermoskopi. Pada pemeriksaan dermoskopi, *striae* menunjukkan perubahan melanositik jaringan yang disebabkan karena gaya geser atau peregangan sehingga menyebabkan pecahnya melanosit dan apoptosis.<sup>12</sup> Metode pemeriksaan dermoskopi menunjukkan pola jaringan melanin yang berbeda pada kulit yang tampak normal dan *striae*. Pola-pola ini sangat bergantung pada tipologi kulit. Kulit normal dari subjek yang kulitnya lebih gelap menunjukkan gambaran sarang lebah (*honeycomb*) yang menonjol dan berpola sama, yang terdiri dari garis-garis tipis dan coklat yang membatasi daerah-daerah poligonal yang berwarna lebih terang. Gambaran dermoskopi pada *striae* diidentifikasi dan diklasifikasikan sebagai *striae alba* (putih), *striae rubra* (merah), *striae cerulae* (biru), dan *striae nigra* (hitam). *Striae alba* menunjukkan gambaran berkabut putih dengan struktur diskret dan sedikit pembuluh darah dermal. *Striae rubra* akan memberikan gambaran garis-garis dilatasi pembuluh darah yang melebar pada sudut 90° ke arah lesi. *Striae cerulae* menunjukkan garis melintang berwarna kebiruan. *Striae nigra* menunjukkan gambaran melanotik yang jelas dan masih berhubungan dengan jaringan melanotik *honeycomb* pada struktur kulit normal (**Gambar 4**).<sup>12,15</sup>

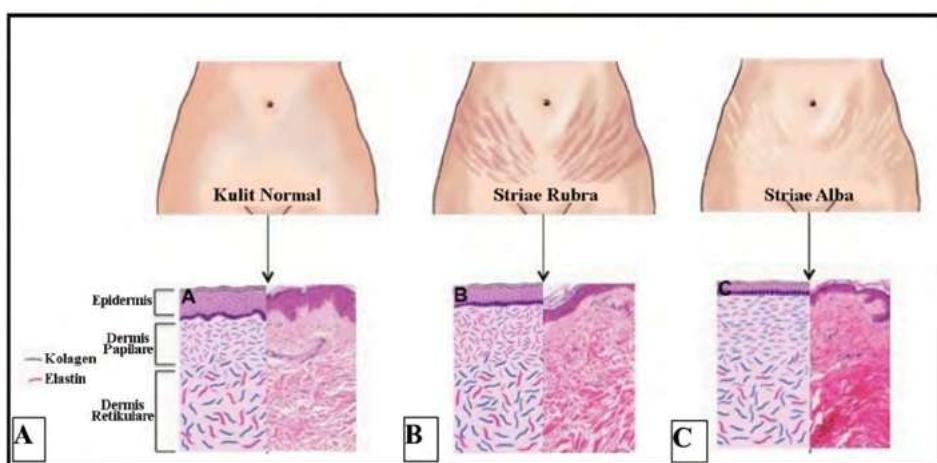
#### 2) Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi pada *striae* dapat dilakukan melalui biopsi kulit. *Striae* menunjukkan kelainan pada tiga komponen inti yang berkaitan dengan kekuatan tarikan dan elastisitas kulit, yaitu kolagen, elastin, serta fibrillin, termasuk juga perubahan dalam degranulasi sel mast serta makrofag di sekitar serabut elastis di pertengahan dermal, yang mengakibatkan elastolisis.<sup>13</sup>

Histologi kulit normal menunjukkan proyeksi epidermal (*rete ridges*) yang jelas terlihat. Serabut kolagen dan elastin tersusun secara acak dan tipis pada papila dermis, sementara kumpulan kolagen tebal mendominasi retikuler dermis. Pada *striae rubra*, serabut elastis tipis mendominasi dengan perubahan struktural pada kolagen serta terdapat edema dermal dan peningkatan aktivitas mikrovaskular sehingga muncul eritema. Pada *striae alba* terdapat atrofi epidermis dengan hilangnya *rete ridges*, serabut kolagen padat dan serabut elastis yang tersusun paralel terhadap *epidermal junction*, serta penurunan mikrovaskular yang menyebabkan warna pucat (**Gambar 5**).<sup>13</sup>



**Gambar 4.** Gambaran dermoskopi *striae*. (A) *Striae nigra*: tampak pola melanotik pada *striae* yang merupakan lanjutan kumpulan melanotik kulit normal di sebelahnya. (B) *Striae alba*: tampak gambaran perkabutan putih diskret. (C) *Striae rubra*: tampak pelebaran pembuluh darah tegak lurus dengan aksis *striae*. (D) *Striae caeruleae* tampak *striae* berwarna kebiruan.<sup>15</sup>



**Gambar 5.** Gambaran histopatologi dengan pengecetan *hematoxylin & eosin*.

- (A) Kulit normal: tampak kumpulan serabut kolagen dan elastin bertambah tebal secara bertahap mengarah ke area dermis yang lebih dalam.
- (B) *Striae rubra*: pada lapisan dermis tampak limfosit perivaskular dan terdapat peningkatan glikosaminoglikan
- (C). *Striae alba*: tampak serabut kolagen teregang, tersusun sejajar dengan *dermoepidermal junction*, dan terdapat sedikit infiltrasi limfosit.<sup>13</sup>

## Modalitas terapi

Terapi pada *striae* bertujuan untuk meningkatkan produksi kolagen kulit dan aktivitas fibroblas dengan memperbaiki kekuatan jaringan, mengurangi vaskularisasi lesi terutama *striae rubra*, meningkatkan pigmentasi pada *striae alba*, memperbaiki proliferasi sel, perfusi darah, efek antiinflamasi, dan meningkatkan hidrasi kulit.<sup>2</sup> Modalitas terapi *striae* bervariasi dalam hal jenis dan tingkat keberhasilannya. Modalitas terapi tersebut meliputi terapi topikal, fisik, sinar/laser, dan *platelet-rich plasma* (PRP).<sup>13</sup>

### Terapi Topikal

Beberapa modalitas terapi topikal yang dapat diberikan antara lain *retinoid*, ekstrak *Centella asiatica*, *hyaluronic acid*, gel silikon, formulasi berbahan dasar minyak, dan *chemical peeling*.

