

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

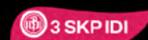


SPECIAL ISSUE

Diagnosis dan Tata Laksana *Mild Cognitive Impairment*

Hubungan Antara Obesitas dan Hipertensi dengan Kanker Payudara pada
Pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B
hal. 13

Diagnosis dan Tata Laksana *Thyroid Storm* yang Dipicu oleh Perikarditis Akut
hal. 20



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D. ,
M.Sc. , M.B.A. , FRSPH

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

apt. Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

apt. Puji Rahayu, S.Farm

apt. Anggie Karunia Septi Kristiyanti, S.Farm., M.M

apt. Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si

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

apt. Asvinastuti Rikasih, S.Farm

apt. Marlina Rosalinda S., S.Farm

apt. Kartika Widyanti, S.Farm

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, Sp.PD-KEMD

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

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. 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

Andri Lesmana Wanasurya, S.T., M.T.

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15424

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

Contents

- 2 Instruction for Authors
-

3 PERSPECTIVE

LEADING ARTICLE

- 6 Diagnosis dan Tata Laksana *Mild Cognitive Impairment*
-

RESEARCH

- 13 Hubungan Antara Obesitas dan Hipertensi dengan Kanker Payudara pada Pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B
-

CASE REPORT

- 20 Diagnosis dan Tata Laksana *Thyroid Storm* yang Dipicu oleh Perikarditis Akut 
-

- 33 *Ashy Dermatitis*: Suatu Laporan Kasus Jarang
-

MEDICAL REVIEW

- 41 Potensi Farmakologi Kasumba Turatea (*Carthamus tinctorius* L.) sebagai Antibakteri
-

PATIENT COMPLIANCE

- 47 Mengenal *Apixaban*, Agen Antikoagulan Oral untuk Pencegahan Tromboemboli Vena dan *Stroke*
-

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.

- 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).
- The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
- Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on A4 size paper and should not two side of printing.
- The paper should be max. 8 pages.
- All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
- The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
- The author's name should be completed with correct address.
- Please avoid using abbreviations, acronyms.
- Writing system using a reference number (Vancouver style)
- If there are tables or images please be given a title and description.
- The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
- 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

- Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freid HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
- 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
- No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
- Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-eruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
- 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
- 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
- Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt 3):303-6
- 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
- Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
- 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
- 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

- Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
- Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
- Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
- Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
- Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neuro-physiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
- Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Pimme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
- 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
- Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
- 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)
- Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

- Journal article on the Internet
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
- 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/>
- 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/>
- 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>
- CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

Penelitian Terkini tentang Sirkulasi Otak

Raymond R. Tjandrawinata

Farmakolog Molekuler

Riset mengenai sirkulasi otak telah menjadi salah satu bidang yang sangat penting dalam ilmu neurologi, mengingat dampaknya yang luas terhadap kesehatan dan fungsi kognitif manusia. Sirkulasi otak yang optimal sangat penting untuk memastikan bahwa otak menerima pasokan oksigen dan nutrisi yang cukup, yang merupakan dasar bagi semua aktivitas neurologis. Gangguan sirkulasi darah ke otak dapat menyebabkan berbagai kondisi serius, termasuk stroke, demensia, dan gangguan kognitif lainnya, oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang mekanisme sirkulasi otak dan faktor-faktor yang memengaruhinya adalah kunci untuk mengembangkan intervensi medis yang efektif.¹

Penelitian terkini telah mengungkap berbagai aspek baru tentang bagaimana otak beradaptasi dan berfungsi dalam kondisi normal maupun patologis. Misalnya, pemetaan koneksi neural dengan resolusi tinggi memberikan wawasan tentang struktur mikro dari jaringan otak serta menunjukkan bagaimana sel-sel saraf berinteraksi dan saling terhubung untuk mendukung fungsi kognitif yang kompleks.² Lichtman dan peneliti lain dari Harvard dan Google (2024), berhasil menciptakan rekonstruksi 3D terbesar dari jaringan otak manusia, yang menunjukkan bahwa di dalam satu milimeter kubik jaringan otak terdapat 57.000 sel, 230 milimeter pembuluh darah, dan 150 juta sinapsis, yang mampu menyimpan data sebesar 1.400 *terabyte*. Peta resolusi tinggi ini mengungkapkan detail baru mengenai struktur otak, termasuk koneksi sinaptik yang sangat kompleks serta variasi dalam formasi akson yang mungkin berkaitan dengan kondisi patologis seperti epilepsi.²

Koneksi neural ini memberikan informasi penting tentang bagaimana jaringan otak terstruktur dan berfungsi, dan memungkinkan para peneliti untuk memahami lebih dalam tentang bagaimana berbagai bagian otak saling berkomunikasi. Penelitian ini menggunakan teknik mikroskopi elektron dan algoritma kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) untuk menciptakan peta detail dari jaringan otak, yang tidak hanya membantu dalam memahami struktur otak tetapi juga dalam mengidentifikasi perubahan yang terjadi pada kondisi patologis.

Selain itu, studi tentang kemampuan otak untuk mengompensasi penurunan kognitif akibat penuaan menyoroti potensi besar otak untuk beradaptasi terhadap perubahan yang terjadi seiring bertambahnya usia.¹ Penelitian dari University of Cambridge menunjukkan bahwa meskipun terdapat penurunan kemampuan kognitif seiring bertambahnya usia, beberapa area otak dapat tetap aktif atau bahkan meningkatkan aktivitasnya untuk mengimbangi penurunan tersebut. Hal ini menunjukkan adanya potensi besar bagi otak untuk beradaptasi terhadap perubahan yang disebabkan oleh penuaan.¹ Penelitian ini mengungkapkan bahwa individu lanjut usia yang sehat mampu mempertahankan fungsi intelektual dengan mengaktifkan jaringan neural alternatif yang tidak terlalu digunakan oleh orang yang lebih muda. Hal ini sangat penting karena menunjukkan bahwa otak memiliki kapasitas plastisitas yang signifikan, yang dapat dimanfaatkan dalam intervensi terapeutik untuk menjaga fungsi kognitif pada usia lanjut.

Efek penuaan pada sirkulasi otak juga menjadi fokus utama dalam penelitian terbaru. Penelitian menunjukkan bahwa

penuaan dapat menyebabkan kerusakan DNA dan disfungsi *telomere* pada sel endotel vaskular, yang pada gilirannya memengaruhi aliran darah ke otak dan dapat mempercepat proses neurodegenerasi.³ Hal ini menyoroti pentingnya menjaga kesehatan vaskular untuk mencegah atau memperlambat penurunan kognitif terkait usia. Jaul dan Barron (2017) menemukan bahwa disfungsi vaskular, seperti yang terlihat pada kondisi hipertensi dan diabetes, dapat memperburuk penurunan kognitif dan meningkatkan risiko demensia, hal ini juga menggarisbawahi pentingnya menjaga kesehatan sirkulasi otak sebagai bagian dari perawatan kesehatan secara keseluruhan. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa disfungsi vaskular dapat memengaruhi aliran darah ke otak, yang pada gilirannya dapat mempercepat proses neurodegenerasi dan menyebabkan penyakit seperti Alzheimer. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan perawatan yang efektif untuk menjaga kesehatan vaskular otak.⁴

Dengan meningkatnya prevalensi penyakit neurodegeneratif dan adanya fenomena penuaan populasi, penelitian tentang sirkulasi otak menjadi semakin mendesak. Temuan-temuan terbaru dalam bidang ini tidak hanya memberikan pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana otak berfungsi, tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan terapi baru yang dapat membantu menjaga kesehatan otak sepanjang hidup seseorang.⁵ Gorelick, dkk. (2011) menyatakan bahwa kesehatan vaskular memiliki kontribusi yang signifikan terhadap penurunan kognitif dan demensia, serta menekankan perlunya pemahaman yang lebih baik tentang interaksi antara kesehatan vaskular dan kesehatan otak.⁵ Oleh karena itu, riset tentang sirkulasi otak tidak hanya relevan bagi ilmuwan dan profesional medis, tetapi juga bagi masyarakat umum yang ingin menjaga kesehatan otak mereka.⁶

Intervensi yang tepat dapat membantu dalam rehabilitasi pascacedera otak, serta dalam pengembangan terapi gen dan sel yang ditargetkan untuk memperbaiki atau meningkatkan aliran darah ke otak.^{1,3} Dengan memahami lebih baik bagaimana sirkulasi otak berfungsi dan bagaimana ia dipengaruhi oleh berbagai faktor, kita dapat mengembangkan pendekatan yang lebih holistik dan efektif untuk menjaga kesehatan otak.^{2,7}

Riset tentang sirkulasi otak terus berkembang dengan cepat, dengan berbagai studi yang memberikan wawasan baru dan mendalam. Penelitian ini meliputi pemetaan koneksi neural yang sangat rinci, studi tentang adaptasi otak terhadap penuaan, dan investigasi tentang bagaimana penuaan memengaruhi fungsi vaskular otak. Semua temuan ini memiliki implikasi yang signifikan bagi pengembangan strategi pencegahan dan perawatan yang lebih efektif untuk berbagai kondisi neurologis.^{1,2} Dengan terus mengembangkan teknologi dan metode baru, kita dapat berharap untuk melihat lebih banyak kemajuan dalam pemahaman dan pengobatan masalah kesehatan otak di masa mendatang.^{2,3,4}

DAFTAR PUSTAKA

1. Knights E, Henson RN, Morcom AM, Mitchell DJ, Tsvetanov KA. Neural evidence of functional compensation for fluid intelligence in healthy ageing. *eLife* 2024;13:RP93327. doi:10.7554/eLife.93327.1.
2. Manning AJ. Researchers publish largest-ever dataset of neural connections. Available from <https://news.harvard.edu/gazette/story/2024/05/the-brain-as-weve-never-seen-it/> accessed June 6th, 2024.
3. Bloom SI, Tucker JR, Lim J, Thomas TG, Stoddard GJ, Lesniewski LA, *et al.* Aging results in DNA damage and telomere dysfunction that is greater in endothelial versus vascular smooth muscle cells and is exacerbated in atheroprone regions. *Geroscience*. 2022;44(6):2741-55. doi: 10.1007/s11357-022-00681-6.
4. Jaul E and Baron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Front Public Health* 2017;5:335. doi: 10.3389/fpubh.2017.00335.

5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, *et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
6. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(4):643-52, v. doi: 10.1016/j.rcl.2008.07.005.
7. Lu JK, Sijm M, Janssens GE, Goh J, Maier AB. Remote monitoring technologies for measuring cardiovascular functions in community-dwelling adults: a systematic review. *Geroscience.* 2023;45(5):2939-50. doi: 10.1007/s11357-023-00815-4.
8. Negri S, Sanford M, Shi H, Tarantini S. The role of endothelial TRP channels in age-related vascular cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1149820.

Diagnosis dan Tata Laksana *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

Celine Anindytha Pranata

Rumah Sakit Umum Hermina Depok

Abstrak

Saat ini di dunia terjadi peningkatan jumlah populasi lanjut usia. Pada tahun 2020 terdapat 1,4 miliar penduduk di dunia yang berusia ≥ 60 tahun dan diprediksi meningkat sebanyak dua kali lipat pada tahun 2050. Penurunan fungsi kognitif dan memori merupakan salah satu konsekuensi dari proses penuaan yang dapat memengaruhi kualitas hidup seseorang. *Mild cognitive impairment* (MCI) merupakan kondisi patologis dan merupakan stadium preklinik serta transisi antara proses penuaan normal dengan demensia. Deteksi dan intervensi dini kondisi MCI dapat memperlambat onset dan mencegah progresivitas MCI menjadi demensia. Penulisan artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum mengenai MCI yang meliputi faktor risiko, tanda-tanda klinis (subjektif dan objektif), perjalanan penyakit, penegakan diagnosis, serta rekomendasi tata laksana MCI berdasarkan studi dan pedoman yang ada.

Kata kunci: gangguan kognitif ringan, *mild cognitive impairment*, MCI, gangguan kognitif, gangguan memori, predemensia

Abstract

The number of elderly population in the world is increasing nowadays. In 2020, there were 1.4 billion people in the world aged ≥ 60 years and it is predicted to double by 2050. Decline in cognitive function and memory is one of the consequences of the aging process that can affect a person's quality of life. MCI is a pathological condition also preclinical and transitional stage between normal aging and dementia. Early detection and intervention of MCI may delay onset and prevent the progressivity of MCI to dementia. This article aims to provide an overview of MCI which includes risk factors, subjective and objective clinical signs, disease course, diagnosis, and recommendation of MCI management based on existing studies and guidelines.

Keywords: mild cognitive impairment, MCI, cognitive impairment, memory impairment, predementia

Pendahuluan

Gangguan memori dan kognitif merupakan salah satu keluhan yang umum dikeluhkan oleh populasi lanjut usia dan merupakan konsekuensi umum dari proses penuaan.¹ Spektrum penurunan fungsi kognitif pada individu lanjut usia dapat diklasifikasikan menjadi penurunan fungsi kognitif normal (berkaitan dengan proses penuaan), gangguan kognitif subjektif, gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*/MCI), hingga demensia.² MCI merupakan gangguan fungsi kognitif objektif yang tidak sesuai dengan usia dan tingkat pendidikan individu.^{3,4} Individu dengan MCI masih memiliki kemampuan fungsional yang baik sehingga tidak memengaruhi kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari.^{3,5,6} Estimasi prevalensi MCI pada rentang usia 60–64 tahun menurut American Academy of Neurology (AAN) adalah sebesar 6,7% dan meningkat sebesar 28,2% pada rentang usia 80–84 tahun.⁷ MCI merupakan faktor premorbid dari demensia.⁸ Sebuah

studi menunjukkan persentase konversi MCI menjadi demensia sebesar 10–15% per tahun.⁹ MCI tidak selalu berkembang menjadi demensia, pada beberapa individu dengan MCI, fungsi kognitif objektif dapat menetap atau pulih kembali ke kognisi normal dengan tingkat persentase sebesar 16% dalam 1 tahun.^{4,9,10} Pemahaman terhadap faktor risiko, patofisiologi, klinis, dan kriteria diagnosis sangat penting untuk dapat mendeteksi MCI lebih awal karena deteksi dini dan tata laksana preventif dapat memperlambat laju progresivitas MCI.¹¹

Faktor Risiko MCI

Faktor risiko terjadinya MCI secara umum dapat diklasifikasikan menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.¹² Usia merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, dengan persentase risiko terjadinya MCI pada usia 55–59 tahun sebesar 7,6%; pada usia 60–69 tahun sebesar 9,5%; pada usia 70–79 tahun sebesar 14,6%; dan pada usia >80 tahun sebesar 23,6%.¹³ Faktor risiko lain yang tidak dapat dimodifikasi meliputi riwayat keluarga dengan gangguan fungsi kognitif (MCI, penyakit Alzheimer, atau demensia tipe lain) serta faktor genetik (polimorfisme apolipoprotein E_ε4).¹²

Faktor risiko MCI yang dapat dimodifikasi dan beberapa bersifat reversibel antara lain faktor medis, psikososial, gaya hidup, dan nutrisi.¹⁴ Faktor medis meliputi adanya faktor risiko vaskular (diabetes, hipertensi, stroke, penyakit jantung koroner, hiperlipidemia, obesitas), penurunan fungsi pendengaran, polifarmasi (penggunaan *opiates*, *anxiolytics*, sedatif/hipnotik, pelemas otot, antiepilepsi, antikolinergik), gangguan metabolik atau infeksi (hipotiroidisme, defisiensi vitamin B12, dehidrasi, hipoglikemia atau hiperglikemia), gangguan tidur (apnea tidur obstruktif), serta penyakit neurologi seperti riwayat cedera kepala, hidrosefalus tekanan normal, dan penyakit Parkinson.^{12,14} Depresi juga merupakan salah satu faktor risiko MCI yang bersifat reversibel, namun juga dapat mempercepat progresivitas MCI menjadi demensia. Gangguan kognitif pada depresi dapat membaik dengan tata laksana depresi yang adekuat.^{12,15}

Progresivitas MCI menjadi demensia dipengaruhi oleh beberapa hal seperti gangguan fungsi yang signifikan, gejala neuropsikiatri yang muncul saat diagnosis MCI ditegakkan, skor rendah pada uji neuropsikologi, dan abnormalitas struktural (atrofi hipokampus) yang tampak pada pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak.¹² Sedangkan usia yang lebih muda, tingginya tingkat pendidikan dan skor *mini-mental state examination* (MMSE), serta tidak adanya alel apolipoprotein E_ε4 (APOE-4), hipertensi, dan stroke merupakan beberapa faktor pulihnya MCI ke fungsi kognitif normal.¹⁶

Klasifikasi, Patologi, dan Etiologi MCI

Pada kasus MCI, dapat terjadi penurunan fungsi kognitif pada setidaknya 1 dari 6 domain kognitif. Enam domain tersebut adalah: belajar dan memori, bahasa, atensi kompleks, fungsi eksekutif, kognisi sosial, dan fungsi visuospasial.¹² MCI dapat diklasifikasikan menjadi MCI amnestik dan nonamnestik. MCI amnestik secara lanjut diklasifikasikan menjadi dua sub tipe yaitu MCI amnestik domain tunggal (gangguan memori saja) dan domain multipel (gangguan memori dan ≥1 domain lain). MCI nonamnestik diklasifikasikan menjadi dua sub tipe yaitu MCI nonamnestik domain tunggal (gangguan pada 1 domain kognitif, tanpa gangguan memori) dan domain multipel (gangguan pada >1 domain kognitif, tanpa gangguan memori).²

Masing-masing sub tipe MCI memiliki etiologi dan patologi yang mendasari. MCI amnestik memiliki patologi neurodegeneratif berupa pembentukan plak beta amiloid, *neurofibrillary tangles*, atrofi hipokampus, dan atrofi otak. MCI nonamnestik memiliki patologi serebrovaskular berupa infark kortikal dan subkortikal serta hiperintensitas *white-matter*.^{7,17} Individu dengan MCI amnestik memiliki kecenderungan untuk berkembang menjadi penyakit Alzheimer, sedangkan kondisi MCI nonamnestik diduga merupakan fase prodromal dari demensia frontotemporal serta demensia Lewy *bodies*.¹³

Screening dan Diagnosis MCI

MCI merupakan suatu kondisi patologis yang mencakup serangkaian gejala yang berkaitan dengan gangguan fungsi kognitif

dan perlahan dapat berevolusi serta menyebabkan keterbatasan dalam hal seperti: memori, komunikasi, kemampuan mengerjakan tugas yang kompleks, gangguan visuospasial, perencanaan dan organisasi, koordinasi, dan disorientasi.^{11,18} Oleh sebab itu, identifikasi dini MCI menjadi hal krusial untuk mencegah perburukan gangguan fungsi kognitif serta mencegah progresivitas MCI menjadi demensia.^{15,18} Diagnosis MCI yang ditegakkan lebih awal juga penting bagi keluarga pasien untuk dapat memahami perubahan yang berkaitan dengan fungsi kognitif pasien, serta dapat membantu keluarga untuk membuat perencanaan kehidupan yang mungkin terdampak oleh kondisi pasien.¹⁵

Diagnosis MCI ditegakkan berdasarkan klinis. Pada tahun 2011, National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) merilis kriteria diagnostik untuk MCI yaitu: 1) Terdapat keluhan penurunan fungsi kognitif (baik dikeluhkan sendiri atau keluarga); 2) Terdapat gangguan kognitif pada 1 domain atau multidomain; 3) Dapat melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri; 4) Tidak termasuk dalam kriteria demensia.¹⁹

Penurunan fungsi kognitif pada satu atau lebih domain, tanpa adanya tanda demensia yang jelas pada individu lanjut usia dapat dikonfirmasi dengan observasi dan pemeriksaan fungsi kognitif yang cermat.⁵ American Academy of Neurology (AAN) merekomendasikan untuk melakukan *screening* fungsi kognitif pada individu dengan keluhan gangguan fungsi kognitif yang disampaikan oleh pasien, keluarga, atau perawat pasien.⁷

Pendekatan penilaian kognitif secara komprehensif dengan menggunakan alat penilaian yang tervalidasi serta penilaian klinis yang lebih formal dan tes fungsional terkait dengan gangguan kognisi diperlukan untuk diagnosis MCI dan demensia.^{7,20,21} Pemeriksaan melibatkan penilaian status neuropsikologis, termasuk di dalamnya penilaian fungsi memori, fungsi eksekutif, atensi, bahasa, dan kemampuan visuospasial. Penilaian faktor-faktor yang dapat memengaruhi status neuropsikologis juga dilakukan. Faktor-faktor tersebut meliputi suasana hati, riwayat disabilitas dalam proses belajar, kondisi medis mayor, serta limitasi kemampuan sensoris dan berbahasa.²¹ *Mini-mental state examination* (MMSE), *Montreal cognitive assessment* (MoCA), *mini cognitive assessment instrument* (Mini-Cog), *AD8 dementia screening interview* (AD8), serta *informant questionnaire on cognitive decline in the elderly* (IQCODE) merupakan beberapa *tools* pemeriksaan penilaian kognitif yang dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis MCI.²² Sensitivitas, spesifisitas, dan efisiensi waktu pemeriksaan merupakan beberapa hal yang dapat dipertimbangkan oleh klinisi untuk memilih pemeriksaan kognitif yang akan dilakukan.²³ MoCA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibanding MMSE sebagai alat *screening* neuropsikologi.²³ MoCA dengan batas nilai 24/25 memiliki sensitivitas sebesar 80,48% dan spesifisitas sebesar 81,19% dalam *screening* MCI. Pada batas nilai 25/26, MoCA memiliki sensitivitas sebesar 80–100% dan spesifisitas sebesar 50–76%.²

Setelah diagnosis MCI ditegakkan, pemeriksaan penunjang seperti *computerized tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) otak, *fluorodeoxyglucose positron-emission tomography* (FDG-PET) atau *positron-emission tomography* (PET) bersamaan dengan tes *biomarker* melalui pemeriksaan cairan otak dapat dipertimbangkan untuk membantu menentukan etiologi yang mendasari perkembangan MCI.^{15,24}

Tata Laksana MCI

Evaluasi dan manajemen tata laksana MCI dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori: intervensi untuk mengurangi risiko MCI, intervensi farmakologi, intervensi nonfarmakologi, dan konseling.²³ Intervensi untuk mengurangi faktor risiko MCI meliputi pembatasan konsumsi alkohol, modifikasi gaya hidup dengan melakukan aktivitas fisik rutin, perbaikan pola tidur dan makan, aktif bersosialisasi, penghentian penggunaan obat-obatan yang berkontribusi terhadap gangguan kognitif, serta tata laksana faktor risiko yang dapat dimodifikasi (termasuk hipertensi, trauma kepala, obesitas, merokok, depresi, dan penurunan pendengaran).^{25,26}

Hingga saat ini belum didapatkan terapi farmakologis yang terbukti efektif untuk pencegahan dan tata laksana MCI. *Cholinesterase inhibitor* (*donepezil*, *rivastigmin*, *galantamine*) belum memiliki cukup bukti untuk menghambat progresivitas MCI, efek samping dari pemberian obat-obatan tersebut juga perlu dipertimbangkan, sehingga pemberian *cholinesterase inhibitor* tidak disarankan pada individu dengan MCI.⁷ Studi efektivitas pemberian suplementasi antioksidan, multivitamin, dan herbal untuk pencegahan dan tata laksana MCI telah banyak dilakukan dan memiliki hasil bervariasi.²⁷ Vitamin memiliki banyak peranan pada sistem saraf pusat dan memengaruhi proses patofisiologi yang mendasari MCI. Beberapa vitamin dan suplemen tersebut antara lain vitamin A, B, C, D, E, dan *omega-3 polyunsaturated fatty acid*. Vitamin A diduga memiliki peranan dalam stabilisasi fibril beta amiloid. Vitamin D merupakan prekursor hormon yang dibutuhkan untuk metabolisme kalsium dan fosfor yang berperan dalam fungsi kognisi pada lansia. Vitamin E diduga dapat menahan laju progresivitas MCI dengan bekerja sebagai antioksidan. Vitamin B (B12, B6, dan asam folat) berperan dalam produksi energi dan metabolisme sistem saraf pusat, juga terlibat dalam produksi asam nukleat dan pemeliharaan mielin.^{27,28} Efektivitas pemberian suplementasi multivitamin tampak nyata pada individu yang mengalami MCI dengan bukti defisiensi vitamin.²¹ Studi pemberian herbal untuk manajemen gangguan kognitif juga telah banyak dilakukan. Herbal memiliki beragam mekanisme dalam menahan laju progresivitas gangguan kognitif. Zat bioaktif dalam tanaman herbal bekerja sebagai antioksidan serta berperan dalam inhibisi amiloid, mencegah neuroinflamasi, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria.^{29,30} Beberapa jenis herbal dengan efek neuroprotektif antara lain: *Ginkgo biloba*, ashwaganda, brahmi, pegagan, kunyit, teh hijau, ginseng, dan saffron.³¹

Intervensi nonfarmakologis MCI meliputi aktivitas fisik berupa olahraga rutin (2 kali/minggu), modifikasi gaya hidup, serta intervensi kognitif.^{7,21} Jenis aktivitas fisik seperti latihan aerobik (latihan yang bertujuan untuk meningkatkan kebugaran kardiovaskular, termasuk lari, berjalan, bersepeda), latihan resistansi (latihan yang bertujuan untuk meningkatkan kekuatan otot, seperti latihan menggunakan pita karet resistansi dan mesin angkat beban), latihan kombinasi (kombinasi dari 2 jenis latihan, seperti aerobik, resistansi, dan latihan keseimbangan), serta *mind-body exercise* (latihan yang bertujuan untuk meningkatkan koordinasi pikiran-tubuh, dengan serangkaian gerakan terkontrol yang berfokus pada interaksi antara otak, tubuh, pikiran, dan perilaku seperti *Tai Chi*, yoga, dan dansa).³² Olahraga rutin melindungi individu dari risiko penyakit kardio-serebrovaskular, mengurangi tingkat stres dan kadar hormon *cortisol*, serta merangsang pelepasan neurotropin untuk mendukung kesehatan sistem saraf.²¹ Sebuah studi metaanalisis menunjukkan bahwa latihan fisik kombinasi memiliki efektivitas paling baik dalam pencegahan progresivitas MCI.³²

Pola makan sehat berkaitan dengan penurunan risiko kondisi kronis yang dapat menyebabkan MCI. Terdapat banyak studi yang mendukung pola makan Mediterania untuk penundaan onset dan progresivitas MCI ke arah demensia. Secara umum, pola makan tersebut meliputi makanan yang mengandung sedikit daging merah, tinggi serat (biji-bijian), buah, sayuran, ikan, kacang-kacangan, dan minyak zaitun.¹⁴

Mengerjakan teka-teki silang, permainan kartu, menemukan kata/gambar, menyusun *puzzle*, bermain alat musik, dan aktif bersosialisasi merupakan beberapa contoh aktivitas untuk stimulasi mental dan intelektual yang dapat dilakukan untuk menghambat progresivitas MCI, memperbaiki fungsi kognitif, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁵

Diagnosis MCI memiliki dampak bagi kehidupan pasien dan keluarga, oleh karena itu, konseling memiliki peranan penting dalam tata laksana MCI. Konseling dilakukan terhadap pasien dan keluarga/pendamping/perawat pasien. Konseling meliputi pemberian informasi mengenai diagnosis, evaluasi penyebab MCI, prognosis jangka panjang, dan rekomendasi strategi tata laksana MCI yang dapat melibatkan tenaga kesehatan di berbagai disiplin ilmu, seperti dokter keluarga, ahli geriatri, penyakit dalam, neurologi, psikiater, serta psikolog.⁷

Kesimpulan

MCI adalah suatu kondisi yang berkaitan dengan usia dan dianggap sebagai fase peralihan antara penuaan normal dengan demensia. Dalam perjalanan penyakitnya, MCI dapat kembali ke fungsi kognitif normal, menetap, atau berkembang menjadi demensia. Hal ini berhubungan dengan faktor risiko dan etiologi yang mendasari proses terjadinya kondisi tersebut. Pemantauan klinis pasien secara berkala diperlukan untuk mengetahui perubahan status fungsi kognitif yang dapat mengubah diagnosis serta pendekatan terapi. Hingga saat ini belum didapatkan terapi kuratif dengan hasil yang menjanjikan pada pasien MCI. *Screening* faktor risiko serta deteksi dini gejala MCI diperlukan untuk memungkinkan adanya intervensi lebih lanjut, yang diharapkan dapat membantu pasien dalam mengurangi gejala gangguan kognitif, memperbaiki kualitas hidup, dan menahan progresivitas penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA E DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Am Acad Neurol*. 2013;80:1778783. doi:10.1002/jcu.1870130614.
2. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):500-7. doi:10.1177/1533317518791401.
3. Ayati Z, Yang G, Ayati MH, Emami SA, Chang D. Saffron for mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):1-10. doi:10.1186/s12906-020-03102-3.
4. Mcgirr A, Nathan S, Ghahremani M, Gill S, Smith EE, Ismail Z. Progression to dementia or reversion to normal cognition in mild cognitive impairment as a function of late-onset neuropsychiatric symptoms. *Neurology* 2022;98(21):E2132-9. doi:10.1212/WNL.0000000000200256.
5. Ha I. Mild cognitive impairment (MCI): Pathogenesis and treatments. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2009;7(1):3-8.
6. Casagrande M, Marselli G, Agostini F, Forte G, Favieri F, Guarino A. The complex burden of determining prevalence rates of mild cognitive impairment: a systematic review. *Front Psychiatry* 2022;13. doi:10.3389/fpsy.2022.960648.
7. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology* 2018;90(3):126-35. doi:10.1212/WNL.0000000000004826.
8. Shah Y, Tangalos EG, Petersen R. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatr Switz*. 2000;55:62-5.
9. NIH. What is mild cognitive impairment? National Institute of Aging. Available at <https://www.nia.nih.gov/health/memory-loss-and-forgetfulness/what-mild-cognitive-impairment#:~:text=Some%20older%20adults%20have%20more,increases%20as%20someone%20gets%20older> accessed November 15, 2023.
10. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology* 2012;79(15):1591-8. doi:10.1212/WNL.0b013e31826e26b7.
11. Kim M, Moon SY. Need for an update for the guideline for the management of mild cognitive impairment. *Dement Neurocognitive Disord*. 2022;21(4):107. doi:10.12779/dnd.2022.21.4.107.
12. Shruti A, Schoo C. Mild cognitive impairment. In: *Stat Pearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls

- Publishing; 2024. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599514/> accessed July 4, 2024.
13. Lu Y, Liu C, Yu D, Fawkes S, Ma J, Zhang M, *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):1-16. doi:10.1186/s12877-020-01948-3.
 14. Hope K. Role of nurses in addressing modifiable risk factors for early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Br J Nurs.* 2020;29(8):460-9.
 15. Sanford AM. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):325-37. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005.
 16. Katayama O, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y. Modifiable risk factor possession patterns of dementia in elderly with MCI: a 4-year repeated measures study. 2020:1-12.
 17. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):753-72. doi:10.1016/j.cger.2013.07.003.
 18. Chen P, Cai H, Bai W, Zhang Q, Su Z, Tang YL, *et al.* Global prevalence of mild cognitive impairment among older adults living in nursing homes: a meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):1-11. doi:10.1038/s41398-023-02361-1.
 19. Albert M, DeKosky S, Dickson D, Dubois B, Feldman H, Fox N, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
 20. Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol.* 2021;268(5):1615-22. doi:10.1007/s00415-019-09506-7.
 21. Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr.* 2019;24(1):78-87. doi:10.1017/S1092852918001347.
 22. Small GW. Updates in the management of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Fam Pract.* 2022;71(6):S82-7. doi:10.12788/jfp.0374.
 23. Chen YX, Liang N, Li XL, Yang SH, Wang YP, Shi NN. Diagnosis and treatment for mild cognitive impairment: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *Front Neurol.* 2021;12:719849. doi: 10.3389/fneur.2021.719849.
 24. Petersen R. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(2 Dementia):404-18.
 25. Assaf G, El Khoury J, Jawhar S, Rahme D. Mild cognitive impairment and modifiable risk factors among Lebanese older adults in primary care. *Asian J Psychiatr.* 2021;65:102828. doi:10.1016/j.ajp.2021.102828.
 26. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
 27. Fenech M. Vitamins associated with brain aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease: biomarkers, epidemiological and experimental evidence, plausible mechanisms, and knowledge gaps. *Adv Nutr.* 2017;8(6):958-70. doi:10.3945/an.117.015610.
 28. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AWS, Chong LY, Al-Assaf AS, *et al.* Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD011905. doi:10.1002/14651858.CD011905.pub2.
 29. Ravi SK, Ramesh BN, KJ S, Poyya J, Karanth J, Raju NG, *et al.* Neuroprotective role of herbal alternatives in circumventing Alzheimer's disease through multi-targeting approach - a review. *Egypt J Basic Appl Sci.* 2022;9(1):91-124. doi:10.1080/2314808X.2021.2021749.
 30. Alzobaidi N, Quasimi H, Emad NA, Alhalmi A, Naqvi M. Bioactive compounds and traditional herbal medicine:

DAFTAR PUSTAKA

promising approaches for the treatment of dementia. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2021;11:1-14. doi:10.2147/dnnd.s299589.

31. Gregory J, Vengalasetti Y V., Bredesen DE, Rao R V. Neuroprotective herbs for the management of Alzheimer's disease. *Biomolecules.* 2021;11(4):1-19. doi:10.3390/biom11040543.
32. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, *et al.* Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. *J Sport Heal Sci.* 2022;11(2):212-23. doi:10.1016/j.jshs.2021.05.003.

Hubungan Antara Obesitas dan Hipertensi dengan Kanker Payudara pada Pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B

Nicoline Naomy Lamria¹, Heru Sutanto Koerniawan²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia

² Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Rumah Sakit Umum Siloam, Tangerang, Indonesia

Abstrak

Latar belakang: Kanker payudara telah menjadi salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia, serta menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak akibat kanker. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kanker payudara dengan obesitas dan hipertensi sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode analitik komparatif kategorik tidak berpasangan dengan desain studi *case control*. Sampel dikumpulkan menggunakan data rekam medis. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 160 pasien berusia 20–55 tahun di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B yang terdiri dari 80 sampel kelompok kasus dan 80 sampel kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Data penelitian diolah menggunakan analisis *Chi-square*. **Hasil:** Hasil analisis data penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara obesitas dengan kejadian kanker payudara pada pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B dengan nilai $p=0,000$; $OR=11,238$ (95% $CI=5,360-23,563$). Selain itu, terdapat hubungan antara hipertensi dengan kejadian kanker payudara pada pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B dengan nilai $p=0,007$; $OR=7,567$ (95% $CI=1,648-34,740$). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dan hipertensi dengan kejadian kanker payudara pada pasien di Rumah Sakit Siloam Lippo Village Gedung B.

Kata kunci: obesitas, hipertensi, kanker payudara

Abstract

Background: Breast cancer has become one of the most common cancers in Indonesia, and being one of the largest contributors to cancer deaths. Several studies have shown association between breast cancer with obesity and hypertension, both as modifiable risk factors. **Methods:** This study was conducted using unpaired categorical comparative analytic method with a case control design. Samples were collected using medical record data using consecutive sampling method. Sample were 160 patients aged 20–55 years at Siloam Lippo Village Hospital Building B; consisting of 80 case group samples and 80 control group samples. Data was analysed using Chi-square test. **Result:** Data analysis result showed that there was an association between obesity and breast cancer in patients at Siloam Lippo Village Hospital Building B ($p=0.000$; $OR=11.238$; 95% $CI=5.360-23.563$). There was also association between hypertension and breast cancer in patients at Siloam Lippo Village Hospital Building B ($p=0.007$; $OR=7.567$; 95% $CI=1.648-34.740$). **Conclusion:** There is a significant association between obesity and hypertension with the incident of breast cancer in patients at Siloam

Lippo Village Hospital Building B.

Keywords: obesity, hypertension, breast cancer

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan jaringan atau sel payudara yang abnormal dan bersifat ganas.¹ Berdasarkan data GLOBOCAN, kasus kanker payudara di Indonesia berjumlah sangat besar, mencapai 68.858 kasus pada tahun 2020.² Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara.³ Obesitas adalah akumulasi lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi dengan energi yang dikeluarkan dalam jangka panjang.⁴ Selain obesitas, hipertensi juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker payudara. Hipertensi merupakan kondisi terjadinya peningkatan tekanan darah, baik sistolik maupun diastolik secara persisten.⁵ Di Indonesia, hipertensi dan obesitas belum dapat terkendali secara optimal.^{6,7}

Hingga saat ini, hubungan antara kanker payudara dengan obesitas dan hipertensi sudah beberapa kali dibahas dalam berbagai penelitian, namun hasil yang didapatkan pada penelitian-penelitian tersebut belum konsisten. Salah satu penelitian mengenai hubungan antara kanker payudara dengan obesitas yang dilakukan oleh Garcia-Estevéz, dkk. (2021) menyatakan bahwa terdapat hubungan paradoks antara kanker payudara dengan obesitas, di mana obesitas dapat menjadi faktor pencetus maupun faktor protektif terhadap kejadian kanker payudara.⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Pereira, dkk. (2012), disebutkan bahwa hipertensi dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami kanker payudara.⁹ Namun hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilaksanakan oleh Deswindra, dkk. (2020) yang menunjukkan bahwa hipertensi bukanlah salah satu faktor risiko dari terjadinya kanker payudara.¹⁰

Oleh karena itu, tujuan dari studi ini adalah untuk mengevaluasi dan memperkaya penelitian mengenai hubungan antara kanker payudara dengan obesitas dan hipertensi, serta dapat menjadi bahan edukasi mengenai faktor risiko kanker payudara yang dapat dimodifikasi.

Materi dan metode

Penelitian ini menggunakan desain studi analitik dengan metode *case control* untuk mencari hubungan antara kanker payudara dengan obesitas dan hipertensi. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B, Lippo Karawaci, Tangerang, Indonesia. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari hingga Juni 2023. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode *consecutive sampling* dengan menggunakan data rekam medis dari bulan Januari 2020 hingga Desember 2022.

Data yang diambil dari rekam medis mencakup data diri (inisial nama, usia, alamat, nomor telepon, jenis kelamin), berat badan, tinggi badan, tekanan darah, dan riwayat perjalanan kanker payudara pasien. Sampel penelitian ini adalah pasien kanker payudara dan nonkanker payudara dengan usia 20–55 tahun di Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B yang memenuhi kriteria inklusi. Data penelitian yang telah diperoleh kemudian dianalisis secara statistik dengan *Chi-square test* dan analisis regresi logistik untuk menentukan nilai *odd ratio* (OR) serta *confidence interval* (CI) menggunakan program SPSS 26.0.

Hasil

Penelitian ini mengikutsertakan 160 pasien Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B. Terdapat 80 pasien (50%) yang mengalami kanker payudara, serta sebanyak 80 pasien (50%) sebagai kontrol (tidak mengalami kanker payudara).

Tabel 1. Karakteristik usia sampel

Usia	Kelompok kasus (%)	Kelompok kontrol (%)
20–30 tahun	2 (2,5%)	18 (22,5%)
31–40 tahun	18 (22,5%)	11 (13,7%)
41–50 tahun	42 (52,5%)	32 (40%)
51–55 tahun	18 (22,5%)	19 (23,7%)

Tabel 2. Karakteristik jenis kelamin sampel

Jenis Kelamin	Kelompok kasus (%)	Kelompok kontrol (%)
Perempuan	80 (100%)	70 (87,5%)
Laki-laki	0 (0%)	10 (12,5%)

Sampel pada penelitian ini didominasi oleh pasien yang berusia 41–50 tahun dengan sebanyak 42 pasien pada kategori kasus dan 32 pasien pada kategori kontrol. Sebagian besar sampel juga berjenis kelamin perempuan.

Tabel 3. Indeks massa tubuh sampel

Berat badan	Frekuensi (%)
Ideal	85 (53,2%)
Berlebih	75 (46,8%)

Tabel 3 menunjukkan distribusi indeks massa tubuh pada sampel yang terbagi menjadi dua kategori, yaitu berat badan ideal dan berat badan berlebih. Pembagian ini didasarkan pada klasifikasi indeks massa tubuh pada populasi Asia. Pada penelitian ini, terdapat 85 pasien (53,2%) yang memiliki berat badan ideal dan 75 pasien (46,8%) yang memiliki berat badan berlebih dan obesitas.

Tabel 4. Tekanan darah sampel

Hipertensi	Frekuensi (%)
Ya	15 (9,3%)
Tidak	145 (90,6%)

Tabel 4 menunjukkan distribusi tekanan darah sampel penelitian yang terbagi menjadi dua kategori, yaitu tekanan darah normal dan hipertensi. Pada penelitian ini, terdapat 15 pasien (9,3%) yang mengalami hipertensi serta 145 pasien (90,6%) yang memiliki tekanan darah normal.

Tabel 5. Hasil uji *Chi-square* kasus kanker payudara dengan berat badan berlebih

		Terdiagnosis kanker payudara				p	OR (95% CI)
		Ya	Tidak	Total			
Berat badan berlebih	Ya	59	73,8%	16	20%	0,000	11,238 (5,360–23,563)
	Tidak	21	26,3%	64	80%		
	Total	80		80	160		

Pada **Tabel 5**, ditampilkan hasil tabulasi silang antara berat badan berlebih dengan kejadian kanker payudara. Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan nilai p sebesar 0,000 ($<0,05$), yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara berat badan berlebih dengan kejadian kanker payudara. Selain itu, didapatkan juga nilai *odds ratio* (OR) sebesar 11,238 yang berarti mereka yang memiliki berat badan berlebih berpeluang atau memiliki risiko kanker payudara 11 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan yang memiliki berat badan normal.