- *Retinoid*

*Retinoid* dapat meningkatkan jumlah kolagen dermal melalui modulasi *tumor growth factor-beta* (TGF-β) yang mengatur sintesis fibroblas pada matriks ekstraseluler. Stimulasi fibroblas menyebabkan peningkatan kadar kolagen tipe I dan III. *Retinoid* yang digunakan adalah *tretinoin* topikal pada konsentrasi 0,025-0,1%. Dosis harian (satu kali sehari malam hari) *tretinoin* 0,1% selama 6 bulan pada *striae rubra* dilaporkan mengurangi skor keparahan *striae* dibandingkan kontrol placebo. *Tretinoin* topikal 0,05% dibandingkan injeksi PRP intralesi menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan pascapengobatan, namun perbaikan klinis dan kepuasan pasien pada kelompok PRP lebih baik dibandingkan *tretinoin* topikal.<sup>13</sup> Dosis yang lebih rendah yaitu 0,025% tidak memberikan hasil akhir signifikan setelah 7 bulan pengamatan.<sup>12</sup> *Tretinoin* dilaporkan lebih efektif digunakan pada *striae rubra*.<sup>14</sup> Efek samping penggunaan *tretinoin* adalah muncul eritema pada lesi, kulit mengelupas, dan gatal. *Tretinoin* relatif aman digunakan namun terdapat perbedaan pendapat dari beberapa studi dengan *level of evidence* (LOE) 1.<sup>13,16</sup>

- Ekstrak *Centella asiatica*

Tanaman pegagan atau *Centella asiatica* mengandung *cepanes* yang memiliki sifat antiinflamasi, *thiosulfate* (memiliki aktivitas antiseptik fibrinolitik), dan *asiaticoside* yang mampu meningkatkan jumlah kolagen tipe I serta maturasi bekas luka. *Centella asiatica* menstimulasi aktivitas fibroblas dan bekerja antagonis terhadap efek glukokortikoid.<sup>1</sup> Ekstrak *Centella asiatica* yang digunakan dalam sediaan topikal dapat dicampur dengan zat aktif lain. Penggunaan ekstrak pegagan pada *striae rubra* menunjukkan perbedaan signifikan serta tidak ditemui efek samping setelah 12 minggu. Ekstrak *Centella asiatica* tergolong aman digunakan dan efektivitasnya dalam terapi *striae* didukung oleh studi dengan LOE 1.<sup>1,12,13</sup>

- *Hyaluronic acid*

*Hyaluronic acid* memiliki kemampuan meningkatkan retensi air di kulit, mempercepat penyembuhan luka, menstimulasi aktivitas fibroblas dan produksi kolagen untuk mengembalikan hilangnya kolagen yang disebabkan oleh perubahan hormon atau peregangan mekanik.<sup>2</sup> *Hyaluronic acid* tersedia dalam bentuk topikal berupa krim yang dikombinasikan dengan bahan lain. Penggunaan kombinasi *hyaluronic acid* dapat membantu mencegah *striae gravidarum*, relatif aman digunakan, dan efektivitasnya dalam terapi *striae* didukung oleh studi dengan LOE 1.<sup>13,16</sup>

- Gel silikon

Gel silikon dan balutan oklusif diyakini memiliki mekanisme yang sama seperti perawatan bekas luka, karena *striae* merupakan bentuk jaringan parut kulit.<sup>1</sup> Penggunaan gel silikon untuk *striae* selama 6 minggu menunjukkan peningkatan kadar kolagen tipe I yang signifikan serta penurunan melanin secara histologis.<sup>12</sup> Efek samping yang dilaporkan berupa sensasi kulit kering. Gel silikon tergolong aman digunakan dan efektivitasnya dalam terapi *striae* didukung oleh studi dengan LOE 1.<sup>13,16</sup>

- Formulasi kosmetik berbahan dasar minyak

Kosmetik berbahan dasar minyak seperti *cocoa butter*, lemak nabati yang berasal dari tanaman coklat, dapat berfungsi membantu melembapkan kulit.<sup>1,12</sup> Penggunaan *cocoa butter* yang diaplikasikan satu kali sehari pada trimester kedua kehamilan sampai saat persalinan dapat membantu mencegah *striae gravidarum*.<sup>11,16</sup> Penggunaan kosmetik dengan formulasi berbahan dasar minyak seperti *cocoa butter* relatif aman digunakan, namun bukti klinis yang ada belum dapat mendukung peranannya dalam terapi *striae* (LOE 1).<sup>1,12,16</sup>

- *Chemical peeling*

*Chemical peeling* atau kemoeksfoliasi adalah metode ablasi menggunakan agen kimia. Pada kasus *striae*, *chemical peeling* menyebabkan keratokoagulasi, denaturasi protein pada dermis, mengaktifkan sitokin proinflamasi, dan merangsang produksi serta deposisi kolagen dan elastin baru. Beberapa agen yang dapat digunakan adalah *glycolic acid*, *ascorbic acid*, *zinc sulphate*, *tyrosine*, *tretinoin*, dan *trichloroacetic acid* (TCA).<sup>12,17</sup> Penggunaan Easy Peel® (*carboxylic acid*, L-*ascorbic acid*, *hydantoin*, *citric acid*, *sodium laureth sulfate*, *cocamide*, *saponin*,

*hexylene glycol*, dan eksipien, ditambah 3,2 ml TCA 50%) setiap bulan dan maksimal 8 kali menunjukkan perbaikan lesi *striae* menjadi lebih halus dan warnanya lebih merata. Efek samping yang dilaporkan berupa rasa tidak nyaman saat pengolesan, eritema akut, dan hiperpigmentasi. Tidak terdapat laporan timbul jaringan parut akibat konsentrasi TCA yang tinggi. Penggunaan *chemical peeling* sebaiknya dikombinasikan dengan terapi lain untuk mencapai perbaikan klinis yang lebih maksimal. *Chemical peeling* relatif aman digunakan dengan LOE 2-4.<sup>1,13</sup>

### Terapi Fisik

Beberapa modalitas terapi fisik yang dapat diberikan adalah mikrodermabrasи, *microneedling*, subsisi, dan radiofrekuensi (RF).