Tabel 6. Hasil uji *Chi-square* kasus kanker payudara dengan hipertensi

		Terdiagnosis kanker payudara					p	OR (95% CI)
		Ya	Tidak		Total			
Hipertensi	Ya	13	16,3%	2	2,5%	15	0,007	7,567 (1,648-36,740)
	Tidak	67	83,8%	78	97,5%	145		
	Total	80		80		160		

Pada **Tabel 6**, ditampilkan hasil tabulasi silang antara hipertensi dengan kejadian kanker payudara. Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan nilai p sebesar 0,007 ($<0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian hipertensi dengan kejadian kanker payudara. Selain itu, didapatkan juga nilai *odds ratio* (OR) sebesar 7,567 yang berarti mereka yang memiliki tekanan darah tinggi berpeluang atau memiliki risiko kanker payudara sebesar 7,5 kali lipat lebih besar.

Tabel 7. Model tes regresi logistik

Variabel	p	Odds ratio	95% CI
Hipertensi	0,008	9,538	1.779-49.235
Berat badan berlebih	0,000	11,934	5.533-25.743
Konstanta	0,000	0,002	

Pada **Tabel 7**, ditampilkan hasil analisis multivariat untuk menunjukkan variabel independen yang memiliki korelasi tertinggi (dominan) dengan variabel dependen. Variabel dependen dalam penelitian ini adalah kejadian kanker payudara, sedangkan variabel independen adalah berat badan berlebih dan hipertensi. Hasil analisis menunjukkan bahwa variabel yang memiliki hubungan yang lebih signifikan dengan kejadian kanker payudara adalah berat badan berlebih dengan p value=0,000 dan nilai OR sebesar 11,934 (95% CI=5,533-25,743).

Pembahasan

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien tidak sedang dalam masa kehamilan, tidak memiliki riwayat merokok dan konsumsi alkohol, serta tidak memiliki riwayat keganasan terdahulu maupun riwayat serupa dalam keluarga. Pasien yang sedang dalam masa kehamilan tidak dapat diikutsertakan karena dapat memengaruhi hasil pengukuran indeks massa tubuh. Merokok dan konsumsi alkohol juga dapat menjadi faktor risiko kejadian kanker payudara karena dapat memengaruhi sekresi estrogen dalam tubuh. Riwayat keganasan pada pasien dan keluarga menyebabkan peningkatan risiko kanker payudara sehingga pasien tersebut masuk dalam kriteria eksklusi penelitian ini.

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari indeks massa tubuh pada pasien di Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B, didapatkan data bahwa terdapat sebanyak 75 pasien yang memiliki berat badan berlebih dan 85 pasien yang

memiliki berat badan ideal. Analisis bivariat antara indeks massa tubuh dengan kejadian kanker payudara pada pasien didapatkan *p value* sebesar 0,000 ($<0,05$) yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antara berat badan dengan kejadian kanker payudara. Hasil penelitian ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Irena (2018) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara berat badan berlebih dan obesitas dengan kejadian kanker payudara dengan *p value* sebesar 0,024.¹¹ Hal sejalan dinyatakan pada penelitian yang dilakukan oleh Harahap (2018) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara obesitas dengan kejadian kanker payudara dengan *p value* sebesar 0,002.¹²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Matthews, dkk. (2016), menunjukkan bahwa obesitas dapat menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi adiposit. Adiposit yang sudah mengalami hipertrofi mengalami peningkatan lipolisis. Selain itu, berat badan berlebih dan obesitas dapat menyebabkan peningkatan sintesis estrogen dan akan memengaruhi pertumbuhan jaringan payudara. Indeks massa tubuh juga berhubungan dengan peningkatan insulin dan IGF-1 yang menyebabkan terbentuknya lingkungan yang prokarsinogenik. Insulin juga mencegah terjadinya apoptosis dengan adanya peningkatan jumlah protein antiapoptosis. Pertumbuhan jaringan yang berlebihan dan tidak memiliki batasan kematian sel akan menyebabkan sel terus membelah dan menimbulkan kejadian kanker payudara.¹³

Selain hubungan antara berat badan dan kanker payudara, penelitian ini juga bertujuan untuk mencari hubungan antara kejadian hipertensi dengan kanker payudara. Berdasarkan hasil uji *Chi-square* yang telah dilakukan, didapatkan *p value* sebesar 0,007 ($<0,05$) yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antara kejadian hipertensi dengan kanker payudara. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Pereira, dkk. (2012) yang menyatakan adanya hubungan kuat (*odds ratio*=4,2) antara kejadian hipertensi dengan kanker payudara pada wanita Amerika Latin, di mana wanita dengan hipertensi berisiko dua kali lipat mengalami kanker payudara dibandingkan wanita yang tidak mengalami hipertensi.⁹ Bertolak belakang dengan penelitian oleh Deswindra, dkk. (2020) yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara hipertensi dengan kejadian kanker payudara, dengan *p value* sebesar 0,500. Salah satu keterbatasan dalam penelitian ini adalah adanya keterbatasan jumlah sampel dalam total populasi sehingga dapat memengaruhi hasil penelitian.¹⁰

Tekanan darah yang tinggi dapat mendukung pertumbuhan kanker payudara, hal ini dimediasi oleh gangguan pada mekanisme apoptosis setelah paparan jangka panjang terhadap tekanan darah tinggi. Hipertensi juga dapat menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah. Namun, dari 13 pasien yang mengalami hipertensi dan juga terdiagnosis kanker payudara, 10 pasien memiliki berat badan berlebih. Dalam hal ini kanker payudara dapat dipengaruhi oleh sindrom metabolik, di mana hipertensi tidak berpengaruh secara tunggal pada kejadian kanker payudara.

Penelitian hubungan antara berat badan berlebih dan hipertensi dengan kanker payudara pada pasien Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B yang telah dilakukan sampai dengan bulan Juni 2023 ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, riwayat diabetes dan resistansi insulin pada pasien tidak dimasukkan pada kriteria eksklusi sampel sehingga dapat memengaruhi hasil penelitian. Kedua, konsumsi obat hipertensi pada pasien dan efeknya terhadap kejadian kanker payudara juga tidak diteliti lebih lanjut. Selain itu, tidak dilakukan evaluasi hormon sebagai faktor risiko yang cukup penting dari kejadian kanker payudara.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data yang diperoleh dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara berat badan berlebih dengan kejadian kanker payudara pada pasien Rumah Sakit Umum Siloam Lippo Village Gedung B. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan antara hipertensi dengan kejadian kanker payudara. Hasil

penelitian ini dapat menjadi landasan edukasi bagi masyarakat untuk menerapkan pola hidup sehat dalam rangka menjaga berat badan ideal dan tekanan darah pada rentang normal yang diharapkan mampu membantu menekan perkembangan kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat P2PTM. Apa itu kanker? Available from: <https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/apa-itu-kanker?> cited on June 3rd, 2024.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kanker payudara paling banyak di Indonesia, Kemenkes targetkan pemerataan layanan kesehatan. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20220202/1639254/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan/> cited on June 3rd, 2024.
3. Sari KNI. Faktor risiko riwayat keluarga penderita kanker pada kejadian kanker Payudara di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2019. Universitas Islam Sultan Agung; 2021. Available from: <http://repository.unissula.ac.id/22187/12/30101700083%20fulltext.pdf> cited on June 3rd, 2024.
4. Saraswati SK, Rahmaningrum FD, Pahsya MNZ, Paramitha N, Wulansari A, Ristantya AR, *et al.* Literature review: Faktor risiko penyebab obesitas. Media Kesehatan Masyarakat Indonesia. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro. 2021;20(1). Available from: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/mkmi/article/view/34930/18934> cited on June 3rd, 2024.
5. Tambunan FF, Nurmayni, Rahayu PR, Sari P, Sari SI. Hipertensi (Si pembunuh senyap). Harahap RA, editor. Medan: Pusdikra Mitra Jaya; 2021. Available from: <http://repository.uinsu.ac.id/13523/1/BUKU%20SAKU%20HIPERTENSI%20%28PBL%202021%29.pdf> cited on June 3rd, 2024.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Factsheet obesitas. Available from: http://p2ptm.kemkes.go.id/uploads/N2VaaXIXZGZwWfPEL1VIRFdQQ3ZRZz09/2018/02/FactSheet_Obesitas_Kit_Informasi_Obesitas.pdf cited on June 3rd, 2024.
7. Hidayat R, Agnesia Y. Faktor risiko hipertensi pada masyarakat di desa Pulau Jambu UPTD BLUD Kecamatan Kuok Kabupaten Kampar. Jurnal NERS Prodi Sarjana Ilmu Keperawatan & Profesi NERS FIK Universitas Pahlawan. 2021;5(1). Available from: <https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners/article/download/1673/1252/4334> cited on June 3rd, 2024.
8. García-Estévez L, Cortés J, Pérez S, Calvo I, Gallegos I, Moreno-Bueno G. Obesity and breast cancer: A paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Front Oncol.* 2021;11:705911.
9. Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, Albala C. Hypertension and the risk of breast cancer in Chilean women: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5829-34.
10. Deswindra MR, Muhartono, Hanriko R, Rudiyanto W. Hubungan antara hipertensi dan usia dengan angka kejadian kanker payudara di RSUD Dr, H, Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2018. Repository Universitas Lampung. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 2020;10(1). Available from: <http://>

repository.lppm.unila.ac.id/25134/1/2627-3324-1-PB.pdf cited on June 3rd, 2024.

11. Irena R. Hubungan obesitas dengan kejadian kanker payudara di RSUD Bangkinang. Universitas Pahlawan Tuanku Tambusai. 2018;2(1). Available from: <https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/prepotif/article/download/111/80> cited on June 3rd, 2024.
12. Harahap VAI. Analisis hubungan riwayat genetik dan obesitas dengan kejadian kanker payudara tahun 2018. Scientia Journal. Universitas Adiwangsa Jambi. 2019;8(1). Available from: <https://media.neliti.com/media/publications/286565-analysis-of-relationship-of-genetic-hist-20e7a5b6.pdf> cited on June 3rd, 2024.
13. Matthews SB, Thompson HJ. The obesity-breast cancer conundrum: An analysis of the issues. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):989.

Diagnosis dan Tata Laksana *Thyroid* *Storm* yang Dipicu oleh Perikarditis Akut

Ida Bagus Aditya Nugraha¹, LP Dea Sasmita P², Wira Gotera¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia.

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

Abstrak

Krisis tiroid adalah kondisi yang mengancam jiwa dan memerlukan diagnosis segera serta perawatan darurat. Kondisi ini bermanifestasi sebagai gangguan atau dekompensasi pada beberapa organ disertai hilangnya kesadaran, demam tinggi, gagal jantung, diare, dan penyakit kuning. Kami melaporkan kasus seorang pria berusia 51 tahun dengan keluhan utama demam. Keluhan demam sudah dirasakan sejak malam sebelum masuk rumah sakit. Demam dimulai saat sedang beristirahat dan suhu tubuh mencapai 38°C. Pasien juga mengeluhkan batuk kering dengan intensitas yang cukup tinggi sejak lima hari sebelumnya disertai sesak napas saat berbaring. Pasien juga merasakan jantung berdebar sejak malam sebelumnya. Jantung berdebar dirasakan hingga pagi hari saat pendaftaran, dan keluhan tidak membaik setelah istirahat. Pasien didiagnosis berdasarkan observasi syok suspensi *et causa* syok kardiogenik, suspect penyakit Graves (krisis tiroid), ADHF profile B *et causa suspect* CAD, AF RVR, DM tipe II, sindrom nyeri *myofascial* dengan diagnosis banding: sakit kepala yang berhubungan dengan infeksi, hiponatremia kronik asimtomatik hipoosmolar hipervolemik *et causa suspect* pengenceran, hipoalbuminemia *et causa suspect* peradangan kronis, dan infeksi saluran pernapasan atas. Kasus badai tiroid memerlukan pendekatan multidisiplin dalam hal diagnosis dan terapi. Dalam hal ini, pasien dirujuk ke departemen internal, jantung, dan neurologi.

Kata kunci: badai tiroid, diagnosis, tata laksana

Abstract

Thyroid storm is a life-threatening condition that requires prompt diagnosis and emergency treatment. This condition manifests as multiple organ decompensation characterized by loss of consciousness, high fever, heart failure, diarrhea, and jaundice. We report a case of a 51-year-old man with a chief complaint of fever that has been felt since the night before admission. Body temperature was up to 38°C and started while he was resting. Patient also reported dry, intense cough, since five days ago, accompanied with shortness of breath when lying down. The patient also felt palpitations since the previous night and still felt until the morning of admission, and did not improve with rest. The patient was diagnosed

by observation of suspension shock due to cardiogenic shock, suspect Graves' disease (thyroid storm), ADHF profile B *et causa suspect* CAD, AF RVR, type 2 DM, myofascial pain syndrome with differential diagnosis: headache related to infection, hyponatremia chronic asymptomatic hyposmolar hypervolemic *et causa suspect* dilution, hypoalbuminemia *et causa suspect* chronic inflammation, and upper respiratory tract infection. Thyroid storm cases require a multidisciplinary approach in terms of diagnosis and therapy. In this case, the patient is referred to the internal medicine, cardiac, and neurology departments.

Keywords: thyroid storm, diagnosis, therapy

Pendahuluan

Thyroid storm adalah kondisi yang mengancam jiwa dan memerlukan diagnosis cepat serta pengobatan darurat. Kondisi ini bermanifestasi sebagai dekompensasi beberapa organ yang disertai dengan kehilangan kesadaran, demam tinggi, gagal jantung, diare, dan jaundice. Kegagalan organ multipel adalah penyebab kematian paling umum pada kasus *thyroid storm*. Kondisi ini diikuti oleh gagal jantung kongestif, gagal napas, aritmia, koagulasi intravaskular diseminata (*disseminated intravascular coagulation/DIC*), perforasi gastrointestinal, sindrom otak hipoksia, dan sepsis. Bahkan jika pasien bertahan, beberapa mengalami kerusakan permanen termasuk kerusakan otak, penyakit serebrovaskular, insufisiensi ginjal, dan psikosis. Oleh karena itu, prognosis pasien dengan *thyroid storm* perlu ditingkatkan.¹

Karena kegagalan organ multipel adalah karakteristik dari *thyroid storm*, perawatan multidisiplin yang melibatkan ahli endokrin, ahli jantung, ahli saraf, dan ahli hepatologi diperlukan dalam tata laksananya. Selanjutnya, dekompensasi yang terkait dengan *thyroid storm* sering membutuhkan perawatan medis yang komprehensif. Insidensi hipertiroidisme diperkirakan antara 0,05–1,3% menurut laporan di Amerika Serikat. Kejadian *thyroid storm* memiliki prevalensi <10% di antara pasien tirotoksikosis yang dirawat di rumah sakit. Tanpa pengobatan, kematian yang disebabkan oleh *thyroid storm* berkisar antara 80–100%; sedangkan dengan pengobatan tingkat kematian berkisar antara 10–50%. Kegagalan organ multipel dilaporkan menjadi penyebab kematian paling umum pada *thyroid storm*, diikuti oleh gagal jantung kongestif, gagal pernapasan, aritmia, DIC, perforasi gastrointestinal, sindrom otak hipoksia, dan sepsis.²

Hipertiroidisme dapat disebabkan oleh gangguan kelenjar tiroid atau masalah aksis endokrin yang masing-masing dikenal sebagai penyebab primer dan sekunder. Hipertiroidisme juga bisa terjadi akibat penyebab eksogen maupun terinduksi obat. Hipertiroidisme primer disebabkan oleh produksi hormon tiroid yang berlebihan dari kelenjar tiroid. Hipertiroidisme sekunder disebabkan oleh produksi berlebihan *thyroid-releasing hormone* (TRH) di hipotalamus atau *thyroid-stimulating hormone* (TSH) di hipofisis.²

Pada kasus *thyroid storm*, penyebab paling umum dari hipertiroidisme adalah penyakit Graves. Hal ini disebabkan oleh antibodi reseptor tirotropin yang merangsang sintesis dan sekresi hormon tiroid yang berlebihan dan tidak terkontrol. Kasus ini sering terjadi pada wanita muda (10 kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria) pada semua kelompok umur. *Toxic multinodular goiter* adalah kelompok paling umum kedua di mana *thyroid storm* cenderung terjadi. Penyebab *thyroid storm* yang kasusnya jarang yaitu *hypersecretory thyroid carcinoma* dan *thyrotropin-secreting pituitary adenoma*.¹

Kesadaran dini, ketepatan waktu dan akurasi diagnosis, serta perawatan intensif akan meningkatkan peluang keberlangsungan hidup pada pasien dengan *thyroid storm*. Dikarenakan penanda biologis yang berguna untuk diagnosis *thyroid storm* tidak ditetapkan dan gejala yang berasal dari faktor pemicu terkadang sulit dibedakan dari gejala *thyroid storm*, diagnosis *thyroid storm* seringkali tidak dapat langsung ditegakkan. Untuk mengatasi tantangan ini, pada tahun 1993 Burch-Wartofsky *point scale* (BWPS) dibuat untuk memudahkan diagnosis *thyroid storm*.¹

Laporan kasus ini bertujuan untuk meningkatkan pemahaman tentang faktor risiko, diagnosis, dan penatalaksanaan yang tepat pada kasus *thyroid storm* sehingga diharapkan dapat mengurangi tingkat morbiditas dan mortalitas.

Ilustrasi Kasus

Seorang pria berusia 51 tahun datang ke UGD RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah pada tanggal 20 Desember 2021 dengan keluhan utama demam. Keluhan demam sudah dirasakan sejak malam sebelum masuk rumah sakit. Demam dimulai mendadak saat pasien beristirahat dan suhu tubuh mencapai 38°C. Pasien juga mengeluhkan sesak napas saat berbaring. Selain itu, pasien juga merasa nyeri dada dan berdebar-debar sejak malam sebelumnya. Rasa berdebar dirasakan sampai pagi hari dan keluhan tidak membaik dengan istirahat. BAK dan BAB dilaporkan normal oleh pasien.

Pasien memiliki riwayat diabetes sejak 3 tahun yang lalu dan tidak mengonsumsi obat maupun kontrol rutin. Pasien menghentikan obat-obatan oral selama beberapa tahun dan baru mulai mengonsumsinya lagi sejak 2-3 bulan terakhir. Pasien mengatakan mulai menggunakan insulin sejak menjalani rawat inap di RS Bali Mandara pada awal Desember 2021. Dosis insulin yang digunakan terakhir adalah insulin glargine sebanyak 26 unit setiap 24 jam dan insulin aspart 16 unit sebelum makan. Pasien didiagnosis dengan *thyroid storm* pada tanggal 1 Desember 2021 di RS Bali Mandara dan menjalani rawat inap selama 1 minggu sampai tanggal 8 Desember 2021.

Pasien mengeluhkan nyeri dada disertai berdebar-debar dan demam pada tanggal 9 Desember 2021. Pasien kembali menjalani rawat inap di RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah sampai tanggal 15 Desember 2021 dengan diagnosis akhir pada saat itu *subclinical hyperthyroid* dengan diagnosis banding *Graves' disease*. Obat-obatan yang diberikan saat terakhir rawat inap adalah *propranolol* 20 mg setiap 12 jam dan *propylthiouracil* (PTU) 100 mg setiap 12 jam. Riwayat hipertensi, gangguan ginjal, batu ginjal, dan gagal jantung sebelumnya disangkal. Pasien menyangkal terdapat riwayat penyakit pada keluarga seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit ginjal, dan penyakit jantung. Riwayat penyakit serupa pada keluarga juga disangkal. Pasien bekerja sebagai buruh. Pasien bukan perokok maupun peminum alkohol.

Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kesadaran pasien *compos mentis* dengan GCS E4V5M6, tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 120x/menit *irregular*, laju napas 20x/menit, saturasi O₂ 97% pada udara ruangan, suhu aksila 38,5°C, dan skor nyeri VAS 7. Pada pemeriksaan mata tidak ditemukan adanya mata anemis, sklera ikterik, maupun eksoftalmus. Pada pemeriksaan tenggorokan tidak tampak kelainan. Pada pemeriksaan leher tidak tampak distensi vena jugular dan pembesaran limfonodi tetapi terdapat pembesaran kelenjar tiroid pada palpasi kedua sisi, bergerak saat menelan, konsistensi kenyal, dan tidak ada nyeri tekan. Pada pemeriksaan fisik jantung didapatkan suara jantung pertama dan kedua tunggal, *irregular*, dan tanpa murmur. Pada pemeriksaan fisik paru, terlihat simetris statis dan dinamis, tidak ditemukan adanya suara *rhonchi* dan *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen tidak terlihat adanya distensi, bising usus pasien normal, hepar dan lien tidak teraba, serta tidak terdapat nyeri tekan. Ekstremitas pasien hangat dan tidak terdapat edema.

Pemeriksaan laboratorium awal pasien tanggal 20/12/2021 ditemukan leukositosis dengan dominasi neutrofil yaitu WBC 13,87 x10³/μl (4,1–11,0 x10³/μl), neutrofil 81,50%, limfosit 7,80%, monosit 9,90%, eosinofil 0,6%, basofil 0,2%, hemoglobin 11,0 g/dl (13,5–17,5), hematokrit 33,5% (41,0–53,0%), MCV 90,50 fl (80,0–100,0 fl), MCH 29,70 pg (26,0–34,0 pg), dan PLT 395 x10³/μl (150–440 x10³/μl).

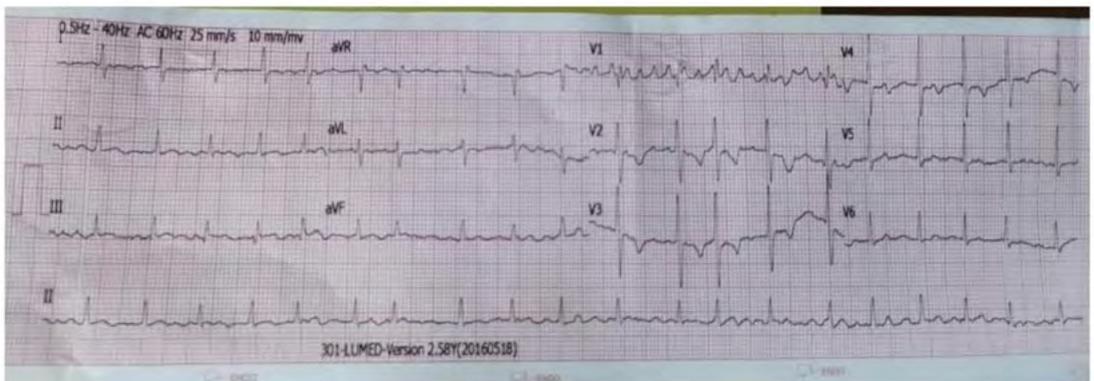
Pada pemeriksaan kimia darah tanggal 20/12/2021 didapatkan SGOT 10,5 U/l (11,00–27,00), SGPT 21,10 U/l (11,00–34,00), GDS meningkat yaitu 222 mg/dl, hipoalbumin dengan albumin 2,90 g/dl (3,40–4,80 g/dl), BUN 8,3 mg/dl (8,00–

23,00), dan serum kreatinin 0,60 mg/dl (0,72–1,25 mg/dl). Pemeriksaan elektrolit ditemukan hiponatremia yaitu 126 mmol/l (136–145mmol/l) dan kalium 3,60 mmol/l (3,50–5,10 mmol/l). TSHs 0,002 uIU/ml (0,27–4,20), FT4 2,10 ng/dl (0,70–1,48), *procalcitonin* 0,26 ng/ml (<0,15).

Hasil foto toraks pada tanggal 20/12/2021 didapatkan gambaran kardiomegali (CTR 61%) sementara tak tampak kelainan pada paru-paru. Pasien menjalani pemeriksaan EKG dan didapatkan irama atrial fibrilasi dengan detak jantung 120x/menit *irregular*, normoaksis, p wave normal, PR interval 0,12 detik, QRS kompleks <120 ms, T inversi di *lead* V2-V4. Setelah itu dilakukan penilaian skor Burch-Wartofsky pada pasien dan didapatkan nilai 50 (suhu 15 + nadi 15 + atrial fibrilasi 10 + *precipitating event* 10).



Gambar 1. Foto toraks pasien



Gambar 2. Hasil EKG pasien

Pasien pernah melakukan pemeriksaan USG tiroid tanggal 14/12/2021 dengan hasil sebagai berikut:

- *Multiple nodul hypoechoic*, komponen kistik dan solid di dalamnya, batas tegas dengan tepi *irregular* tanpa kalsifikasi di dalamnya pada lobus kanan dan kiri.
- *Multiple suspicious lymphadenopathy* regio submandibula kanan kiri.
- *Multiple nonsuspicious lymphadenopathy* pada regio *colli* dan *supraclavicula* kanan kiri.



Gambar 3. Gambar pasien

Pasien kemudian diterapi dengan pemberian infus NaCl 0,9% 12 tpm, PTU *loading* 600 mg oral kemudian dilanjutkan 200 mg per 8 jam oral, lugol 8 tetes per 6 jam oral, *hydrocortisone* 100 mg per 8 jam intravena, tablet *propranolol* 40 mg per 8 jam, insulin *glargine* 22U per 24 jam subkutan, insulin *aspart* 14U sebelum makan subkutan, *azithromycin* 500 mg per 24 jam per oral, serta *paracetamol* 750 mg per 8 jam oral.

Pasien dikonsulkan ke dokter spesialis jantung dan pembuluh darah kemudian dilakukan *echocardiography* dan didapatkan hasil EF TEICH 39%, RMWA (+), TAPSE 1,8; ERAP 1,5. Pasien didiagnosis dengan AHDF profil B *et causa suspect* CAD dan AF RVR. Pasien diterapi dengan *furosemide* bolus 60 mg intravena dilanjutkan dengan 20 mg intravena per 12 jam, *clopidogrel* 75 mg per 24 jam, dan *digoxin* 0,5 mg intravena jika denyut nadi >110x/menit.

Semula pasien didiagnosis dengan *suspect Graves' disease (thyroid storm)*, ADHF profil B *et causa suspect* CAD, AF RVR, DM tipe II, *hyponatremia chronic asymptomatic hiposmolar hypervolemic et causa suspect dilution*, *hipoalbuminemia et causa suspect chronic inflammation*, dan *suspect upper respiratory tract infection*. Namun, setelah menjalani beberapa hari perawatan di rumah sakit dan dilakukan observasi lebih lanjut terkait klinis pasien, diagnosis pasien akhirnya berubah menjadi *thyroid storm*, DM tipe II, AF RVR, CHF FC II *et causa suspect* CAD, iskemia anterior, dan efusi perikardial berat tanpa tanda *tamponade*. Selanjutnya oleh dokter kardiologi dilakukan perikardiosentesis dan cairan perikardium yang didapat kemudian dikirim ke laboratorium mikrobiologi untuk dilakukan kultur. Hasilnya, ditemukan isolasi bakteri

Klebsiella pneumoniae spp dan disarankan untuk memberikan antibiotik *ceftriaxone* karena dinilai paling sensitif terhadap bakteri tersebut.

DISKUSI

Thyroid storm atau juga dikenal sebagai krisis tirotoksik adalah komplikasi hipertiroidisme akut yang mengancam jiwa. *Thyroid storm* adalah manifestasi tirotoksikosis yang berlebihan dengan keterlibatan multiorgan.³ Tirotoksikosis adalah suatu kondisi yang memiliki banyak etiologi, manifestasi, serta pendekatan terapi. Istilah "tirotoksikosis" mengacu pada keadaan klinis yang dihasilkan dari kadar hormon tiroid yang tinggi pada jaringan. Istilah "hipertiroidisme" adalah bentuk tirotoksikosis karena sintesis dan sekresi hormon tiroid yang tidak tepat oleh kelenjar tiroid.⁴

Sebagian besar kasus *thyroid storm* disebabkan oleh adanya beberapa kondisi pemicu bersamaan dengan kondisi tiroid yang mendasarinya. Beberapa pemicu *thyroid storm* yaitu penyakit Graves yang tidak diobati atau tidak terkontrol, tiroiditis destruktif, *toxic multinodular goiter*, *TSH-secreting pituitary adenoma*, *hCG-secreting hydatidiform mole*, atau kanker tiroid metastatik.⁴ Beberapa faktor pemicu lain yaitu penghentian obat tiroid yang tiba-tiba, operasi tiroid, operasi nontiroid, trauma, infeksi akut, ketoasidosis diabetik, infark miokardium akut, serangan jantung, gagal jantung, proses persalinan, penggunaan media kontras beriodium, luka bakar, stroke, dan efek samping obat (seperti *amiodarone*, agen anestesi, atau salisilat).³

Thyroid storm berkontribusi pada sekitar 1–2% dari kasus hipertiroidisme. Berdasarkan survei di Amerika Serikat, kejadian *thyroid storm* berkisar antara 0,57–0,76 kasus per 100.000 populasi normal per tahun dan 4,8–5,6 kasus per 100.000 pasien rawat inap per tahun. Menurut survei nasional di Jepang, kejadian *thyroid storm* adalah 0,2 per 100.000 penduduk per tahun atau sekitar 0,22% dari semua pasien tirotoksikosis dan 5,4% dari pasien tirotoksikosis yang dirawat di rumah sakit. Usia rata-rata pasien yang mengalami *thyroid storm* adalah 42–43 tahun. Rasio laki-laki dan perempuan untuk kejadian *thyroid storm* adalah sekitar 1:3.^{3,4}

Penting untuk memahami fisiologi hormon tiroid untuk mengetahui alasan dibalik terjadinya *thyroid storm*. Fungsi tiroid normal diatur oleh mekanisme umpan balik antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan kelenjar tiroid. Hipotalamus mengeluarkan *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) yang merangsang hipofisis anterior untuk melepaskan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) yang kemudian berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel tiroid. Sintesis hormon tiroid pertama-tama membutuhkan pengangkutan iodida ke dalam sel folikel tiroid melalui simpporter natrium-iodida. Iodida kemudian dioksidasi dan diatur oleh enzim *thyroid peroxidase* (TPO). TPO memiliki fungsi sebagai katalis pada reaksi iodinasi residu tirosin pada tiroglobulin dan membentuk hormon tiroid yaitu *thyroxine* (T4) dan *triiodothyronine* (T3). Sintesis dan sekresi hormon aktif ini bergantung pada TSH. Golongan obat seperti *thionamides* dapat menghambat TPO, sedangkan terapi yodium dalam dosis besar dapat menghambat pelepasan hormon tiroid dan menurunkan transportasi serta oksidasi iodida. T4 diubah menjadi T3 di jaringan perifer oleh 5'-*deiodinases*. *Deiodinase* D1 rentan terhadap inhibisi oleh *thionamide* dan *propylthiouracil* (PTU). Glukokortikoid dan *propranolol* juga memiliki efek inhibisi pada konversi T4 menjadi T3 di perifer.⁵

Konsentrasi FT4 rata-rata secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan *thyroid storm* dibandingkan pasien dengan tirotoksikosis sederhana meskipun kadar total T4-nya sama. Hal ini terjadi karena pengurangan afinitas protein pembawa T4. Penurunan kapasitas protein pembawa T4 berkaitan dengan berbagai *stressor*. Hal ini menyebabkan meningkatnya konsentrasi FT4 pada kasus krisis tirotoksikosis. Manifestasi klinis bersama antara tirotoksikosis dan aktivasi adrenergik

serta respons terhadap antiadrenergik pada krisis tiroid mengarahkan pada hipotesis bahwa aktivasi adrenergik juga memainkan peran utama dalam *thyroid storm*.⁵

Landasan patofisiologis untuk presipitasi *thyroid storm* pada pasien dengan tirotoksikosis tidak jelas. Salah satu hipotesis menunjukkan bahwa kejadian *thyroid storm* terjadi karena peningkatan kadar hormon tiroid yang cepat. Mekanisme yang mungkin mendasari *thyroid storm* adalah hiperaktivitas sistem saraf simpatis disertai peningkatan respons terhadap *cathecholamine* dan peningkatan respons seluler terhadap hormon tiroid selama stres akut atau infeksi sehingga menyebabkan pelepasan sitokin serta gangguan imunologi. Adanya aktivitas metabolisme yang intens dapat meningkatkan kebutuhan oksigen. Takikardia dapat menyebabkan timbulnya aritmia bahkan gagal jantung. Demikian pula, gejala sistem saraf pusat seperti kejang, delirium, dan koma juga dapat terjadi pada *thyroid storm*.³

Manifestasi klinis *thyroid storm* adalah manifestasi hipertiroidisme yang berlebihan disertai faktor pencetus akut. Demam, gangguan kardiovaskular (takikardia, gagal jantung, aritmia), manifestasi sistem saraf pusat (SSP), dan gejala gastrointestinal sering terjadi. Demam dengan suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dengan diaforesis biasanya menjadi keluhan utama. Manifestasi kardiovaskular dapat berupa takikardia ($>140\text{x}/\text{menit}$), gagal jantung dengan edema paru dan edema perifer, hipotensi, aritmia, dan kematian akibat henti jantung. Pasien mungkin juga mengalami nyeri dada yang mirip dengan angina pektoris karena peningkatan kebutuhan oksigen miokardium serta spasme arteri koroner. Pada pemeriksaan kulit dapat ditemukan kulit yang berkeriat dan palmar eritema. Pada pemeriksaan mata dapat ditemukan diplopia, iritasi mata, eksoftalmus, *ophthalmoplegia*, dan infeksi konjungtiva. Keterlibatan SSP dapat berupa agitasi, delirium, kecemasan, psikosis, labilitas emosional, kegelisahan, atau koma. Gejala gastrointestinal dapat berupa mual, muntah, diare, sakit perut, obstruksi usus, dan gagal hati akut. Sebuah penelitian di Jepang menemukan keterlibatan SSP menjadi faktor prognostik meningkatnya mortalitas. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan suhu tinggi, takikardia, orbitopati, gondok, tremor tangan, kulit lembab dan hangat, hiperrefleksia, hipertensi sistolik, dan *jaundice*.^{3,4,6}

Pada kasus ini, pasien telah didiagnosis dengan *thyroid storm* sejak awal Desember 2021. Berdasarkan anamnesis, pasien datang dengan keluhan utama demam. Keluhan demam sudah dirasakan sejak malam sebelum masuk. Demam dikatakan mencapai suhu 38°C dan dimulai mendadak saat pasien beristirahat. Pasien juga mengeluhkan sesak napas saat berbaring. Selain itu, pasien juga merasa nyeri dada dan berdebar-debar sejak malam sebelumnya. Keluhan dilaporkan tidak membaik dengan istirahat. Pasien sudah pernah dirawat di RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah sampai tanggal 15 Desember 2021 dengan diagnosis akhir *subclinical hyperthyroid* diagnosis banding *Graves' disease*. Dugaan faktor pemicu dari *thyroid storm* pada kasus ini adalah adanya sebuah infeksi akut berdasarkan kondisi klinis yang dialami oleh pasien. Setelah dirawat inap dan dilakukan observasi lebih mendalam mengenai pasien, ternyata ditemukan penyebab kondisi infeksi akut yang dialami oleh pasien yaitu akibat perikarditis, karena ditemukan adanya pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* spp. pada hasil kultur cairan efusi perikardium setelah dilakukannya perikardiosentesis.

Pada tahun 1993, sebuah artikel oleh Burch dan Wartofsky menetapkan skor numerik untuk masing-masing tanda dan gejala *thyroid storm* yang berbeda dan menetapkan kriteria diagnostik berdasarkan skor total yang dihitung (**Tabel 2**). Skor tersebut telah diterima secara luas. Namun, skor ini tidak boleh menggantikan penilaian klinis dalam membuat diagnosis atau memulai pengobatan.⁴

Tabel 2. Burch-Wartofsky point scale untuk diagnosis *thyroid storm*.⁴

Kriteria	Poin	Total Skor
Temperatur		≥45: krisis tiroid
• 99,0-99,9°F / 36,5-37,1°C	5	25-44: <i>Impending</i> krisis tiroid
• 100,0-100,9°F / 37,2-37,3°C	10	<25: <i>Unlikely</i> krisis tiroid
• 101,0-101,9°F / 37,8- 38,2°C	15	
• 102,0-102,9°F / 38,3-39,2°C	20	
• 103,0-103,9°F / 39,3-39,9°C	25	
• ≥104,0°F / ≥40,0°C	30	
Kardiovaskular		
Takikardia (denyut jantung per menit)		
• 100-109	5	
• 110-119	10	
• 120-129	15	
• 130-139	20	
• ≥140	25	
Atrial fibrilasi		
• Ada	10	
• Tidak ada	0	
Tanda gagal jantung kongestif		
• Tidak ada	0	
• Ringan	5	
• Sedang	10	
• Berat	20	
Kriteria		
Disfungsi gastrointestinal dan hepar		
• Tidak ada	0	
• Sedang (diare, nyeri perut, muntah)	10	
• Berat (<i>jaundice</i>)	20	
Gangguan saraf pusat		
• Tidak ada	0	
• Ringan (agitasi)	10	
• Sedang (delirium)	20	
• Berat (kejang, koma)	30	
Faktor presipitasi		
• Ada	0	
• Tidak ada	10	

Pada pasien didapatkan suhu 38,5°C (poin 20), denyut nadi 120 x/menit (poin 15), atrial fibrilasi pada EKG (poin 10), dan terdapat faktor pemicu yaitu berupa infeksi akut yang sudah dijelaskan di atas (poin 10). Total skor Burch-Wartofsky pada pasien ini adalah 55, sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien menderita *thyroid storm*.

Pada hipertiroidisme primer, dijumpai kadar TSH yang rendah sebagai akibat dari mekanisme umpan balik negatif terhadap kadar hormon tiroid yang tinggi. Total serum dan konsentrasi FT3 meningkat pada kebanyakan pasien yang mengalami tirotoksikosis karena peningkatan produksi T3 tiroid dan konversi ekstratiroidal T4 menjadi T3 yang lebih cepat. Pada kurang dari 5% pasien yang memiliki tirotoksikosis di Amerika Utara, terjadi peningkatan serum FT3 dengan kadar FT4 yang normal. Pada penyakit Graves dan *toxic nodular goiter*, proporsi T3 cenderung lebih tinggi dengan rasio T3/T4 lebih besar dari 20. Faktanya, beberapa pasien dengan *thyroid storm* pasti memiliki kadar serum FT3 normal, kadar FT4 serum meningkat, dan kadar TSH serum rendah. Perlu diingat bahwa kadar serum FT4 dan TSH pun menurun pada penyakit yang parah. Selain itu, pemberian obat-obatan, termasuk obat anti-tiroid, yodium, dan kortikosteroid, berpotensi mengubah hasil tes fungsi tiroid.^{3,7,8} Berdasarkan hal tersebut kadar TSH dan/atau FT4 dan FT3 tidak bisa dijadikan parameter diagnostik. Pada kasus ini, kadar TSHs turun (0,01U/ml), sedangkan kadar FT4 dan FT3 cenderung normal.

Pada kondisi hipertiroidisme subklinis, *thyroid storm* paling sering disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang berlebihan oleh kelenjar tiroid. Kondisi ini mengakibatkan mekanisme *feedback* negatif ke pituitari, sehingga kadar *thyroid-stimulating hormone* (TSH) menjadi rendah atau tidak terdeteksi oleh karena inhibisi pelepasan TSH dari *pituitary*. Inhibisi pelepasan TSH menyebabkan kadar *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4) bebas memiliki nilai dalam kisaran referensi normal.⁹

Sebagian besar penelitian telah gagal untuk menghubungkan peningkatan kadar hormon tiroid sebagai penyebab *thyroid storm*, kecuali pada penelitian yang melaporkan kadar hormon tiroid bebas yang lebih tinggi di antara pasien *thyroid storm*. Dengan kata lain, peningkatan kadar hormon tiroid tidak secara langsung berhubungan dengan insiden badai tiroid yang lebih tinggi.³ Pada pasien yang mengalami *thyroid storm*, terdapat defisiensi transien dari protein *thyroid hormone-binding* yang dapat memicu eksaserbasi *thyroid storm*, seperti defisiensi protein pengikat hormon tiroid (*transthyretin*, *thyroxine-binding globulin*, dan albumin).¹⁰

Temuan laboratorium lain yang mungkin terkait dengan tirotoksikosis termasuk hiperglikemia, hiperkalsemia, peningkatan *alkaline phosphatase*, leukositosis, dan peningkatan enzim hati. Pada *thyroid storm*, hitung darah lengkap biasanya menunjukkan leukositosis dengan pergeseran ke kiri. Hiperglikemia cenderung terjadi karena penghambatan pelepasan insulin yang diinduksi *catecholamines* dan peningkatan glikogenolisis. Hiperkalsemia ringan dan peningkatan *alkaline phosphatase* dapat terjadi karena hemokonsentrasi dan peningkatan resorpsi tulang yang dirangsang oleh hormon tiroid.^{7,8} Pada kasus ini, hasil lab yang didapat yaitu leukositosis, hiperglikemia, hipoalbuminemia, dan hiponatremia.

Pasien dilakukan pemeriksaan EKG dan didapatkan irama atrial fibrilasi dengan detak jantung 120x/menit *irregular*, normoaksis, p wave normal, PR interval 0,12 second, QRS kompleks <120 ms, T inversi di *lead V2-V4*. Pasien diduga mengalami atrial fibrilasi dengan *rapid ventricular response* (AF RVR). Manifestasi elektrokardiogram dari tirotoksikosis paling sering termasuk sinus takikardia dan atrial fibrilasi. Sinus takikardia terjadi pada sekitar 40% kasus sedangkan atrial fibrilasi terjadi pada 10-20% pasien yang mengalami tirotoksikosis. Rontgen dada dapat dilakukan untuk menilai gagal jantung dan menyingkirkan sumber infeksi sebagai pencetus *thyroid storm*.