- Mikrodermabrasи

Mikrodermabrasи menggunakan agen fisik seperti *alumunium oxide* bertujuan untuk mencapai perbaikan kulit.<sup>1</sup> Trauma yang ditimbulkan pada proses mikrodermabrasи akan memicu neokolagenesis serta deposisi elastin dan memfasilitasi agen topikal untuk menembus dermis dengan lebih efektif.<sup>11</sup> Mikrodermabrasи menggunakan kristal korundum pada *striae rubra* dan *alba* seminggu sekali selama 8 minggu berturut-turut menunjukkan lesi kulit menjadi lebih lembut dan halus dengan efek samping minimal. Studi lain melaporkan mikrodermabrasи yang dilakukan setiap minggu dengan total 5 kali sesi terapi menunjukkan perbaikan klinis pada 12 minggu pascaperlakuan. Perbaikan tampak lebih jelas pada kasus *striae rubra* dibanding *striae alba*. Mikrodermabrasи tergolong aman digunakan serta didukung studi klinis dengan LOE 2.<sup>1,12,13</sup>

- *Microneedling*

*Microneedling* merupakan salah satu teknik terapi jaringan parut secara mekanik menggunakan jarum-jarum kecil pada suatu alat untuk memberikan kerusakan mikro pada kulit, khususnya lapisan dermis, untuk memicu proses inflamasi yang diikuti dengan proses neokolagenesis dan *remodelling*. Jarum-jarum kecil digunakan untuk memberikan efek kerusakan pada dermis tanpa harus banyak merusak lapisan epidermis. *Microneedling* menghasilkan penebalan epidermal dan dermal melalui stimulasi produksi kolagen tipe I dan III serta produksi elastin.<sup>12,18</sup> *Microneedling* untuk *striae* pada tipe kulit Fitzpatrick I-V dengan perawatan setiap bulan (1-3 kali rangkaian terapi) menunjukkan perbaikan klinis setelah rata-rata 1,8 kali terapi. Perbedaan tipe kulit Fitzpatrick tidak memengaruhi hasil penelitian secara signifikan, hasil signifikan tampak terutama pada area kulit yang tebal (paha dan gluteus) dibandingkan area kulit yang tipis (payudara). Efek samping berupa eritema yang bersifat sementara. *Microneedling* relatif aman digunakan dan didukung oleh hasil studi klinik LOE 2-4.<sup>1,12</sup>

- Subsisi

Subsisi adalah teknik bedah yang dikembangkan untuk mengobati bekas luka yang cekung ke dalam. Sebuah studi membandingkan subsisi dan krim *tretinoi*n 0,1% pada pasien *striae alba*. Setelah 3 bulan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok perlakuan dan dilaporkan efek samping berupa nekrosis pada *striae* sehingga terapi tersebut tidak direkomendasikan.<sup>12</sup>

- Radiofrekuensi

Radiofrekuensi (RF) bekerja dengan memanaskan kandungan air dalam jaringan untuk menyebabkan cedera termal dan denaturasi sebagian dari serabut kolagen dan elastik sehingga terjadi *remodeling* serta aktivasi seluler yang merangsang neokolagenesis fibroblas.<sup>1,13</sup> *Striae alba* yang diterapi dengan RF nanofraktional (*Venus Viva<sup>TM</sup>*) tiga sesi dengan jarak 4 minggu (total 12 minggu) menunjukkan peningkatan signifikan pada jumlah kolagen dan elastin dengan efek samping berupa hiperpigmentasi pascainflamasi. RF tergolong aman digunakan dan didukung oleh studi dengan LOE 1.<sup>12,13,19</sup>

### Terapi Sinar

Modalitas terapi sinar yang dapat diberikan pada *striae* meliputi sinar nonkoheren, laser non-ablatif, dan laser ablatif.

- Sinar nonkoheren

Berbagai sumber sinar nonkoheren menghasilkan efek fotobiomodulator yang dapat memicu *remodelling* kolagen dermis. Sinar inframerah, *intense pulse light* (IPL), dan sinar ultraviolet adalah beberapa jenis sinar nonkoheren yang bisa digunakan.<sup>13</sup> Penggunaan sinar inframerah menggunakan panjang gelombang 800-1800 nm, IPL Vasculight Plus menggunakan panjang gelombang 515 dan 1200 nm, sinar ultraviolet B gelombang pendek (*narrow-band UV B/NBUVB*) menggunakan panjang gelombang 290-320 nm dengan laser UVB eksimer XeCl 308 nm menunjukkan hasil yang bervariasi. Sinar nonkoheren relatif aman digunakan dengan LOE beragam antara 1-4.<sup>1,12,13,17</sup>

- Laser non-ablatif

Laser 308-nanometer (nm) *xenon chloride* (XeCl) *excimer* mampu memperbaiki lesi hipopigmentasi dengan cara menyebabkan cedera kulit serta merangsang pembentukan kolagen dan elastin. Laser 585 dan 595 nm *pulsed-dye laser* (PDL) bermanfaat untuk *remodelling* kolagen

dan mengurangi eritema, namun tidak menghilangkan tekstur seperti bekas luka dan atrofi terkait dengan *striae*. Laser 1410, 1450, 1540; dan 1550 nm Erbium:Glass (Er:Glass) menghasilkan energi cahaya yang menembus ke dalam dermis superfisial untuk memproduksi "zona mikrotermal" yang menyebabkan nekrosis epidermis lokal bersamaan dengan denaturasi kolagen. Jaringan nekrosis dikeluarkan dan terjadi neokolagenesis.<sup>13</sup> Laser Neodymium-Doped YAG (Nd:YAG) 1064 nm mampu meningkatkan kolagen kulit pada *striae immature*.<sup>1,12</sup>

Laser Nd:YAG fraksional 1064 nm dan Er:Glass 156 nm menunjukkan perbaikan klinis pada kasus *striae*, namun pada penggunaan laser Nd:YAG nyeri yang dilaporkan lebih minimal.<sup>19</sup> Perbaikan klinis *striae* dengan laser Nd:YAG 1064 nm dilaporkan terjadi setelah 4 sesi terapi (interval 3 minggu) didukung dengan peningkatan serabut elastik dan kolagen pada evaluasi histologi.<sup>1,12</sup>

Penggunaan laser non-ablatif memiliki efisiensi yang beragam. Pemilihan terapi yang bertujuan untuk mengurangi vaskularitas *striae* direkomendasikan menggunakan PDL, laser copper bromide, dan laser Nd:YAG 1064 nm (LOE 2-4), sedangkan untuk meningkatkan melanin/pigmentasi direkomendasikan laser excimer xenon chloride (XeCl) 308 nm (LOE 1).<sup>1,12,13,17</sup>