Pasien juga menjalani pemeriksaan USG tiroid pada tanggal 14 Desember 2021 dan didapatkan hasil *multiple hypoechoic nodule*, komponen kistik dan solid di dalamnya, batas tegas dengan tepi *irregular* tanpa kalsifikasi di dalamnya pada lobus kanan dan kiri. USG tiroid dapat dilakukan untuk menilai ukuran kelenjar tiroid, vaskularisasi, serta adanya nodul. Pada umumnya, kelenjar tiroid yang mengeluarkan hormon berlebihan akan membesar. Akan tetapi, dalam keadaan

subakut (tiroiditis *postpartum*, *silent thyroiditis*, atau penyebab eksogen hipertiroidisme), kelenjar tiroid diperkirakan tidak akan membesar. Pencitraan kedokteran nuklir dengan yodium-131 akan mengungkapkan penyerapan *radioiodine* yang sangat meningkat pada 1 atau 2 jam pertama setelah pemberian yodium. CT-scan kepala dapat membantu menyingkirkan penyebab neurologis pada beberapa pasien.^{2,3,8}

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan radiologi, pasien didiagnosis dengan *thyroid storm*, DM tipe II, AF RVR, CHF FC II *et causa suspect* CAD, iskemia anterior, dan perikarditis. Pengobatan *thyroid storm* memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Perawatan suportif

Kehilangan cairan dapat terjadi akibat kombinasi demam, diaforesis, muntah, dan diare. Normal saline dapat diberikan sebagai pengganti cairan. Jika gula darah relatif rendah berikan cairan dengan *dextrose* (garam isotonik dengan *dextrose* 5% atau 10%) untuk mengisi kembali simpanan glikogen.²

2. Penghambatan sintesis hormon baru

Thionamides yang digunakan untuk pengobatan tirotoksikosis adalah *methimazole* atau *propylthiouracil* (PTU). Terapi *thionamide* dapat mengurangi sintesis hormon baru tetapi juga memiliki efek immunosupresif. *Thionamides* menghambat sintesis hormon tiroid dengan mencegah organifikasi, mengubah iodida menjadi yodium, dan menghambat penggabungan iodotirosin. *Methimazole* memiliki waktu paruh yang lebih lama daripada PTU. Hal ini memungkinkan frekuensi pemberian yang lebih jarang. *Methimazole* hadir dalam bentuk bebas dalam serum sedangkan 80–90% PTU terikat dengan albumin.² Dosis untuk *methimazole* adalah 40–100 mg diberikan secara oral sebagai dosis awal diikuti oleh 20 mg setiap 4 jam. Dosis harian total adalah 120 mg. Dosis PTU untuk *thyroid storm* adalah 600–1.000 mg yang diberikan secara oral sebagai dosis awal, diikuti 200–250 mg setiap 4 jam. Dosis harian total adalah antara 1.200 dan 1.500 mg. Obat dapat diberikan melalui selang nasogastrik atau rektal. Hanya PTU yang dapat menghambat konversi T4 menjadi T3 di luar kelenjar tiroid.²

3. Penghambatan pelepasan hormon tiroid

Larutan lugol, kalium iodida, atau *ipodate* dapat diberikan untuk menghentikan pelepasan hormon tiroid. Terapi *thionamide* harus diberikan terlebih dahulu, dan obat ini hanya diberikan paling lambat 1 jam kemudian. Terapi yodium dapat memblokir pelepasan hormon yang disimpan sebelumnya dan menurunkan transportasi iodida dan oksidasi dalam sel folikel. Larutan lugol dapat diberikan tiga sampai empat kali dengan total 30–40 tetes/hari. Perawatan awal dapat dimulai dengan 8-10 tetes. Larutan lugol memberikan 8 mg iodida/tetes. Pewarna kontras radiografi iodinasi yang mengandung *ipodate* telah digunakan untuk menghambat pelepasan hormon. Terapi awal dimulai dengan dosis 0,5–3 g/hari secara oral atau asam iopanoat intravena 1 g per 8 jam selama 24 jam pertama diikuti dengan 500 mg dua kali sehari.²

Dalam situasi di mana terdapat kontraindikasi pemberian yodium (misalnya, hipersensitivitas terhadap yodium), alternatif lain seperti *lithium* dapat digunakan. Dalam kondisi *thyroid storm* yang parah, *lithium* juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan PTU atau *methimazole*. *Lithium* menghambat pelepasan hormon tiroid dari kelenjar tiroid serta menurunkan sintesis hormon tiroid. Pada *thyroid storm*, dosis *lithium* adalah 300 mg setiap 8 jam. Kadar *lithium* harus dipantau untuk menghindari toksisitas.²

4. Blokade reseptor adrenergik perifer

Konversi T4 ke T3 di perifer diblokir oleh PTU, *propranolol*, dan glukokortikoid. Namun demikian, efek yang diberikan

PTU dan *propranolol* tidak signifikan secara kuantitatif. Oleh karena itu, glukokortikoid seperti *hydrocortisone* atau *dexamethasone* sangat penting dalam pengobatan. Penggunaan glukokortikoid pada *thyroid storm* juga meningkatkan angka kelangsungan hidup. Pada pasien dengan tirotoksikosis berat, terapi glukokortikoid adalah terapi standar karena kemungkinan dapat disertai insufisiensi adrenal relatif.²

5. Mencegah konversi perifer dari T4 ke T3

Propranolol dapat diberikan secara intravena dalam bolus 1–2 mg lambat dan dapat diulang setiap 10–15 menit sampai efek yang diinginkan tercapai. Secara oral, terapi *propranolol* biasanya dimulai dengan dosis 40–80 mg sebanyak 3–4x per hari. *Esmolol* dapat diberikan dengan *loading dose* 250–500 mcg/kg diikuti dosis 50–100 mcg/kg/menit dalam *setting* perawatan intensif. Jika terdapat kontraindikasi untuk penggunaan *beta-blocker*, *diltiazem* merupakan alternatif.^{2,3}

6. Mengidentifikasi dan mengobati faktor pencetus

Pencarian sumber infeksi diperlukan terutama pada pasien tirotoksik yang disertai demam. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan biakan darah, urin, tenggorokan, dan dahak. Radiografi dada harus dilakukan untuk menyingkirkan infeksi di rongga dada. Elektrokardiogram dapat dilakukan untuk menyingkirkan infark miokardium, iskemia, atau aritmia. Dalam kasus *thyroid storm* yang dipicu oleh ketoasidosis diabetikum, infark miokardium, emboli paru, atau proses akut lainnya, tata laksana yang tepat dari penyakit yang mendasari harus diberikan bersamaan dengan pengobatan tirotoksikosis.²

Antikoagulan direkomendasikan untuk atrial fibrilasi nonvalvular ketika skor *congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke [double weight]* (CHADS2) yang digunakan untuk mengevaluasi risiko onset *stroke* ≥2 poin. Selain itu, *dabigatran* dan *apixaban* direkomendasikan ketika skor CHADS2 1 poin. Karena hipertiroidisme meningkatkan risiko trombosis dengan memodifikasi keseimbangan koagulasi-fibrinolisis, antikoagulan harus dimulai berdasarkan *Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation* (JCS 2013).¹ Digitalis direkomendasikan untuk gagal jantung yang diinduksi takikardia karena atrial fibrilasi oleh *Guidelines for treatment of acute heart failure* (JCS 2011). Namun, digitalis harus diberikan dengan hati-hati karena kemungkinan intoksikasi digitalis terutama pada pasien dengan disfungsi ginjal. Selain itu, karena tirotoksikosis mempercepat pembersihan *digoxin*, kadar *digoxin* harus dipantau dan dosis disesuaikan dengan tepat saat pasien menjadi eutiroid. Untuk mencegah kekambuhan fibrilasi atrium, antiaritmia kelas Ia dan Ic direkomendasikan untuk pasien tanpa gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri sesuai dengan *Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation* (JCS 2013). Pada pasien dengan penyakit tiroid, pemberian *amiodarone* merupakan kontraindikasi karena dapat memicu terjadinya tirotoksikosis. Perikarditis akut telah diidentifikasi sebagai salah satu penyakit yang memperberat kondisi tirotoksikosis, meskipun kasusnya masih jarang ditemukan. Penyebab terseringnya adalah virus, bakteri, tuberkulosis, infark miokardium, keganasan, trauma, dan autoimun. Mekanisme mengenai hubungan antara penyakit perikardial dan hipertiroidisme belum dapat diidentifikasi secara jelas.

Penatalaksanaan perikarditis dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu dengan pengobatan atau pembedahan. Terapi yang diberikan juga disesuaikan dengan penyebab, derajat keparahan, dan gejala. Terapi empiris yang digunakan pada perikarditis antara lain yang berfungsi untuk mengurangi inflamasi dan pembengkakan seperti analgesik (aspirin atau *ibuprofen*), *colchicine*, dan kortikosteroid (seperti *prednisone*). Apabila perikarditis menyebabkan penumpukan cairan di sekitar jantung, tindakan pembedahan atau prosedur lainnya mungkin perlu dilakukan untuk mengeluarkan cairan tersebut. Tindakan yang dimaksud adalah perikardiosentesis atau perikardioektomi.

Pada pasien ini terapi yang diberikan berupa *ibuprofen* 400 mg per oral tiap 8 jam, *colchicine* 0,5 mg tiap 12 jam per oral,

dan *ceftriaxone* 2 gram tiap 24 jam intravena sesuai hasil kultur yang didapat. Terapi empiris pada perikarditis bakterial adalah golongan *cephalosporin* seperti *ceftriaxone* yang dapat diberikan dengan dosis 2 gram sekali sehari melalui rute intravena.

Kondisi terakhir sebelum pasien keluar dari RS adalah tidak terdapat palpitasi, demam, maupun nyeri dada. Tekanan darah pasien sekitar 100/70 mmHg. Gula darah 2 jam setelah makan 203 mg/dl dan gula darah puasanya 211 mg/dl. Skor Burch-Wartofsky pasien terakhir dilaporkan sebesar 10.

Ringkasan

Kami melaporkan seorang pasien pria berusia 51 tahun dengan *thyroid storm*, DM tipe II, AF RVR, CHF FC II *et causa suspect* CAD, iskemia anterior, dan perikarditis. Secara umum, kasus *thyroid storm* dapat didiagnosis dengan menggunakan skor Burch-Wartofsky. Akan tetapi, diagnosis juga perlu ditegakkan dengan pemeriksaan laboratorium, fungsi tiroid, X-ray, maupun USG. Kasus *thyroid storm* memerlukan pendekatan multidisiplin dalam hal diagnosis dan terapi. Dalam hal kasus ini, pasien dikonsulkan ke bagian interna dan jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Satoh T, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, *et al.* 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocrine Journal*. 2016;63(12):1025–64.
2. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Medicine & Surgery*. 2015;2(3):147–57.
3. Pokhrel B, Aiman W, Kamal, Affiliations B. Thyroid Storm Continuing Education Activity. NCBI [Internet]. 2021;1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095/?report=printable>
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
5. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: An updated review. Vol. 30, *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2015. p.131–40.
6. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(2):451–9.
7. Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. Vol. 129, *Polish Archives of Internal Medicine*. *Medycyna Praktyczna*; 2019. p.526–34.
8. Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. Vol. 28, *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc.; 2018. p.32–40.
9. Pandey R, Kumar S, Kotwal N. Thyroid Storm: Clinical Manifestation, Pathophysiology, and Treatment. *Goiter - Causes Treat*. 2020.
10. Burch HB & Wartofsky L. Life-Threatening Thyrotoxicosis: Thyroid Storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1993;22(2):263–77.
11. Dwipayana IMP, Nugraha IBA, Semadi S, Wirawan IMS. Thyroid Crisis in a Toxic Multinodular Goiter Patient Triggered by A Den-3 Subtype Dengue Infection. *Biomed Pharmacol J* 2017;10(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 mempelajari 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

www.learning.medicinus.co

Ashy Dermatosis: Suatu Laporan Kasus Jarang

Fatimah Fitriani, Moerbono Moechtar

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

Abstrak

Latar belakang: *Ashy dermatosis* merupakan penyakit langka, jinak, dan termasuk kelompok hipermelanosis idiopatik yang tidak bersifat bawaan melainkan didapat (*acquired*). Manifestasi klinis utama *ashy dermatosis* berupa makula berwarna *ashy* atau keabuan tanpa tanda inflamasi, dan dapat terjadi pada batang tubuh, leher, wajah, serta ekstremitas atas dan bawah. **Kasus:** Seorang wanita berusia 33 tahun datang ke RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dengan keluhan muncul bercak keabuan di lengan kanan yang tidak terasa gatal, nyeri, maupun mati rasa. Pada pemeriksaan fisik didapatkan makula dan *patch* hiperpigmentasi multipel diskret dengan batas tidak tegas. Didapatkan titik-titik kecil atau *globule* berwarna keabuan, dengan bayangan abu di sekitarnya. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan lapisan epidermis menipis, tampak hiperkeratosis ringan, terdapat vakuolisasi sel basal, inkontinensia melanin, *dropping* melanin menyerupai *civatte bodies* di lapisan basal. Pada lapisan dermis terdapat fibrosis, adanya fokus infiltrat, terdapat gambaran inkontinensia pigmenti dan *dropping* melanin. **Diskusi:** *Ashy dermatosis* atau yang disebut sebagai *erythema dyschromicum perstans* merupakan suatu kelainan hiperpigmentasi langka yang dimulai dengan bercak berbatas kemerahan aktif kemudian menghilang, meninggalkan bentuk bulat atau oval, polisiklik, berupa makula dan *patch* keabuan pada daerah batang tubuh, daerah proksimal, dan leher. Onset gejala berawal pada usia dewasa muda antara dekade satu dan dua kehidupan. Penyebab *ashy dermatosis* masih belum jelas, dan diperkirakan ada banyak faktor yang terlibat. Pemeriksaan dermoskopi dapat ditemukan makula berupa titik atau *globule* berwarna keabuan dengan latar belakang kehitaman. Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan reaksi *lichenoid* dan peningkatan melanin pada dermis. Laporan ini bertujuan untuk mendeskripsikan diagnosis dari suatu kondisi yang jarang berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dermoskopi, dan pemeriksaan histopatologi. Manifestasi klinis dan gambaran histopatologis pada pasien ini sesuai dengan studi yang telah dilakukan sebelumnya.

Kata kunci: *ashy dermatosis*, makula keabuan, *globule*, melanin dermis

Abstract

Background: *Ashy dermatosis* is a rare, acquired, benign, and idiopathic hypermelanotic disease. It is manifested as ashy-colored lesion with no signs of inflammation. Commonly affected sites of the body include the trunk, neck, face, also proximal and distal extremities. **Case:** A 33-year-old woman came to Dr. Moewardi Hospital, Surakarta, with chief complaints asymptomatic, ashy-colored macule that appear on her right arm. Physical examination in general region shows ashy-colored macule and multiple discrete patches of hyperpigmentation with irregular border. Dermoscopy examination macules showed bluish-gray skin markings over bluish background. Histopathological examination showed thin epidermis layer, hyperkeratosis, incontinentia pigmenti, dropping melanin resembles the basal layer *civatte bodies*. At dermis focal fibrosis was found with infiltrates, incontinentia pigmenti, and dropping melanin. **Discussion:** *Ashy dermatosis* or known as *erythema dyschromicum perstans* is a rare hyperpigmentation disorder that started with reddish, active-bordered

lesions, then disappear, leaving a round or oval shape, polycyclic, and ashy macule on the proximal region of the trunk and neck. Onset of symptoms usually at young adult, between first and second decade of life. Etiology of ashy dermatosis is still unclear, and many factors were thought to be involved. Dermoscopy examination showed bluish-gray macules over bluish background. Histopathological examination showed lichenoid reactions and an increase melanin on the dermis. This report aims to describe the diagnosis a rare condition based on anamnesis, physical examination, dermoscopy, and histopathological examination. Clinical findings in this patient were in accordance with the result of previous studies.

Keywords: ashy dermatosis, ashy macule, globule, dermal melanin

Pendahuluan

Ashy dermatosis memiliki beberapa sebutan, antara lain *erythema dyschromicum perstans* (EDP), *dermatosis cenicienta*, dan *erythema chronicum figuratum melanodermicum*. *Ashy dermatosis* merupakan kelainan hipermelanosis idiopatik jinak yang bersifat *acquired*. Istilah *ashy dermatosis* pertama kali diperkenalkan oleh Ramirez pada tahun 1957 di El Salvador.¹ Istilah “*ashy*” atau “*los cenicientos*” didasarkan pada lesi berwarna abu dengan bayangan di sekitarnya yang berwarna abu sampai kehitaman.⁴ Kelainan ini termasuk penyakit yang langka dan jarang ditemukan di seluruh dunia dengan prevalensi puncak pada dekade kedua kehidupan.

Silverberg melaporkan sebagian besar *ashy dermatosis* ditemukan pada pasien sebelum usia pubertas dan terjadi pada ras Kaukasia sebanyak 52%, Hispanik 36%.⁴ Di Indonesia belum terdapat laporan kasus yang jelas mengenai *ashy dermatosis*. Penyakit ini dapat terjadi pada wanita dan pria dengan frekuensi yang sama di berbagai kelompok usia.⁵ Predisposisi pada orang dewasa sebagian besar mengenai individu yang berada pada dekade kedua dan ketiga kehidupan.⁶

Etiologi dari *ashy dermatosis* atau EDP belum diketahui secara pasti. Penyakit ini dianggap sebagai varian dari *lichen planus* dengan karakteristik lesi yang berjalan lambat.³ Faktor etiologi lain berupa paparan bahan kimia seperti *ammonium nitrate*, paparan media kontras radiografi, alergi *cobalt*, dan paparan *chlorothalonil* diduga berpengaruh dalam perkembangan *ashy dermatosis*.⁷

Gejala utama pada *ashy dermatosis* berupa makula berwarna *ashy* atau keabuan tanpa tanda inflamasi.⁷ Pada tahap awal lesi tampak tipis, umumnya berukuran kecil (0,5–2 cm) dan tidak meninggi, berbentuk oval, tidak teratur, polisiklik.⁴ Lesi umumnya terdistribusi simetris, meski ditemukan sebaran unilateral pada beberapa kasus, dan umumnya dijumpai pada batang tubuh, leher, wajah, ekstremitas atas dan bawah.⁶

Pemeriksaan dermoskopi dan histopatologi dapat dilakukan untuk membedakan berbagai jenis kelainan hipermelanosis. Pemeriksaan dermoskopi pada *ashy dermatosis* dapat menjumpai makula berupa titik kecil atau *globule* berwarna abu dengan latar belakang warna abu-kehitaman.⁸ Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan adanya reaksi *lichenoid*, terutama pada dermis akan tampak peningkatan melanin.⁹

Terdapat berbagai macam modalitas terapi dalam penatalaksanaan *ashy dermatosis* pada literatur terdahulu berupa penggunaan *isotretinoin*, *tacrolimus* topikal, *dapsone*, *clofazimine*, dan *narrow-band UV B* (NBUVB).¹⁰ Studi melaporkan bahwa penggunaan NBUVB memberikan terapi yang efektif dengan efek samping minimal. Perubahan hiperpigmentasi pascainflamasi tidak ditemukan setelah menggunakan NBUVB.¹¹

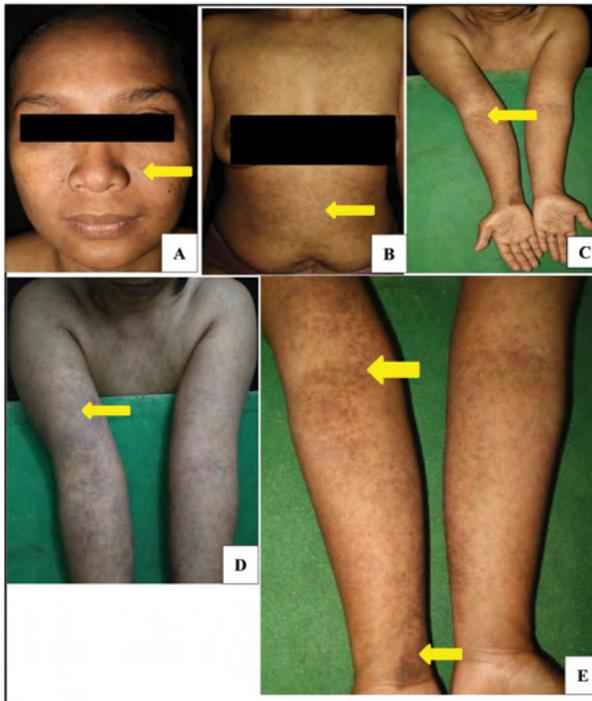
Makalah ini melaporkan suatu kasus jarang *ashy dermatosis* pada seorang wanita berusia 33 tahun. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk meningkatkan kemampuan dalam menegakkan diagnosis *ashy dermatosis* secara klinis, pemeriksaan penunjang, dan tinjauan histopatologis, sehingga dapat memberikan terapi yang tepat.

Kasus

Seorang perempuan, Ny. Y, berusia 33 tahun, berdomisili di Boyolali dan bekerja sebagai pengrajin kain tenun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi, Surakarta, dengan keluhan utama muncul bercak berwarna keabuan di seluruh tubuh. Dari hasil autoanamnesis riwayat penyakit sekarang, sejak 6 bulan sebelum masuk rumah sakit (SMRS) muncul bercak keabuan di lengan kanan yang tidak terasa gatal, nyeri, maupun mati rasa. Pasien mengobati sendiri bercak tersebut dengan salep yang dibeli di apotek (pasien tidak ingat nama salepnya) namun tidak mengalami perbaikan. Dua bulan SMRS bercak keabuan meluas pada tubuh dan wajah. Seminggu SMRS pasien memeriksakan ke dokter spesialis kulit dan kelamin karena pasien merasa tidak nyaman dengan keluhan tersebut, kemudian pasien dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi karena keluhan bercak keabuan belum juga membaik.

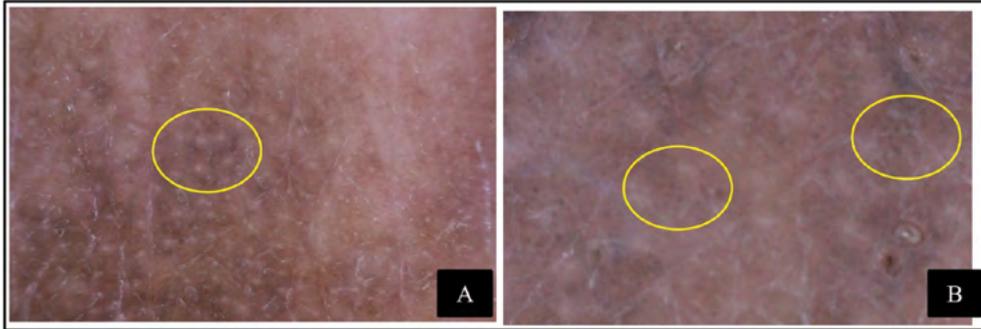
Riwayat keluhan yang sama sebelumnya disangkal, riwayat alergi makanan dan obat disangkal, riwayat diabetes melitus, riwayat memakai kosmetik tertentu sebelumnya disangkal, riwayat terpapar matahari dalam waktu lama disangkal, riwayat penggunaan obat tertentu disangkal. Berdasarkan penelusuran riwayat sosial, pasien merupakan seorang pengrajin kain tenun yang bekerja di rumah dan sudah dijalani selama 5 tahun. Selama bekerja pasien sering kontak dengan bahan pewarna tenun selama berjam-jam. Tidak ada anggota keluarga pasien yang mengalami keluhan serupa sebelumnya.

Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien baik, *compos mentis*, skala nyeri 1 dan tanda vital yaitu tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80x/menit, laju pernapasan 20x/menit, suhu 36,5°C. Berat badan pasien 61 kg dengan tinggi badan 155 cm. Pada pemeriksaan dermatologi regio generalisata tampak makula dan *patch* hiperpigmentasi multipel diskret dengan batas tidak tegas (**Gambar 1**). Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik, pasien didiagnosis banding dengan *ashy dermatosis*, *lichen planus pigmentosus*, dan *Riehl's melanosis*.



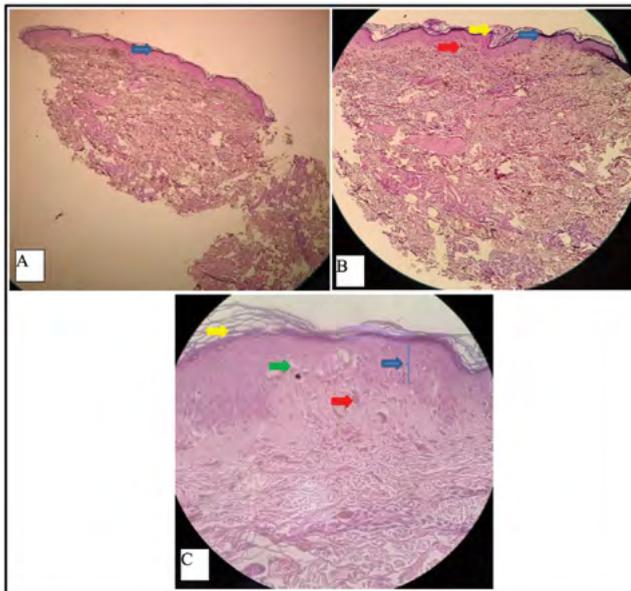
Gambar 1. (A-E) Status dermatologi pada pasien. Pada regio generalisata tampak makula dan *patch* hiperpigmentasi multipel diskret dengan batas tidak tegas.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien ini adalah pemeriksaan dermoskopi (**Gambar 2**) dan didapatkan titik-titik kecil atau *globule* berwarna keabuan, dengan bayangan abu di sekitarnya. Pemeriksaan KOH tidak menunjukkan adanya elemen jamur. Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin tidak menemukan adanya kelainan.



Gambar 2. (A-B) Pemeriksaan dermoskopi. Tampak gambaran titik-titik kecil atau *globule* berwarna keabuan (lingkaran kuning).

Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan lapisan epidermis menipis, tampak hiperkeratosis ringan, vakuolisasi sel basal, inkontinensia melanin, *dropping* melanin menyerupai *civatte bodies* di lapisan basal. Pada lapisan dermis terdapat fibrosis, adanya fokus infiltrat, terdapat gambaran inkontinensia pigmenti, dan *dropping* melanin (**Gambar 3**).



Gambar 3. (A-C) Pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan HE. (A) Perbesaran 40x pada lapisan epidermis tampak gambaran epidermis menipis (panah biru). (B) Perbesaran 100x pada lapisan epidermis terdapat hiperkeratosis (panah kuning), penipisan epidermis (panah biru). Pada lapisan dermis tampak *dropping* melanin (panah merah). (C) Perbesaran 400x pada lapisan epidermis tampak hiperkeratosis (panah kuning), vakuolisasi sel basal (panah hijau), inkontinensia melanin, *dropping* melanin menyerupai *civatte bodies* di lapisan basal. Pada lapisan dermis terdapat fibrosis, fokus-fokus minimal infiltrat, sebagian gambaran inkontinensia (panah merah).

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dermoskopi, dan histopatologi, pasien didiagnosis banding dengan *ashy dermatosis* atau *erythema dyschromicum perstrans*, *lichen planus pigmentosus*, serta Riehl's *melanosis*. Pada kasus ini pasien diterapi menggunakan NBUVB dosis 311 nm/J dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 4 minggu. Pasien diberikan losion Atopiclair® untuk diaplikasikan di seluruh tubuh pada pagi dan malam hari.

Pembahasan

Ashy dermatosis atau yang disebut sebagai *erythema dyschromicum perstrans* merupakan suatu kelainan hiperpigmentasi langka yang dimulai dengan lesi berbatas kemerahan aktif kemudian menghilang, meninggalkan bentuk bulat atau oval, polisiklik, berupa makula dan *patch* keabuan pada daerah batang tubuh, daerah proksimal dan leher.^{3,9} Istilah “*ashy*” atau “*los cenicientos*” berdasarkan pada kenampakan lesi berwarna abu-abu yang memiliki variasi pigmentasi dan bayangan keabuan.¹²

Onset gejala *ashy dermatosis* umumnya berawal pada dewasa muda antara dekade pertama dan kedua kehidupan.⁴ Penelitian melaporkan insidensi terbanyak berada pada rentang umur 30–39 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita (55%) dibandingkan pria (41%).^{13,6} Pasien dewasa umumnya ditemukan pada ras Hispanik, India, dan Asia Tenggara, sedangkan pada anak dilaporkan juga kasus pada ras Kaukasia.^{6,14} Pada kasus ini, pasien merupakan seorang wanita berumur 33 tahun yang berasal dari suku Jawa.

Predileksi pada awalnya mengenai batang tubuh kemudian menyebar secara sentrifugal ke bagian ekstremitas proksimal.^{1,4} Lesi dapat mengikuti fotodistribusi, umumnya daerah yang banyak terkena adalah leher.⁴ Chang (2015) melaporkan lokasi terbanyak pada kasus *ashy dermatosis* adalah pada batang tubuh (69,1%), leher (39,7%), ekstremitas atas (38,2%), wajah (32,4%), dan ekstremitas bawah (23,5%).⁶ Bagian yang tidak terkena yaitu telapak kaki, telapak tangan, kuku, dan membran mukosa.¹⁵ Pada pasien ini lesi berawal di dada kemudian bertambah di ekstremitas atas kanan dan menyebar hingga ekstremitas bawah. Karakteristik yang muncul dapat berupa makula dan *patch* hiperpigmentasi dengan ukuran dan bentuk bervariasi serta berwarna abu-abu.¹⁰ Pada tahap awal lesi tampak tipis, umumnya kecil, berukuran 0,5–2 cm, dan tidak meninggi.^{1,4} Lesi berbentuk oval, tidak teratur, dan polisiklik.¹ Distribusi umumnya simetris meski ditemukan pada beberapa kasus muncul unilateral.⁸ Beberapa penulis menyebutkan awalnya tepi berbatas eritem yang dapat diraba, berukuran 1–2 mm di sekitar lesi yang akan menghilang dalam beberapa bulan. Tepi berbatas eritem yang menjadi fase aktif dan *nomenclature* penyakit ini tidak selalu muncul pada semua kasus dan sulit tampak.¹⁶ Pasien dalam kasus ini mendapati bercak makula dan *patch* hiperpigmentasi dengan bayangan berwarna abu, terdistribusi simetris, dengan perjalanan penyakit yang lambat sejak 6 bulan lalu. Pada tahap awal pasien tidak mendapati batas merah meninggi pada lesinya.

Studi Chang (2015) melaporkan bahwa pada 17,6% kasus terdapat batas eritematososa dan 16,2% melaporkan sensasi gatal. Perjalanan penyakit relatif lambat sampai pada beberapa tahun, biasanya tidak terjadi regresi spontan.¹ Berdasarkan tipe kulit, individu dengan tipe kulit Fitzpatrick IV-V atau berkulit gelap umumnya lebih banyak terkena.^{14,17} Pada kasus ini pasien memiliki tipe kulit Fitzpatrick IV dan tidak mengeluhkan gejala apa pun termasuk merasa gatal.

Terdapat penelitian yang melaporkan mengenai *ashy dermatosis* dengan temuan berupa gambaran dermoskopi tampak makula berwarna keabuan berupa titik atau *globule* dengan latar belakang berwarna kehitaman.⁸ Pada pasien ini pemeriksaan dermoskopi tampak gambaran titik-titik kecil atau *globule* berwarna keabuan.

Etiologi dari *ashy dermatosis* masih belum jelas dan diduga terdapat banyak faktor yang memengaruhi. Kerusakan melanosit dan keratinosit sel basal yang diamati pada pasien *ashy dermatosis* menyebabkan terjadinya kelainan respons imun terhadap antigen dengan dominasi limfosit CD8 pada dermis dan HLA DR. Kerentanan genetik yang berkembang

pada orang Meksiko Mestizo ini berhubungan dengan alel HLA-DR4, dan DRB1 0407.^{1,15} Hal ini dicurigai berhubungan dengan paparan kontaminasi lingkungan, polutan, infestasi cacing, media kontras radiografi, alergi *cobalt*, maupun paparan *chlorothalonil* pada petani pisang. Pada pasien ini etiologi belum dapat dipastikan.

Diagnosis banding yang paling kontroversial adalah *lichen planus pigmentosus*. Pada kondisi ini terdapat makula hiperpigmentasi berwarna coklat yang berada di area yang terpapar matahari. Pasien dapat mengeluh gatal, sering remisi, dan eksaserbasi. Baik *ashy dermatosis* dan *lichen planus pigmentosus* memiliki karakteristik adanya makrofag pada papila dermis dan degenerasi vakuolar pada lapisan basal. Max Joseph *space* menyebabkan degenerasi likuefaksi bagian lapisan basal yang memisahkan dengan lamina propia. Infiltrat *band-like* tampak pada *lichen planus*, namun tidak ditemukan pada *eritema dischromium perstans*. Beberapa diagnosis banding yang lain tampak pada **Tabel 1**.

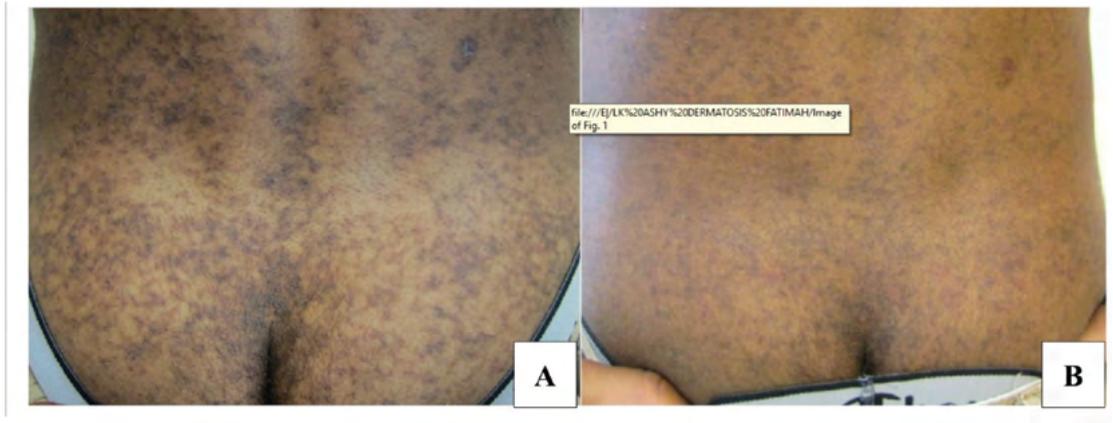
Tabel 1. Diagnosis banding *ashy dermatosis*⁹

Penyakit	Epidemiologi	Etiologi	Presentasi	Histopatologi
<i>Lichen planus pigmentosus</i>	Umumnya terjadi pada tipe kulit Fitzpatrick III-IV, pada anak muda-dewasa umur pertengahan	Tidak diketahui	Bentuk oval, <i>irregular</i> , makula dan <i>patch</i> abu-kehitaman pada lokasi yang terpapar matahari atau lokasi intertrigo	Dermatitis <i>interface</i> , reaksi <i>lichenoid</i> , terdapat infiltrat <i>band-like</i>
<i>Ashy dermatosis</i>	Umumnya mengenai individu dengan tipe kulit Fitzpatrick III-IV, umur muda, khususnya pada dekade kedua-ketiga kehidupan	Tidak diketahui	Oval atau makula dan <i>patch</i> berwarna abu yang tidak teratur, mengenai leher, batang tubuh, ekstremitas proksimal, batas eritem pada awal yang kemudian menghilang	Dermatitis <i>interface</i> , reaksi <i>lichenoid</i> , terutama peningkatan melanin dermal
Riehl's <i>melanosis</i>	Umumnya terjadi pada kulit hitam, mengenai umur muda dan umur dewasa pertengahan	Tidak diketahui, terkait alergi kosmetik, tekstil sehingga terjadi reaksi sitotoksik tipe IV	Pigmentasi berwarna coklat-abu, biasanya mengenai bagian lateral dari wajah dan leher.	Dermatitis <i>interface</i> , terutama terjadi peningkatan melanin dermis

Gambaran histopatologi pada *ashy dermatosis* tampak dermatitis *lichenoid* dengan vakuolisasi lapisan basal, badan koloid, dan peningkatan melanin epidermis. Lapisan dermis tampak edema dermis pada papila dermis, terdapat infiltrat limfosit ringan-sedang dan melanofag.¹ Chang (2015) melaporkan bahwa gambaran *incontinentia pigmenti* terjadi sebanyak 83,8%, infiltrat limfosit sedang-berat 73,5%, peningkatan melanin epidermis 58,8%, degenerasi vakuolar pada lapisan basal 48,5%, badan koloid 26,5%, infiltrat limfosit 19,1% dan edema papila dermis 17,6%.⁶ Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien ini sesuai studi yang dilakukan Chang yaitu didapatkan hasil pada lapisan epidermis tampak hiperkeratosis ringan, epidermis menipis, vakuolisasi sel basal, inkontinensia melanin, *dropping* melanin menyerupai "*civatte bodies*" di bagian basal sel. Pada lapisan dermis tampak terdapat fibrosis, terdapat fokus infiltrat dan *dropping* melanin.

Modalitas terapi untuk pengobatan hipermelanosis salah satunya menggunakan NBUVB. Studi melaporkan bahwa penggunaan NBUVB merupakan terapi yang efektif dengan risiko efek samping yang minimal (**Gambar 4**).¹¹ Pada panjang gelombang 308 nm/J terjadi efek fotobiologi dan efek imunologi.¹⁸ Fototerapi NBUVB dapat menurunkan aktivitas sel *natural killer* (NK), proliferasi limfosit, produksi *interleukin* (IL)-2, IFN- γ , dan (IL)-10. Efek dari aktivitas imunologi tersebut dapat merangsang produksi pigmen dan menyembunyikan pigmentasi dermis.^{19,20} Perubahan hiperpigmetasi pascainflamasi tidak ditemukan setelah menggunakan NBUVB.¹¹ Pada kasus ini pasien diterapi menggunakan NBUVB dosis 311 nm/J

dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 4 minggu. Pasien diberikan losion Atopiclair® untuk diaplikasikan pada seluruh tubuh pada pagi dan malam hari.



Gambar 4. Ashy dermatosis yang diterapi dengan NB-UVB. (A) Seorang pasien laki-laki berumur 17 tahun dengan keluhan makula hiperpigmentasi sejak 1,5 tahun yang lalu yang merespons terapi topikal. **(B)** Terdapat perbaikan yang signifikan setelah penggunaan NB-UVB dan pasien merasa puas dengan hiperpigmentasi yang mulai berkurang.

Ringkasan

Telah dilaporkan suatu kasus *ashy dermatosis* pada seorang wanita berusia 33 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dermoskopi, dan histopatologi. Pemeriksaan fisik didapatkan tampak makula dan *patch* hiperpigmentasi multipel diskret, berbatas tidak teratur pada regio generalisata. Pada pemeriksaan menggunakan dermoskop terdapat gambaran titik-titik kehitaman. Pemeriksaan histopatologi pada lapisan epidermis tampak hiperkeratosis ringan, epidermis menipis, vakuolisasi sel basal, inkontinensia melanin, *dropping* melanin menyerupai *civatte bodies* di bagian basal sel. Pada lapisan dermis tampak fibrosis, fokus minimal infiltrat, gambaran inkontinensia. Pasien mendapatkan terapi NB-UVB dosis 311 nm/J dengan frekuensi 2 kali seminggu selama 4 minggu dan losion Atopiclair® yang diaplikasikan di seluruh tubuh pada pagi dan malam hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lapeere H, Boone B, De Schepper S, Verhaeghe E, Ongaena K, van Geel N, *et al.* Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. McGraw-Hill; 2008. p. 622–45.
2. Soyuduru G, Adışen E, Gürer MA. Erythema discromicum perstans related with oral contraceptive and progesterone injections. *Gaz Med Jour.* 2016;27(1):30-1.
3. Schwartz RA. Erythema dyschromicum perstans: the continuing enigma of cinderella or ashy dermatosis. *Int J Dermatol.* 2004;43(3):230–2.
4. Amatya B. Ashy dermatosis: a comprehensive review. *Our Dermatol Online* 2017;8(2):143–8.
5. Dabrowski A, Szumilo J, Brajerski G, Wallner G. Proliferating nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor

DAFTAR PUSTAKA

- of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2001;56:59-67.
6. Chang SE, Kim HW, Shin JM, Lee JH, Na JI, Roh MR, *et al.* Clinical and histological aspect of erythema dyschromicum perstans in Korea: a review of 68 cases. *J Dermatol.* 2015;42(11):1053-7.
 7. Puri N. A study of 10 cases of ashy dermatosis and lichen planus pigmentosum. *Journal International Medical Sciences Academy* 2014;27(1):49-50.
 8. Errichetti E, Angione V, Stinco G. Dermoscopy in assisting the recognition of ashy dermatosis. *JAAD Case Rep.* 2017;3(6):482-4.
 9. Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: a comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):591-605.
 10. Kumarasinghe SPW, Pandya A, Chandran V, Rodrigues M, Dlova NC, Kang HY, *et al.* A global consensus statement on ashy dermatosis, erythema dyschromicum perstans, lichen planus pigmentosus, idiopathic eruptive macular pigmentation, and Riehl's melanosis. *Int J Dermatol.* 2019;58(3):263-72.
 11. Leung N, Oliveira M, Selim MA, McKinley-Grant L, Lesesky E. Erythema dyschromicum perstans: A case report and systematic review of histologic presentation and treatment. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(4):216-22.
 12. Zaynoun S, Rubeiz N, Kibbi A. Ashy dermatoses--a critical review of the literature and a proposed simplified clinical classification. *Int J Dermatol.* 2008;47(6):542-4.
 13. James WD, Berger TG ED. Lichen planus and related conditions-erythema dyschromicum perstans. In: *Andrews Disease of the Skin Clinical Dermatology.* 10 ed. Saunders Elsevier; 2006. p. 224.
 14. Keisham C, Sarkar R, Chugh S, Garg VK, Chugh S. Ashy dermatosis in an 8-year-old Indian child. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):30-2.
 15. Hossain MS, Bhuian I, Wahab A, Khan SA. Outcome of dapsone in the treatment of ashy dermatosis. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll.* 2012;4(1):18-21.
 16. Ono S, Miyachi Y, Kabashima K. Ashy dermatosis with prior pruritic and scaling skin lesions. *J Dermatol.* 2012;39(12):1103-4.
 17. Antonov NK, Braverman I, Subtil A, Halasz CL. Erythema dyschromicum perstans showing resolution in an adult. *JAAD Case Rep.* 2015;1(4):185-7.
 18. Maibach HI. Pigmentation: dyschromia. In: *Textbook of Cosmetic Dermatology.* 2017. p. 330-40.
 19. Fabbrocini G, Cacciapuoti S, Izzo R, Mascolo M, Staibano S, Monfrecola G. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015;23(1):63-5.
 20. Durmaz K, Özer İ, Findik S, Oltulu P, Ataseven A. Erythema dyschromicum perstans : a case report. *Journal of Pigmentary Disorders* 2017;4(2):2016-7.