- **Laser ablatif**

Laser ablatif seperti laser dengan panjang gelombang 10600 nm CO<sub>2</sub> adalah perawatan efektif untuk jaringan parut karena mampu mengikis lapisan epidermal dan dapat menembus jauh ke dermis. Ablasi dan koagulasi jaringan menstimulasi neokolagenesis serta deposisi elastin. Studi membandingkan laser ablatif CO<sub>2</sub> 10600 nm (eCO2<sup>TM</sup>) dan Er:YAG (Spectra<sup>TM</sup>) selama minimal 2 sesi (interval 4 minggu) pada *striae gravidarum* tipe kulit Fitzpatrick II dan IV menunjukkan perbaikan klinis, namun tidak ada perbedaan signifikan dari kedua jenis laser. Efek samping yang dilaporkan berupa hiperpigmentasi sementara. Studi klinik yang mendukung penggunaan laser ablatif memiliki LOE 2 dan 4.<sup>13</sup>

Semua jenis laser ablatif tergolong aman digunakan, namun dibandingkan dengan laser non-ablatif, laser ablatif memiliki hasil klinis yang lebih beragam. Risiko tinggi hiperpigmentasi menjadi perhatian pasien dengan kulit berwarna.<sup>1,12,13,17</sup>

#### **Terapi platelet-rich plasma (PRP)**

Platelet-rich plasma mengandung berbagai faktor pertumbuhan seperti *platelet degradation growth factor* (PDGF-a, PDGF-b) yang terbukti menjadi agen kemotaktik makrofag dan fibroblas, meningkatkan glikosaminoglikan dan deposisi fibronektin, *transforming growth factor* (TGF-b1 dan 2), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). PRP yang diaktifkan meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) terutama MMP-1 yang selanjutnya akan memfasilitasi pembuangan fragmen kolagen yang rusak di MES sehingga deposisi kolagen baru lebih optimal.<sup>17,20</sup> Injeksi PRP relatif aman dan efektif karena memiliki efek samping minimal tanpa risiko reaksi alergi karena menggunakan komponen dari darah pasien sendiri. Terapi ini menjadi modalitas yang dinilai efektif untuk *striae* terutama pada pasien dengan tipe kulit Fitzpatrick III dan IV dengan risiko mengalami hiperpigmentasi setelah pengobatan lain seperti CP atau laser.<sup>13</sup>

Kombinasi RF fraksional plasma dengan PRP setiap 2 minggu dengan total 4 sesi menunjukkan pengurangan ukuran *striae* hingga 74% 2 bulan pascasesi. Efek samping berupa hiperpigmentasi pascainflamasi yang membaik setelah 4 minggu.<sup>13</sup> PRP secara intradermal dengan teknik *nappage* pada area *striae* dengan jarum insulin 31G diikuti *microneedling* sampai 2-4 mm melebihi batas lesi *striae* dengan *dermaroller* 1 mm hingga tampak titik-titik perdarahan, kemudian diaplikasikan TCA dengan konsentrasi 35% pada batas lesi selama 1 menit. Evaluasi klinis pada minggu kesembilan setelah 3 sesi (interval 3 minggu) terapi menunjukkan perbaikan menyeluruh pada lesi.<sup>21</sup>

#### **Kesimpulan**

Terapi *striae* dilakukan untuk mengatasi masalah penampilan dan risiko infeksi sekunder pada kasus yang berat. Modalitas terapi *striae* meliputi terapi topikal, fisik, sinar/laser, dan PRP. Terapi topikal berupa *retinoid* topikal 0,05% dan *chemical peeling* TCA 35%; baik tunggal maupun kombinasi memberikan hasil perbaikan klinis yang signifikan. Terapi fisik menggunakan mikrodermabrasi dan *microneedling* memberikan hasil yang lebih unggul dari *subsis* maupun radiofrekuensi. Laser sinar nonkohären yaitu sinar inframerah, *intense pulse light* (IPL), dan sinar ultraviolet tergolong aman digunakan dengan efek samping minimal. Penggunaan laser non-ablatif yang direkomendasikan untuk mengurangi vaskularisasi *striae* adalah PDL, laser copper bromide, dan laser Nd:YAG 1064 nm, sedangkan untuk meningkatkan melanin/pigmentasi yang direkomendasikan adalah penggunaan laser excimer xenon chloride (XeCl) 308 nm. Laser ablatif memiliki risiko hiperpigmentasi pascatindakan. Modalitas terapi kombinasi injeksi PRP dengan MDA menunjukkan efisiensi lebih tinggi dengan durasi perawatan yang lebih pendek.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Himdani S, Ud-Din S, Gilmore S, Bayat A. *Striae distensae: a comprehensive review and evidence-based evaluation of prophylaxis and treatment.* Br J Dermatol. 2014;170(3):527-47.
2. Lu H, Guo J, Hong X, Chen A, Zhang X, Shen S. Comparative effectiveness of different therapies for treating striae distensae a systematic review and network meta analysis. Medicine. 2020;99(39):e22256.
3. Tang-Lin L, Liew HM, Koh MJ, Allen JC, Tan TC. Prevalence of striae gravidarum in a multi-ethnic asian population and the associated risk factors. Australas J Dermatol. 2017;58(3):e154-5.
4. Lokhande AJ, Mysore V. *Striae distensae treatment review and update.* Indian Dermatol. Online J. 2019;10(4):380-95.
5. Mescher AL. Skin: Epidermis and dermis. Dalam: Mescher AL, editor. Junquiera's Basic Histology Text & Atlas. Edisi ke-13. USA: McGrawHill; 2013.h.100.
6. Maari C, Powel J. Dermal connective tissue disoreded. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019.h.1197.
7. Anejo health communications. Streh mark. 2020. Tersedia dari <https://anejo.eu/products/physical/charts/dermatology/stretch-marks/stretch-marks/>. Diunduh Januari 2021.
8. Gilmore SJ, Vaughan BL, Madzvamuse A, Maini PK. A Mechanochemical model of striae distensae. Math Biosci. 2012;240:141-7.
9. Kocaöz S, Beşer NG, Kizilirmak A. *Striae gravidarum in primigravid women: prevalence, risk factors, prevention interventions and body image.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;2019:1-7.
10. Ledoux M, Beauchet A, Fermanian C, Boileau C, Jondeau G, Saiag P. A case-control study of cutaneous signs in adult patients with Marfan disease: diagnostic value of striae. J Am Acad Dermatol. 2011;64:290-5.
11. Farahnik B, Park K, Kroumpouzos G, Murase J. *Striae gravidarum: risk factors, prevention, and management.* Int J Womens Dermatol. 2017;3(00):77-85.
12. Ross NA, Ho D, Fisher J, Mamalis A, Heilman E, Saedi N, dkk. *Striae distensae: preventative and therapeutic modalities to improve aesthetic appearance.* Dermatol Surg. 2017;43(00):635-48.
13. Hague A, Bayat A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A Systematic Review. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):559-68.
14. Medi DC. Type of streh marks: striae classification. 2020. Tersedia dari <https://www.dietscoach.com/2020/06/stretch-marks-types.html>. Diunduh Januari 2021.
15. Hermanns JF, Pierard G. High-resolution epiluminescence colorimetry of striae distensae. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(00):282-7.
16. Ud-Din S, Mcgeorge D, Bayat A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:211-22.
17. Keen MA. *Striae distensae: what's new at horizon?* BJMP 2016;9(3):a919.
18. Alster TS, Li MK. Microneedling treatment of striae distensae in light and dark skin with long-term follow up. Dermatol Surg. 2019;00:1-7.
19. Pongsrihadulchai N, Chalermchai T, Ophaswongse S, Pongsawat S, Udompataikul M. An efficacy and safety of fractional radiofrequency for the treatment of striae alba. J Cosmet Dermatol. 2016;00:1-7.
20. Hodeib AA, Hassan GFR, Ragab MNM, Hasby EA. Clinical and immunohistochemical comparative study of the efficacy of carboxytherapy vs platelet-rich plasma in treatment of stretch marks. J Cosmet Dermatol. 2018;17(6):1008-15.
21. Ibrahim Z, El-Tatawy RA, El-Samony MA, Ali DAM. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. J Cosmet Dermatol. 2015;14: 336-46.