Potensi farmakologi Kasumba Turatea (*Carthamus tinctorius* L.) sebagai antibakteri

Lismayana Hansur^{1,2}, Ami Febriza¹, Dito Anurogo^{1,3}, Dara Ugi Aras¹, Endah Dwijayanti⁴

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

²Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

³International PhD Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine (IPCTRM), College of Medicine, Taipei Medical University (TMU), Taiwan

⁴Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Islam Makassar

Email: lhansur@unismuh.ac.id dan dito.anurogo@med.unismuh.ac.id

Abstrak

Kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.) merupakan tanaman yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di Sulawesi Selatan. Kandungan utama dalam bunga *C. tinctorius* L. adalah *hydroxysafflor yellow A* yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan penghambat agregasi platelet. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menganalisis potensi farmakologi *C. tinctorius* L. sebagai agen antibakteri. Metode yang digunakan melibatkan tinjauan pustaka dari berbagai database seperti PubMed, Google Scholar, dan Scopus. Hasil tinjauan pustaka ini menunjukkan bahwa ekstrak *C. tinctorius* L. memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen seperti *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus iniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*. Senyawa bioaktif seperti *carthamin*, senyawa fenolik, dan flavonoid menunjukkan aktivitas antibakteri secara *in vitro*. Selain itu, ekstrak *C. tinctorius* L. juga memiliki potensi sebagai agen antihelmintik dan antioksidan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif spesifik serta validasi *in vivo* dan uji klinik untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: *Carthamus tinctorius* L., antibakteri, *hydroxysafflor yellow A*, antioksidan, ekstrak

Abstract

Kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.) is a plant that has been used as traditional medicine in South Sulawesi. The main component of *C. tinctorius* L. flowers is *hydroxysafflor yellow A*, which functions as an anti-inflammatory, antioxidant, and platelet aggregation inhibitor. This review highlights pharmacological potential of *C. tinctorius* L. as an antibacterial agent. The method involves a literature review from various databases such as PubMed, Google Scholar, and Scopus. The results show that *C. tinctorius* L. extracts are effective against various pathogenic bacteria such as *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus iniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. Bioactive compounds like *carthamin*, phenolics, and flavonoids exhibit significant antibacterial activity. Additionally, *C. tinctorius* L. extracts also show potential as anthelmintic and antioxidant agents. Further research is required to isolate and characterize specific bioactive compounds, followed by *in vivo* validation and clinical study to confirm their efficacy as well as safety.

Keywords: *Carthamus tinctorius* L., antibacterial, *hydroxysafflor yellow A*, antioxidants, extract

Latar Belakang

Kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.), merupakan tanaman berbunga yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk penyakit campak di daerah Sulawesi Selatan. Kandungan utama dari bunga tanaman *C. tinctorius* L. adalah *hydroxysafflor yellow A* (HSYA). Senyawa HSYA memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, penghambat agregasi platelet, agen antineoplastik, serta penghambat beberapa mekanisme molekuler seperti inhibitor sukrosa alfa-glukosidase.^{1,2,3} Selain itu juga memiliki senyawa lain, seperti flavonoid dan *daphnoretin* yang memberikan berbagai manfaat kesehatan.^{4,5} Pada beberapa penelitian, potensi farmakologi kasumba turatea semakin berkembang, tidak hanya ke arah antiinflamasi, tetapi juga pada kemampuan farmakologi yang lain seperti antikanker, dan khususnya dalam konteks penggunaannya sebagai agen antiinflamasi sekaligus memiliki kemampuan sebagai agen antibakteri.⁶

Penggunaan obat-obatan antiinflamasi seperti *dexamethasone* memiliki risiko immunosupresi dan menyebabkan peningkatan peluang infeksi pada pasien yang diberi regimen antiinflamasi jangka panjang.⁷ *C. tinctorius* L. dikenal dengan kemampuan antiinflamasi yang dihasilkan melalui beberapa jalur molekuler sehingga menawarkan alternatif yang menjanjikan sebagai terapi adjuvan pada kondisi-kondisi inflamasi.⁸ Komponen utama seperti *carthamin* telah diidentifikasi memiliki peran penting dalam aktivitas antibakteri.⁹ Selain itu, kasumba turatea juga menunjukkan potensi dalam mengurangi peradangan dan mempercepat penyembuhan luka, yang semakin memperkuat penggunaannya dalam aplikasi klinis.¹

C. tinctorius L. telah lama digunakan secara empiris dan tradisional oleh masyarakat Sulawesi Selatan. Meskipun telah banyak penelitian dan pembuktian secara ilmiah terkait kemampuan antiinflamasinya, namun belum banyak penelitian mengenai kemampuan antibakteri, oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengumpulkan dan menganalisis data terbaru tentang potensi farmakologi *C. tinctorius* L. sebagai antibakteri, serta mengidentifikasi prospek penelitian lanjutan dalam pengembangan agen antibakteri berbasis tanaman ini. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang komprehensif mengenai potensi farmakologi *C. tinctorius* L. dan mendorong penelitian lebih lanjut yang dapat berkontribusi pada pengembangan terapi antiinflamasi sekaligus antibakteri yang lebih efektif.

Metode

Tinjauan pustaka ini membahas mengenai kemampuan kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.) sebagai antibakteri. Untuk mengkaji efek pengobatan secara ilmiah maka dilakukan kajian literatur menggunakan kata "*Carthamus tinctorius*", "*antibacterial*" menjadi *keywords* yang diakses pada tanggal 20 Mei 2024. *Database* elektronik yang digunakan adalah PubMed, Google Scholar, dan Scopus dari tahun 2019 hingga 2024 yang berkaitan dengan kemampuan *Carthamus tinctorius* L. sebagai antibakteri. Dari *database*, terdapat 200 publikasi yang berhubungan dengan *keywords* yang digunakan. Setelah dilakukan *screening*, diperoleh 11 referensi yang berkaitan langsung dengan *C. tinctorius* L., namun hanya 5 artikel yang memperoleh akses *full paper*.

Hasil dan Pembahasan

C. tinctorius L. telah lama dikenal sebagai tanaman yang memiliki potensi farmakologi, terutama kemampuan antiinflamasi.¹⁰ **Tabel 1** menunjukkan catatan potensi aktivitas antibakteri dari ekstrak *C. tinctorius* L. terhadap berbagai jenis bakteri patogen. Sebagai contoh, senyawa *carthamin* dan *hidroxysafflor yellow A* (HSYA) memiliki kemampuan antibakteri terhadap *Listeria monocytogenes* dengan dosis efektif sebesar 100 mg/kg.¹¹ Selain itu, senyawa fenolik dan flavonoid dalam ekstrak ini juga efektif melawan *Streptococcus iniae* pada ikan *Oncorhynchus mykiss* dalam studi *in vivo* dengan dosis yang sama.¹²

Tabel 1. Catatan penelitian mengenai kemampuan ekstrak *C. tinctorius* L. sebagai antibakteri

Potensi	Metode	Efektif pada bakteri uji	Senyawa kandidat	Dosis efektif	Referensi no.
Antioksidan dan antibakteri	<i>In vitro</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> .	<i>Carthamin</i> (pigmen merah), <i>hidroxysafflor yellow A</i>	100 mg/kg	11
Antibakteri	<i>In vivo</i> pada <i>Oncorhynchus mykiss</i>	<i>Streptococcus iniae</i>	Fenolik dan flavonoid	100 mg/kg	12
Antibakteri dan antihelmintik	<i>In silico</i> pada protein bakteri glukosamin-6-fosfat sintase dan β -tubulin	<i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Dehydroabietylamine</i>	<i>S. aureus</i> (12,5 μ g/ml) and <i>P. aeruginosa</i> (6,25 μ g/ml)	13
Antibakteri	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella pullorum</i> dan <i>Escherichia coli</i>	Flavonoid dan minyak atsiri	Ekstrak <i>C. tinctorius</i> L. 0,5%	14
Antibakteri		<i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Salmonella enterica serovar typhi</i>	Asam galat	Asam galat/g ekstrak kering dan 7,5 hingga 9,6 mg	15
Antibakteri	<i>In vitro</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> ATCC 8739 <i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	Flavonoid dan <i>tricosane</i>		16
Antibakteri dan antioksidan	<i>In vitro</i> dan <i>in silico</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Escherichia coli</i>	Flavonoid dan asam fenolat	1.000 μ g/ml <i>Carthamus tinctorius</i> L.	17
Antibakteri, antifungal, and antioksidan	<i>In vitro</i>	<i>E. coli</i> dan <i>S. aureus</i>	<i>Carthamin</i>	250 μ g/ml, 500 μ g/ml, dan 1.000 μ g/ml	18
Antibakteri	<i>In vitro</i>	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Ekstrak air <i>C. tinctorius</i> L.	12,5; 25; dan 50 mg/ml	19
Antibakteri	<i>In vitro</i>	<i>Escherichia coli</i> dan <i>Acinetobacter baumannii</i>	Senyawa fenolik	Konsentrasi stok 200 mg/ml	20
Antibakteri nosokomial	<i>In vitro</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , dan <i>Salmonella</i> spp.	Flavonoid, alkaloid, lignan, riboflavin, steroid, dan <i>quinochalcone C-glycoside</i> .	-	9

C. tinctorius L. telah lama dikenal sebagai tanaman yang memiliki potensi farmakologi, terutama kemampuan antiinflamasi (Zhang *et al.* 2016). Berdasarkan berbagai referensi terkait (**Tabel 1**), ekstrak *C. tinctorius* menunjukkan efektivitas terhadap berbagai jenis bakteri patogen. Misalnya, senyawa *carthamin* dan *hydroxysafflor yellow A* (HSYA) memiliki kemampuan antibakteri terhadap *Listeria monocytogenes* dengan dosis efektif sebesar 100 mg/kg (Ozkan *et al.* 2022). Selain itu, senyawa fenolik dan flavonoid dalam ekstrak ini juga efektif melawan *Streptococcus iniae* pada ikan *Oncorhynchus mykiss* dalam studi *in vivo* dengan dosis yang sama (Zargari, Mazandarani, and Hoseini 2018).

Selain sifat antibakterinya, *C. tinctorius* L. juga menunjukkan potensi sebagai agen antihelmintik dan antiinflamasi. Dalam studi *in silico*, senyawa *dehydroabietylamine* dari tanaman ini terbukti efektif melawan *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan dosis rendah sebesar 12,5 µg/ml dan 6,25 µg/ml.¹³ Potensi ini semakin memperkuat argumen bahwa *C. tinctorius* L. dapat digunakan sebagai alternatif alami untuk mengatasi infeksi bakteri yang dapat menjadi pelengkap fungsi farmakologi ekstrak.

Ekstrak *C. tinctorius* L. juga telah digunakan dalam berbagai aplikasi klinis. Misalnya, ekstrak ini digunakan dalam formulasi oftalmik untuk menghambat pertumbuhan bakteri, serta dalam formulasi *oil emulgel* untuk pengobatan infeksi kulit.^{16,17} Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *C. tinctorius* L. dengan antibiotik dapat meningkatkan efektivitas antibiotik tersebut, menghasilkan zona hambat yang lebih besar terhadap pertumbuhan bakteri dibandingkan dengan penggunaan antibiotik saja.²⁰ Hal ini menunjukkan potensi besar tanaman kasumba turatea dalam meningkatkan efektivitas dan potensinya pada pemanfaatan untuk pengobatan infeksi bakteri.

Untuk memaksimalkan potensi farmakologi *C. tinctorius* L., penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif spesifik yang bertanggung jawab atas efek antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidannya. Penelitian *in vivo* juga diperlukan untuk validasi efektivitas dan keamanan senyawa-senyawa aktif pada *C. tinctorius* L., dengan demikian eksplorasi lebih lanjut terhadap potensi farmakologi *C. tinctorius* L. dapat berkontribusi pada perkembangan terapi antiinflamasi dan antibakteri yang lebih efektif.

Berdasarkan berbagai penelitian, *Carthamus tinctorius* L. menunjukkan potensi yang signifikan sebagai agen antibakteri dalam berbagai bentuk ekstraksi dan aplikasi. Ekstrak *C. tinctorius* L. memiliki berbagai kandungan senyawa bioaktif yang beragam. Senyawa-senyawa tersebut meliputi *carthamin*, yang merupakan pigmen merah, dan *hidroxysafflor yellow A*, yang termasuk ke dalam kelompok fenolik dan flavonoid. Selain itu, terdapat juga *dehydroabietylamine*, flavonoid, minyak atsiri, serta asam galat. Kandungan flavonoid juga dapat ditemukan bersama dengan *tricosane*, asam fenolat, alkaloid, lignan, riboflavin, steroid, dan *quinochalcone C-glycoside* (**Tabel 1**). Kombinasi dari senyawa-senyawa ini memberikan potensi manfaat kesehatan yang signifikan dari ekstrak *C. tinctorius* L. Hasil penelitian ini mendukung penggunaan tradisional *safflower* dalam pengobatan dan menunjukkan potensi aplikasinya dalam industri medis, makanan, dan pakan. Lebih lanjut, penelitian tambahan diperlukan untuk mengisolasi dan memahami mekanisme aksi dari senyawa-senyawa aktif ini secara lebih mendalam, serta untuk mengoptimalkan penggunaannya dalam aplikasi praktis.

Kesimpulan

Kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.) memiliki potensi farmakologi sebagai agen antibakteri. Kandungan utama seperti *hydroxysafflor yellow A* (HSYA) telah lama diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi. Selain itu, senyawa lain seperti *dehydroabietylamine*, flavonoid, minyak atsiri, dan asam galat juga menunjukkan efektivitas antibakteri dan antiinflamasi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif spesifik serta untuk validasi efektivitas dan keamanan melalui uji *in vivo*. Hasil dari berbagai penelitian mendukung penelitian lanjut ekstrak *C. tinctorius* L. untuk mengamati dan menunjukkan potensi aplikasinya dalam dunia medis, khususnya sebagai terapi antiinflamasi dan antibakteri yang lebih efektif.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar serta kepada Lembaga Penelitian, Pengembangan, dan Pengabdian pada Masyarakat (LP3M) Unismuh Makassar melalui dukungan hibah RISETMU Batch VII.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou X, Tang L, Xu Y, Zhou G, Wang Z. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius* L. in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology* 2014;151(1):27-43. doi:10.1016/j.jep.2013.10.050.
2. Delshad E, Yousefi M, Sasannezhad P, Rakhshandeh H, Ayati Z. Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (safflower): a comprehensive review from traditional medicine to modern medicine. *Electronic Physician* 2018;10(4):6672–81. doi:10.19082/6672.
3. Dixit AK. A review on potential pharmacological uses of *Carthamus tinctorius* L. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015;3(8):1741-6.
4. Hansur L, Louisa M, Wuyung PE, Fadilah F. Daphnoretin from *Carthamus tinctorius* as a potential inflammatory inhibitor in Covid-19 by binding to toll-like receptor-4: an *in silico* molecular docking study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2022;10:220–27. doi:10.3889/oamjms.2022.7961.
5. Imran A. Isolasi senyawa kimia dari bunga kasumba turate (*Carthamus tinctorius*). Available at <https://repositori.uin-alauddin.ac.id/2236/1/Ali%20Imran.pdf> accessed July 9, 2024.
6. Arpornsuwan T, Petvises S, Thim-uam A, Boondech A. Effects of *Carthamus tinctorius* L. solvent extracts on anti-proliferation of human colon cancer (SW 620 cell line) via apoptosis and the growth promotion of lymphocytes. *Songklanakarin Journal of Science and Technology* 2012;34(1):45-51.
7. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: therapeutic potential, risks, and future projection during Covid-19 pandemic. *Eur J Pharmacol.* 2021;894:173854. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173854.
8. Hansur L and Pawitan J. The potential of hydroxysafflor yellow a as an adjuvant in Covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *International Medical Journal* 2021;28(5):527-31.
9. Dobrin A and Popa G. Evaluation of the antimicrobial activity of *Carthamus tinctorius* extracts against nosocomial microorganisms. *Scientific Papers. Series B Horticulture* 2022;66(1):799–806.
10. Zhang L, Tian K, Tang Z, Chen X, Bian Z, Wang Y, *et al.* Phytochemistry and pharmacology of *Carthamus tinctorius* L. *American Journal of Chinese Medicine* 2016;44(2): 197–226. doi:10.1142/S0192415X16500130.
11. Ozkan K, Bekiroglu H, Bayram Y, Sagdic O. In vitro bioaccessibility, antioxidant and antibacterial activities of three different safflower (*Carthamus tinctorius* L.) genotypes. *Food Science and Technology (Campinas)* 2021;42(26):1-7. doi:10.1590/fst.08921.
12. Zargari A, Mazandarani M, Hoseini SM. Effects of safflower (*Carthamus tinctorius*) extract on serum antibacterial activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) against *Aeromonas hydrophila*, *Streptococcus iniae* and *Yersinia ruckeri*. *International Journal of Aquatic Biology* 2018;6(1):1–7. doi:10.22034/ijab.v6i1.392.
13. SJ AR, Ramesh CK, Sathyanarayana R, Mahadevappa P. Dehydroabietylamine, a diterpene from *Carthamus tinctorius* L. showing antibacterial and anthelmintic effects with computational evidence. *Current Computer*

DAFTAR PUSTAKA

- Aided Drug Design 2019;15(3). doi:10.2174/1573409915666190301142811.
14. Khatimah K, Purwanti S, Jamilah J. The antibacterial activity of kasumba turatea (*Carthamus tinctorius* L.) against *Salmonella pullorum* and *Escherichia coli* as an alternative feed additive for poultry. IOP Conference Series Earth and Environmental Science 788(1):012191. doi:10.1088/1755-1315/788/1/012191.
 15. Karimkhani MM, Shaddel R, Khodaparast MHH, Vazirian M. Antioxidant and antibacterial activity of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) extract from four different cultivars. Quality Assurance and Safety of Crops & Foods 2016;8(4):1-10. doi:10.3920/QAS2015.0676.
 16. Abuova Z, Turgumbayeva A, Jumagazyeva A, Rakhimov K, Jussupkaliyeva A. Study of component composition and antimicrobial activity of the ophthalmic emulsion based on the safflower flowers (*Carthamus tinctorius* L.). Int J Microbiol. 2022;2022:3181270. doi: 10.1155/2022/3181270.
 17. Saeed J, Shah SNH, Javed H, Aslam A, Ali A, Siddique F, et al. Experimental and *in silico* evaluation of *Carthamus tinctorius* L. oil emulgel: a promising treatment for bacterial skin infections. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023;13:1253095. doi: 10.3389/fcimb.2023.1253095.
 18. Salem N, Msaada K, Elkahoui S, Mangano G, Azaeiz S, Slimen IB, et al. Evaluation of antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of safflower natural dyes during flowering. BioMed Research International 2014(2):762397. doi:10.1155/2014/762397.
 19. Abdulhaq AA. *Carthamus tinctorius* L. as an antivirulence intervention against methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. International Journal of Pharmacology 2022;18(6):1219-28. doi: 10.3923/ijp.2022.1219.1228.
 20. Sulieman AME, Sharawy S, Elghamdi AA, Abdelgadir M. Evaluation of antimicrobial activity of safflower (*Carthamus tinctorius*) and its synergistic effect with antibiotic. EC Microbiology 2018;14(3):160-6.