# Perlindungan Kulit Selama Beraktivitas di Luar Ruangan

**apt. Natalia Ni Putu Paramita, S.Farm.**

## Abstrak

Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh manusia yang memiliki banyak fungsi penting, di antaranya melindungi tubuh terhadap lingkungan luar, menjaga temperatur tubuh, dan sebagai lokasi sintesis beberapa jenis hormon. Sebagai organ terluar, kulit juga rentan terhadap kerusakan yang diakibatkan oleh paparan berbagai substansi eksogen, salah satunya paparan sinar ultraviolet (UV). Radiasi sinar UV dalam intensitas dan durasi tertentu berpotensi menimbulkan dampak buruk pada kulit, baik yang bersifat akut maupun kronis. Tabir surya (*sunscreen/sunblock*) merupakan sediaan yang diaplikasikan pada permukaan kulit untuk melindungi kulit dari efek merugikan radiasi sinar UV. Terdapat banyak pilihan senyawa yang dapat diformulasikan menjadi sediaan tabir surya, namun untuk mendapatkan perlindungan optimal, diperlukan tabir surya dengan spektrum luas dan nilai SPF yang sesuai dengan indeks UV di suatu tempat, serta formulasi yang baik sehingga terbentuk sediaan topikal yang dapat memberikan proteksi yang diperlukan.

**Kata kunci:** kulit, tabir surya, ultraviolet, indeks UV

## Abstract

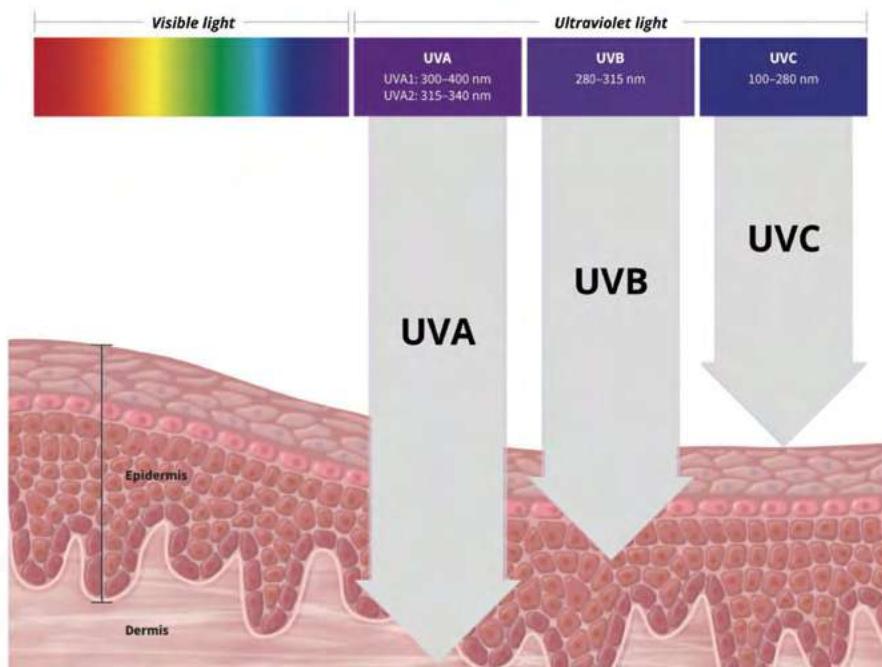
Skin covers almost entire body's external surface and responsible for many essential functions, including protection from outer environment, keeping body temperature, and as the unique site of hormone synthesis. As the outer layer of the body, skin is also a subject of damage induced by exogenous substance exposure, one of them is exposure of ultraviolet (UV) light. Radiation of UV light in certain intensity and duration could potentially harm the skin, either in acute or chronic exposure. Sunscreen/sunblock is a formulation of skin care that should be applied on skin to provide protection from UV-induced skin damage. There are many active ingredients that could be an option to formulate sunscreen, but in order to obtain optimal protection, a wide spectrum sunscreen with SPF value that is suitable to the UV index at certain area is therefore necessary, as well as good sunscreen formulation for topical preparation that could provide the desired protection.

**Keywords:** skin, sunscreen, ultraviolet, UV index

Kulit merupakan salah satu organ tubuh paling luar yang memiliki peran penting untuk melindungi tubuh dari lingkungan sekitar dan juga memiliki nilai estetika. Oleh karena itu kesehatan dan keindahan kulit perlu dijaga. Kulit yang sehat dapat dinilai dari warna, kelembapan, kelenturan, dan tekstur kulit. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan, terdapat berbagai jenis produk kosmetik yang dapat digunakan untuk menjaga kesehatan dan keindahan kulit sehari-hari. Bagi seseorang yang sering beraktivitas di luar ruangan perlindungan kulit dari paparan sinar matahari berlebih sangat diperlukan. Hal ini untuk menjaga agar kulit terhindar dari dampak buruk paparan radiasi sinar ultraviolet (UV) matahari.<sup>1,2</sup>

## PAPARAN SINAR ULTRAVIOLET (UV) MATAHARI

Paparan sinar matahari dalam waktu dan intensitas yang cukup memberikan banyak manfaat kesehatan bagi tubuh. Sebaliknya, paparan sinar matahari yang berlebihan dan/atau dalam jangka waktu yang lama dapat membawa dampak buruk pada kulit karena matahari juga memancarkan sinar ultraviolet (UV).<sup>3</sup> Sinar UV dapat dibedakan berdasarkan panjang gelombangnya, dan masing-masing jenis sinar UV ini akan menimbulkan efek yang berbeda pada kulit.<sup>4</sup>



**Gambar 1.** Frekuensi radiasi sinar UV dan efeknya terhadap kulit (Adaptasi dari Sander M, et al. 2020)

Dapat dilihat pada gambar di atas, berdasarkan panjang gelombangnya, sinar UV terbagi menjadi UVA1 (300-400 nm), UVA2 (315-340 nm), UVB (280-315 nm), dan UVC (100-280 nm). Dari ketiga sinar UV tersebut, lebih dari 95% sinar UV yang mencapai permukaan bumi adalah sinar UVA dan sekitar 5% dari sinar UV adalah sinar UVB. Sinar UVC tidak mencapai permukaan bumi karena diserap oleh lapisan ozon pada atmosfer bumi. Secara umum, semakin kecil panjang gelombang sinar UV, maka semakin besar potensi radiasinya untuk menimbulkan efek negatif bagi kesehatan tubuh, terutama bagi kulit, karena semakin kuat kemampuannya untuk menembus lapisan kulit ke lapisan lebih dalam.<sup>5,6</sup>

Sinar UVA dipancarkan dengan intensitas yang hampir sama sepanjang hari dan memiliki kemampuan untuk menembus lapisan ozon, awan, dan kaca jendela. Selain itu, sinar UVA juga dapat menembus hingga lapisan kulit yang dalam yaitu lapisan dermis dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang secara tidak langsung merusak DNA pada kulit sehingga menyebabkan terjadinya *photoaging* (penuaan kulit) dan karsinogenesis.<sup>4,5</sup> Sementara itu, sinar UVB dipancarkan dengan intensitas yang bervariasi sepanjang hari yang mencapai puncaknya pada pagi menjelang siang hari (sekitar pukul 10.00–14.00). Sinar UVB diserap sebagian oleh lapisan ozon dan awan, dan tidak menembus kaca jendela. Berbeda dengan sinar UVA, sebagian besar sinar UVB diserap atau dihamburkan oleh lapisan *stratum corneum* dan sebagian kecil lainnya akan mencapai epidermis dan bagian superfisial dermis. Oleh karena itu, secara umum sinar UVB dapat menyebabkan *tanning* dan *sunburn*.<sup>1,5,7</sup>

Tingkat radiasi sinar UV di suatu daerah pada waktu tertentu setiap harinya dapat diketahui melalui *ultraviolet index* (UVI). World Health Organization (WHO) mendefinisikan UVI sebagai perhitungan kekuatan radiasi ultraviolet (UV) yang menembus lapisan ozon di tempat dan waktu tertentu.<sup>6</sup> UVI berkisar dari 0 hingga 11+, di mana semakin tinggi UVI, semakin besar potensi sinar UV tersebut untuk merusak organ kulit dan mata, serta semakin sedikit waktu yang dibutuhkan untuk menimbulkan efek merugikan. Oleh karena itu, pengetahuan akan UVI bermanfaat untuk meningkatkan kewaspadaan masyarakat terhadap risiko paparan sinar UV yang berlebihan dan tindakan perlindungan yang harus dilakukan.<sup>6,8</sup> Daerah tropis seperti Indonesia, mempunyai UVI yang tinggi, bahkan bisa mencapai UVI 10-11+ pada siang hari. Untuk itu, diperlukan perlindungan terhadap kulit terutama apabila akan beraktivitas (di luar ruangan khususnya) pada siang hari agar terhindar dari efek buruk paparan sinar matahari pada waktu tersebut.<sup>8</sup>



Gambar 2. Klasifikasi UVI berdasarkan WHO terkait dampaknya terhadap kulit (Adaptasi dari Jacob TBA, et al. 2020)

#### EFEK PAPARAN RADIASI SINAR UV TERHADAP TUBUH

Radiasi sinar UV matahari merupakan faktor risiko terjadinya kanker kulit dan banyak gangguan kulit lainnya. Namun demikian, sinar UV juga memberikan manfaat kesehatan bagi manusia melalui peranannya dalam sintesis vitamin D dan endorfin secara alami di kulit.<sup>9</sup> Meskipun sinar UV memberikan efek yang bervariasi bagi kesehatan manusia, paparan radiasi sinar UV yang berlebihan dan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan berbagai efek negatif, baik akut maupun kronis pada kulit.<sup>1,6,10</sup>

Berikut adalah efek sinar UV terhadap kulit:<sup>1,6,10</sup>

##### 1. Efek akut (cepat)

Peradangan pada kulit yang ditandai dengan kemerahan (eritema), terjadi dalam 6-24 jam setelah paparan sinar matahari.

- Sunburn:* Peradangan pada kulit yang ditandai dengan kemerahan (eritema), terjadi dalam 6-24 jam setelah paparan sinar matahari.
- Tanning:* Perubahan warna kulit menjadi lebih gelap.
- Kerusakan mata berupa fotokeratitis, ditandai dengan mata merah, nyeri kepala, mata berair, dan pandangan kabur. Terjadi sekitar 6 jam setelah terpapar sinar matahari.
- Fotosensitivitas: Reaksi abnormal akibat paparan sinar matahari yang membuat kulit menjadi merah, gatal, Bengkak dan timbul ruam.



Gambar 3. Sunburn



Gambar 4. Tanning

(Adaptasi dari Minerva P. 2019)

(Adaptasi dari Minerva P. 2019)

##### 2. Efek kronis (lama)

- Photoaging* (gejala penuaan dini ditandai dengan kulit kering dan kasar, pigmentasi tidak rata, timbul kerutan dan tumor-tumor jinak pada kulit).

- b. Keganasan pada kulit (risiko terkena kanker kulit).
- c. Penyakit okular berupa katarak, *pterygium*, serta karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa pada kelopak mata.
- d. Imunosupresi (turunnya kekebalan tubuh)

Kulit pada dasarnya memiliki dua mekanisme pertahanan utama sebagai perlindungan terhadap efek merugikan dari paparan radiasi sinar UV matahari, yaitu stimulasi pembentukan melanin dan penebalan epidermis (hiperkeratosis). Kerusakan dan/atau perbaikan DNA akibat paparan radiasi sinar UV akan menghasilkan sinyal awal untuk menginduksi proses melanogenesis. Melanin yang dihasilkan oleh sel melanosit akan didistribusikan ke sel keratinosit yang ada di sekitarnya dan terakumulasi di dalam sel keratinosit dan melanosit tersebut membentuk 'topi' untuk melindungi DNA dari sinar UV. Melanin akan bertindak sebagai *barrier fisik* yang menghamburkan sinar UV dan sebagai absorben untuk mengurangi sinar UV yang masuk ke epidermis. Selain itu, paparan radiasi sinar UV juga akan mengakibatkan penebalan epidermis yang disebut sebagai hiperkeratosis, di mana terjadi proliferasi sel keratinosit yang cepat. Hiperkeratosis ini akan melindungi kulit dengan lebih baik terhadap masuknya sinar UV ke dalam lapisan kulit.<sup>9,10</sup>

Salah satu faktor yang memengaruhi kerentanan seseorang terhadap efek paparan radiasi sinar UV adalah jumlah melanin yang dimiliki. Orang berkulit gelap umumnya memiliki jumlah melanin yang lebih tinggi sehingga kulit terlindungi dengan lebih baik terhadap efek merugikan dari sinar UV. Meskipun demikian, bukan berarti orang berkulit gelap tidak akan mengalami efek merugikan dari sinar UV, hanya saja dibutuhkan waktu paparan yang lebih lama untuk menimbulkan efek merugikan tersebut.<sup>1,9</sup>

#### **UPAYA MELINDUNGI KULIT DARI PAPARAN SINAR UV MATAHARI**

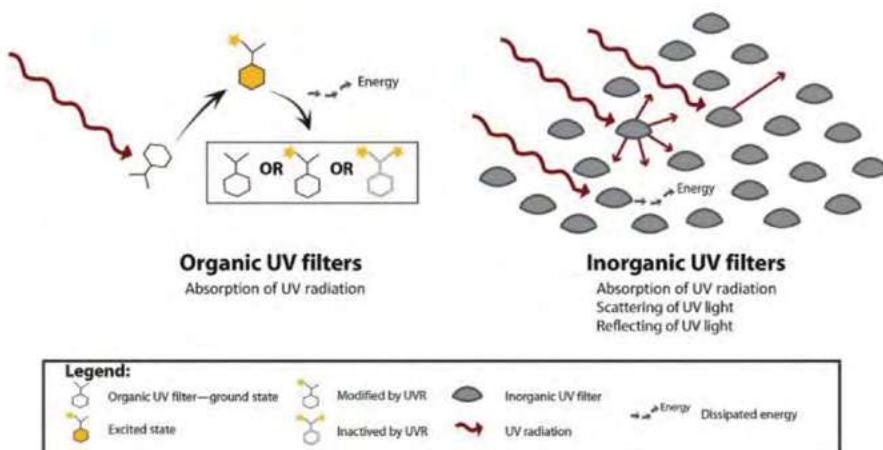
Meskipun sinar UV matahari dapat membawa dampak yang kurang baik bagi kulit, namun bukan berarti sinar UV matahari harus dihindari. Paparan sinar UV matahari yang cukup tetap diperlukan oleh tubuh terutama untuk menjaga kesehatan tulang dan pembentukan vitamin D. Agar terhindar dari dampak buruk paparan sinar UV matahari pada kulit, maka perlu dilakukan upaya untuk melindungi kulit.

Upaya yang dapat dilakukan agar terhindar dari dampak buruk paparan sinar UV matahari antara lain:<sup>1,6,11,12</sup>

1. Hindari beraktivitas di luar ruangan dalam jangka waktu yang lama dan mencari tempat teduh, terutama pada pukul 10.00–14.00. Pada rentang waktu tersebut, sinar UV matahari memiliki indeks yang paling tinggi.
2. Memakai baju yang dapat melindungi kulit dari paparan sinar UV matahari, seperti baju lengan panjang, celana panjang, serta gunakan kacamata hitam, topi bertepi lebar, atau payung apabila diperlukan.
3. Gunakan tabir surya atau *sunscreen* spektrum luas dengan nilai SPF minimal 15 atau lebih. Aplikasikan tabir surya sesuai dengan cara pemberian yang disarankan dan gunakan secara teratur. Apabila akan beraktivitas di luar ruangan dalam jangka waktu yang lama, gunakan tabir surya spektrum luas dan *water resistant* dengan nilai SPF minimal 30 atau lebih.
4. Aplikasikan kembali tabir surya minimal setiap dua jam atau sesegera mungkin setelah berenang atau apabila berkeringat secara berlebihan.
5. Mengonsumsi antioksidan seperti vitamin C, E, dan A untuk membantu melindungi kulit terhadap radiasi sinar UV.

#### **SEDIAAN TABIR SURYA**

Penggunaan tabir surya saat ini sudah menjadi bagian dari rutinitas perawatan kulit, terutama kulit wajah. Sediaan tabir surya adalah sediaan kosmetika yang diaplikasikan pada permukaan kulit untuk melindunginya dari efek merugikan radiasi sinar UV. Berdasarkan rute administrasinya, tabir surya dibedakan menjadi tabir surya sistemik dan topikal. Tabir surya sistemik tidak untuk digunakan dalam rutinitas sehari-hari, sehingga tabir surya topikal merupakan tabir surya yang umumnya beredar di pasaran. Tabir surya topikal, berdasarkan mekanisme kerjanya, dibagi menjadi dua jenis yaitu tabir surya organik dan inorganik.<sup>12,13</sup>



Gambar 6. Mekanisme kerja tabir surya (Adaptasi dari Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. 2014)

### 1. Tabir surya kimia atau organik<sup>12,13</sup>

Tabir surya kimia atau yang disebut sebagai *sunscreen* merupakan senyawa aromatik yang bekerja dengan cara menyerap energi dari sinar UV matahari dan mengubahnya menjadi energi panas atau cahaya dengan panjang gelombang yang lebih panjang sehingga dapat mengurangi dampak buruk maupun kedalaman paparan radiasi sinar UV matahari dalam menembus kulit. Tabir surya kimia juga diklasifikasikan lagi menjadi tiga kategori berdasarkan spektrum perlindungan yang diberikan:

#### UVB

Zat aktif yang termasuk tabir surya kimia spektrum UVB meliputi turunan PABA (*para-aminobenzoic acid*) seperti *padimate-O*, *salicylates* seperti *octisalate* dan *homosalate*, *cinnamates* seperti *octinoxate* dan *cinoxate*, *octocrylate*, *benzsulidone* dan *dibenzoylmenthanes*.

#### UVA

Zat aktif yang termasuk tabir surya kimia spektrum UVA meliputi *benzophenone*, *oxybenzone* dan *sulisobenzene*, *avobenzone* dan *meradimate*, *methyl anthranilate* dan *ecamsul*.

#### Spektrum luas (mencakup UVB dan UVA)

Zat aktif yang termasuk tabir surya kimia spektrum luas meliputi *besoctrizole* dan *silatriazole*.

### 2. Tabir surya fisik atau anorganik<sup>12,13</sup>

Tabir surya fisik atau yang sering disebut sebagai *sunblock* merupakan mineral yang bekerja dengan cara menyerap, memantulkan, dan menghamburkan radiasi sinar UV matahari kembali ke lingkungan sehingga membentuk *barrier* fisik terhadap radiasi sinar UV. Tabir surya fisik dikategorikan sebagai spektrum luas karena perlindungan yang diberikan mencakup seluruh spektrum sinar UVA dan UVB. Zat aktif yang termasuk tabir surya fisik meliputi *zinc oxide*, *titanium dioxide*, *talc*, *kaolin* dan *calamine*. Dibandingkan dengan tabir surya kimia, tabir surya fisik memiliki stabilitas yang lebih baik dan potensi yang lebih rendah dalam menimbulkan alergi.

Penggunaan sediaan tabir surya adalah salah satu upaya untuk melindungi kulit dari dampak buruk radiasi sinar UV matahari. Berikut tips singkat dalam memilih dan menggunakan sediaan tabir surya:<sup>11,14,17</sup>

- Pilihlah sediaan tabir surya dengan spektrum luas. Dapat dilihat pada label sediaan yang mencantumkan proteksi terhadap sinar UVA dan UVB.
- Pilihlah bentuk sediaan tabir surya yang disesuaikan dengan jenis kulit dan aktivitas yang dilakukan.
- Perhatikan nilai SPF sediaan tabir surya. Pilih dengan nilai SPF minimal 15 untuk perlindungan sehari-hari.
- Gunakan tabir surya dengan nilai SPF 30 atau lebih bila akan beraktivitas di luar ruangan dalam waktu yang lama.
- Untuk anak-anak dan bayi berusia di atas 6 bulan, gunakan sediaan tabir surya fisik untuk meminimalkan risiko terjadinya iritasi.
- Ulangi pemakaian tabir surya tiap 2 jam sekali setelah olahraga *outdoor* atau berenang.
- Gunakan 15-30 menit sebelum kulit terpapar sinar matahari. Oleskan secara merata dengan ketebalan sekitar 2 mg/cm<sup>2</sup>.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Minerva P. Penggunaan tabir surya bagi kesehatan kulit. *Jurnal Pendidikan dan Keluarga*. 2019;11(1):95-101.
2. Pratama AW, Zulkarnain AK. Uji SPF in vitro dan sifat fisik beberapa produk tabir surya yang beredar di pasaran. *Majalah Farmaseutik*. 2015;11(1):275-83. doi: 10.22146/farmaseutik.v11i1.24116.
3. Hoel DG, et al. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e1248325. doi: 10.1080/19381980.2016.1248325.
4. Serpone N. Sunscreens and their usefulness: have we made any progress in the last two decades? *Photochem Photobiol Sci*. 2021;20(2):189-244. doi: 10.1007/s43630-021-00013-1.
5. Sander M, et al. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *CMAJ*. 2020.;192(50):e1802-e1808. doi: 10.1503/cmaj.201085.
6. Jacoeb TNA, et al; PERDOSKI. Pengaruh sinar ultraviolet terhadap kesehatan kajian terhadap berjemur (*sun exposures*). PERDOSKI; 2020.
7. Bens G. Sunscreens. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:429-63. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2\_25.
8. World Health Organization. Radiation: The ultraviolet (UV) index. 2017. (cited 2022 May 6<sup>th</sup>) Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index).
9. D'Orazio J, et al. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222-12248. doi:10.3390/ijms140612222.
10. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol*. 2008;84(3):539-549. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
11. Food and Drug Administration. Sunscreen: how to help protect your skin from the sun. 2021. (cited 2022 May 11<sup>th</sup>) Available from: <https://www.fda.gov/drugs/understanding-over-counter-medicines/sunscreen-how-help-protect-your-skin-sun>.
12. Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: a review of health benefits, regulations, and controversies. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):427-38. doi: 10.1016/j.det.2014.03.011.
13. Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm J*. 2019;27(7):1009-1018. doi:10.1016/j.jpsp.2019.08.003.
14. American Academy of Dermatology. Sunscreen FAQ. 2019. (cited 2022 May 11<sup>th</sup>) Available from: [https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/4xAHF2HbKPsmHnL0CTZcFS/b5e2a00d2376dc596088f764e8a1f0f0/Sunscreen\\_FAQ\\_5-19.pdf](https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrqia/4xAHF2HbKPsmHnL0CTZcFS/b5e2a00d2376dc596088f764e8a1f0f0/Sunscreen_FAQ_5-19.pdf).
15. Sabzevari N, et al. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 1: changing regulations and choices for optimal sun protection. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(1):28-44. doi:10.1016/j.ijwd.2020.05.017.
16. Latha MS, Martis J, Shobha V, et al. Sunscreening agents: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(1):16-26.
17. BPOM RI. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 30 Tahun 2020 tentang Persyaratan Teknis Penandaan Kosmetika. Jakarta: BPOM RI; 2020.



# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086