Mengenal Apixaban, Agen Antikoagulan Oral untuk Pencegahan Tromboemboli Vena dan Stroke

Lubbi Ilmiawan

Medical Affairs DEXA Group

Abstrak

Antikoagulan merupakan suatu agen terapi yang diindikasikan untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi akibat penyakit tromboemboli, yang dapat terjadi pada pembuluh darah arteri maupun vena (*venous thromboembolism/VTE*). Terdapat dua golongan antikoagulan yang dapat digunakan yaitu antikoagulan oral dan antikoagulan injeksi. Penggunaan antikoagulan kerja langsung (*direct oral anticoagulant/DOAC*) telah banyak digunakan, antara lain adalah *apixaban*, *rivaroxaban*, dan *edoxaban*. *Apixaban* merupakan salah satu DOAC yang bekerja secara langsung untuk menghambat faktor Xa dengan aktivitas antitrombotik yang tidak membutuhkan antitrombin. Studi menunjukkan bahwa pemberian *apixaban* tunggal pada pasien dengan VTE akut memberikan luaran yang noninferior dibandingkan terapi konvensional (*enoxaparin + warfarin*) dengan risiko komplikasi perdarahan yang lebih minimal. Studi lain juga menunjukkan bahwa pemberian *apixaban* pada pasien dengan fibrilasi atrium yang berisiko stroke, lebih superior dibandingkan *warfarin* dalam mencegah terjadinya stroke dan emboli sistemik dengan risiko perdarahan yang lebih minimal, serta menunjukkan angka kematian yang lebih rendah. Dibandingkan dengan *rivaroxaban*, studi menunjukkan bahwa pemberian *apixaban* pada pasien dengan fibrilasi atrium menunjukkan angka kejadian stroke atau emboli sistemik dan perdarahan yang lebih minimal.

Kata kunci: antikoagulan, DOAC, *apixaban*, tromboemboli vena

Abstract

Anticoagulants are therapeutic agents that are indicated to reduce the risk of complications due to thromboembolic diseases, which can occur in both arteries and veins (*venous thromboembolism/VTE*). There are two types of the anticoagulants, oral anticoagulants and injectable anticoagulants. The use of new, directly acting oral anticoagulants (*direct oral anticoagulant/DOAC*) have been widely used, including *apixaban*, *rivaroxaban*, and *edoxaban*. *Apixaban* is a DOAC that works directly to inhibit Xa factor and its antithrombotic activity does not require antithrombin. Studies showed that single administration of *apixaban* for patients with acute venous thromboembolism was noninferior to conventional therapy (*enoxaparin + warfarin*), with less risk of bleeding complications. Another study also showed that *apixaban* for patients with atrial fibrillation who were at risk of stroke was superior to *warfarin* in preventing stroke and systemic embolism, with minimal bleeding risk and lower mortality rate. Compared to *rivaroxaban*, studies showed that *apixaban* for patients with atrial fibrillation produced lower incidence of stroke or systemic embolism and bleeding.

Keywords: anticoagulant, DOAC, *apixaban*, venous thromboembolism

Antikoagulan merupakan golongan obat yang digunakan untuk menghambat pembekuan darah pada pasien yang

berisiko tinggi mengalami komplikasi akibat terbentuknya trombus atau bekuan darah di pembuluh darah (tromboemboli). Terbentuknya trombus tersebut dapat disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara faktor yang berperan dalam pembekuan darah dengan faktor antikoagulan endogen yang ada dalam tubuh. Tromboemboli dapat terjadi baik pada pembuluh darah arteri maupun vena (*venous thromboembolism/VTE*). VTE merupakan bentuk tromboemboli yang cukup sering ditemui, yang mencakup trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis/DVT*) serta emboli paru yang dapat mengancam jiwa.¹

Sekitar 66% kasus VTE terjadi pada pasien yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit, dan diperkirakan 300.000 pasien mengalami kematian. Emboli paru merupakan jenis VTE yang mendapat peringkat ketiga teratas sebagai penyebab kematian paling umum di rumah sakit, meskipun sebenarnya emboli paru juga merupakan penyebab kematian yang paling dapat dicegah. Tindakan pembedahan, khususnya bedah ortopedi, juga masih menjadi faktor risiko utama terjadinya VTE. Insidensi VTE pada pasien yang menjalani bedah elektif ortopedi tanpa pemberian antikoagulan diperkirakan sekitar 40–60%. Selain VTE, kondisi lain yang memerlukan antikoagulan sebagai salah satu terapinya adalah fibrilasi atrium. Fibrilasi atrium merupakan manifestasi dari aritmia jantung yang paling sering ditemui pada praktik klinis, dengan prevalensi sekitar 1% dari populasi dan meningkat pada pasien usia lanjut. Fibrilasi atrium merupakan salah satu faktor risiko stroke, di mana pasien dengan riwayat ini memiliki risiko stroke 5 kali lebih tinggi.¹

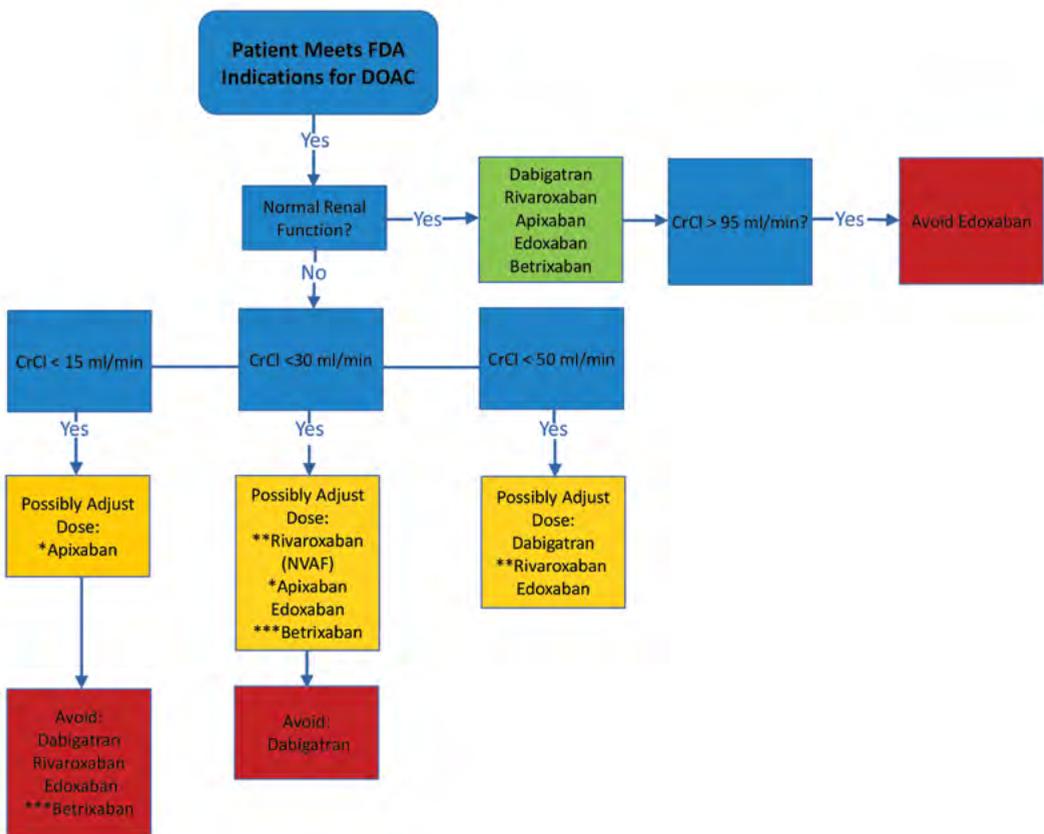
Sebelum ditemukannya berbagai obat antikoagulan jenis baru, antagonis vitamin K oral seperti *warfarin* merupakan agen antikoagulan yang banyak digunakan untuk pasien dengan tromboemboli dan aritmia jantung. Antagonis vitamin K bekerja dengan cara menghambat pembentukan berbagai faktor pembekuan yang bersifat vitamin K-*dependent* di hati dan umumnya digunakan sebagai terapi antikoagulan jangka panjang. Penggunaan antagonis vitamin K oral ini memiliki kelebihan terkait dengan rute pemberiannya yang lebih mudah dan harga yang relatif lebih terjangkau. Walaupun demikian, penggunaan antagonis vitamin K oral juga memiliki beberapa kekurangan yaitu memiliki potensi timbulnya interaksi dengan berbagai obat dan makanan, membutuhkan waktu sekitar 36–72 jam untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif dengan indeks terapi yang sempit, serta respons farmakodinamik antarindividu yang bervariasi. Hal ini membuat penggunaan antagonis vitamin K oral membutuhkan penyesuaian dosis secara berkala serta pemantauan terapi yang ketat.¹

Selain sediaan oral, tersedia juga di pasaran agen antikoagulan parenteral yang seringkali digunakan untuk mendapatkan efek segera dari pemberian antikoagulan. Contoh agen antikoagulan parenteral yaitu *unfractionated heparin* (UFH), *low-molecular-weight heparin* (LMWH), dan *fondaparinux*. *Heparin* bekerja pada berbagai protease dalam kaskade pembekuan darah, sedangkan *fondaparinux* bekerja secara tidak langsung dalam menghambat faktor Xa. Penggunaan antikoagulan parenteral juga bukan tanpa kelemahan. Harga yang cenderung lebih mahal dan rute pemberian yang invasif membatasi penggunaannya dalam terapi jangka panjang. Akan tetapi, oleh karena efek obat yang diberikan lebih cepat, antikoagulan parenteral banyak digunakan pada periode awal terapi sebagai *bridging therapy* untuk mengantisipasi efek antagonis vitamin K oral yang lebih lambat.¹

Hadirnya antikoagulan oral baru yang bekerja secara langsung (*direct oral anticoagulant/DOAC*) menyebabkan terjadinya pergeseran yang signifikan dalam terapi antikoagulan. Saat ini, DOAC telah mulai banyak digunakan dan menggantikan antagonis vitamin K oral. Berdasarkan mekanisme kerjanya, DOAC terbagi menjadi dua golongan, yaitu DOAC penghambat faktor Xa (*direct factor Xa inhibitor*) yang meliputi *rivaroxaban*, *apixaban*, *edoxaban*, dan *betrixaban*, serta DOAC penghambat trombin (*direct thrombin inhibitor*) yaitu *dabigatran*. Baik DOAC penghambat faktor Xa maupun DOAC penghambat trombin sudah mendapatkan persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) Amerika untuk digunakan sebagai antikoagulan dalam pencegahan trombosis pada beberapa gangguan kardiovaskular. Misalnya, *rivaroxaban*, *apixaban*, dan *edoxaban* telah mendapatkan persetujuan sebagai terapi untuk pencegahan stroke iskemik dan emboli pada *nonvalvular atrial fibrillation* (NVAF). Sebagai antikoagulan, DOAC memiliki beberapa kelebihan yang membuat

penggunaannya menjadi lebih disukai dibandingkan dengan penggunaan antagonis vitamin K oral, antara lain mekanisme kerjanya yang lebih spesifik terhadap faktor Xa atau *thrombin* saja, *onset* dan *offset* kerja obat yang lebih cepat, interaksi obat dan makanan yang lebih minimal, profil farmakodinamik obat yang lebih terprediksi, dan membutuhkan pemantauan yang lebih minimal.^{1,2}

Pada praktik klinis, pemilihan DOAC yang tepat sesuai kondisi klinis pasien dapat mengoptimalkan terapi yang diterima. Pemilihan DOAC harus mempertimbangkan indikasi, komorbiditas, parameter laboratorium, potensi efek samping obat, pertimbangan *switching* di antara regimen antikoagulan, interaksi obat, dan juga biaya. Salah satu pertimbangan penting dalam memilih terapi dengan DOAC adalah komorbiditas pasien, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Hal ini dikarenakan terdapat beberapa agen DOAC yang perlu dihindari penggunaannya pada pasien dengan komorbid gangguan fungsi ginjal. Berikut ini algoritma pemilihan DOAC pada pasien dengan atau tanpa gangguan fungsi ginjal:²



Gambar 1. Penggunaan DOAC berdasarkan ada atau tidaknya penurunan fungsi ginjal²

* Penyesuaian dosis *apixaban* berdasarkan kadar serum kreatinin pasien, usia, dan berat badan

** Penyesuaian dosis *rivaroxaban* berdasarkan indikasinya

***Belum terdapat data penyesuaian dosis *betrixaban* pada pasien yang menjalani hemodialisis

ESRD: *end-stage renal disease*; NVAF: *nonvalvular atrial fibrillation*; dan VTE: *venous thromboembolism*.

Apixaban merupakan salah satu jenis *direct oral anticoagulant* (DOAC) dan secara selektif menghambat faktor Xa. *Apixaban* tidak memerlukan *antithrombin* III untuk melakukan aktivitas antitrombotiknya. *Apixaban* akan mengikat faktor Xa, baik dalam bentuk bebasnya maupun yang terdapat dalam trombus, serta memiliki aktivitas penghambatan enzim *prothrombinase*. *Apixaban* tidak memiliki efek langsung terhadap agregasi trombosit, namun, penghambatan agregasi trombosit dapat terjadi secara tidak langsung melalui penghambatan pembentukan trombin. Dengan menghambat faktor Xa secara langsung, *apixaban* dapat menghambat pembentukan trombin sehingga dapat mencegah terjadinya trombus.^{1,3,4}

Berdasarkan profil farmakokinetiknya, *apixaban* diabsorpsi terutama melalui usus halus dan mencapai kadar puncaknya dalam darah setelah 3–4 jam. Bioavailabilitas *apixaban* pada dosis hingga 10 mg mencapai lebih dari 50% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh sekitar 10–14 jam. Konsumsi bersama makanan tidak memengaruhi bioavailabilitas *apixaban*. *Apixaban* dimetabolisme sebagian oleh enzim CYP3A4, suatu enzim pengoksidasi yang paling umum dari kelompok P450, dan dieliminasi melalui ginjal dan hati. Eliminasi terjadi sekitar 25–27% melalui ginjal, dan sebagian kecil dieliminasi melalui *CYP-independent mechanism* di hati. *Apixaban* tidak menghambat atau menginduksi enzim sitokrom sehingga risiko terjadinya interaksi dengan obat lain sangat minimal.^{1,3,4}

Apixaban telah disetujui di berbagai negara untuk digunakan sebagai pencegahan dan pengobatan pada beberapa gangguan tromboemboli. *Apixaban* diindikasikan untuk pencegahan terjadinya VTE pada pasien dewasa yang menjalani operasi elektif ortopedi seperti penggantian pinggul atau lutut. *Apixaban* juga diindikasikan untuk pencegahan terjadinya stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium nonvalvular dengan satu atau lebih faktor risiko, termasuk pasien yang tidak cocok dengan terapi *warfarin*/antagonis vitamin K.^{2,3,4} Secara umum, *apixaban* diindikasikan untuk pengobatan VTE dalam dan emboli paru, serta untuk mencegah terjadinya DVT dan emboli paru berulang.^{3,4}

Efikasi *apixaban* dibandingkan dengan terapi konvensional telah diteliti dalam studi *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy* (AMPLIFY). Studi ini merupakan suatu studi acak, tersamar ganda, yang mengevaluasi efikasi dan profil keamanan dari *apixaban* dibandingkan dengan terapi konvensional (*enoxaparin* + *warfarin*), dan melibatkan 5.395 pasien dewasa di atas 18 tahun dengan VTE akut (DVT, emboli paru, atau keduanya). Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok pertama terdiri dari 2.691 pasien yang mendapatkan terapi *apixaban* 10 mg 2 kali sehari selama 7 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian *apixaban* 5 mg 2 kali sehari selama 6 bulan. Kelompok kedua terdiri dari 2.704 pasien yang mendapatkan terapi *enoxaparin* 1 mg/kg BB setiap 12 jam selama 5 hari, dilanjutkan dengan pemberian *warfarin* selama 6 bulan. *Primary outcome* yang dilihat adalah kekambuhan atau kematian akibat kejadian tromboemboli vena. Hasil studi menunjukkan angka kekambuhan atau kematian akibat kejadian tromboemboli vena pada kelompok yang mendapatkan *apixaban* sebesar 2,3% sedangkan pada pada kelompok yang mendapatkan terapi konvensional sebesar 2,7%. Hasil studi AMPLIFY ini menunjukkan bahwa penggunaan *apixaban* memberikan efikasi yang setara (noninferior) dengan terapi konvensional dalam menurunkan risiko terjadinya kekambuhan maupun risiko kematian akibat kejadian tromboemboli. Dari profil keamanan, angka kejadian perdarahan mayor maupun komposit perdarahan mayor dan nonmayor yang relevan secara klinis dilaporkan lebih rendah pada kelompok *apixaban* dibandingkan dengan kelompok konvensional (0,6% dan 4,3% pada kelompok *apixaban* vs 1,8% dan 9,7% pada kelompok konvensional; $p < 0,001$). Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan bahwa pemberian monoterapi *apixaban* pada pasien dengan tromboemboli vena akut memiliki efikasi yang setara terhadap terapi konvensional, namun dengan risiko komplikasi perdarahan yang lebih minimal.⁵

Penelitian lain terkait penggunaan *apixaban* pada pasien fibrilasi atrium yaitu studi *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuited for Vitamin K Antagonist Treatment* (AVERROES) yang merupakan suatu studi acak, tersamar ganda, dengan tujuan membandingkan efikasi dan profil keamanan dari *apixaban* dengan aspirin. Studi ini melibatkan 5.599 pasien dewasa di atas 50 tahun dengan fibrilasi

atrium yang berisiko mengalami stroke dan tidak dapat menggunakan terapi antagonis vitamin K. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pertama yang mendapatkan terapi *apixaban* 5 mg 2 kali sehari dan kelompok kedua yang mendapatkan terapi aspirin 81–324 mg/hari. Periode *follow up* dilakukan selama 1,1 tahun dengan *primary outcome* berupa kejadian stroke atau emboli sistemik. Hasil studi menunjukkan bahwa kejadian stroke atau emboli sistemik pada kelompok *apixaban* lebih rendah dibandingkan kelompok *aspirin* (1,6% pada kelompok *apixaban* vs 3,7% pada kelompok *aspirin*; $p < 0,001$). Dari sisi profil keamanan, hasil studi melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terkait dengan kejadian perdarahan mayor antara kelompok *apixaban* dan *aspirin* (1,4% per tahun pada kelompok *apixaban* vs 1,2% per tahun pada kelompok *aspirin*; $p = 0,57$). Dengan demikian, studi ini menyimpulkan bahwa penggunaan *apixaban* pada pasien dengan fibrilasi atrium dapat menurunkan risiko terjadinya stroke atau emboli sistemik tanpa meningkatkan risiko terjadinya perdarahan.⁶

Studi *Apixaban for Reducation in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) juga mengevaluasi efikasi dan profil keamanan *apixaban* pada populasi pasien dengan fibrilasi atrium dibandingkan dengan *warfarin*. Studi ini melibatkan 18.201 pasien dengan fibrilasi atrium yang berisiko mengalami stroke. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pertama yang mendapatkan terapi *apixaban* 5 mg 2 kali sehari dan kelompok kedua mendapatkan terapi *warfarin*. Periode *follow up* dilakukan selama 1,8 tahun dengan *primary outcome* yang dilihat adalah kejadian stroke atau emboli sistemik. Hasil studi menunjukkan bahwa kejadian stroke atau emboli sistemik pada kelompok *apixaban* lebih rendah dibandingkan kelompok *warfarin* (1,27% per tahun pada kelompok *apixaban* vs 1,6% per tahun pada kelompok *warfarin*; $p = 0,01$). Dari sisi profil keamanan, hasil studi menunjukkan bahwa angka kejadian perdarahan mayor lebih minimal pada kelompok *apixaban* dibandingkan dengan kelompok *warfarin* (2,13% per tahun pada kelompok *apixaban* vs 3,09% per tahun pada kelompok *warfarin*; $p < 0,001$). Terlebih lagi, angka kematian pada kelompok yang diberikan *apixaban* lebih minimal dibandingkan kelompok yang diberikan *warfarin* (3,52% pada kelompok *apixaban* vs 3,94% pada kelompok *warfarin*; $p = 0,047$). Oleh karena itu, disimpulkan bahwa pemberian *apixaban* pada pasien dengan fibrilasi atrium lebih superior dibandingkan *warfarin* dalam mencegah terjadinya stroke dan emboli sistemik dengan risiko perdarahan yang lebih minimal dan menunjukkan angka kematian yang lebih rendah.⁷

Fralick dkk. (2020) melakukan studi kohort retrospektif yang membandingkan efikasi dan profil keamanan *apixaban* dengan pembanding aktif, yaitu *rivaroxaban*, pada pasien dewasa di atas 18 tahun dengan fibrilasi atrium. Dalam studi ini pasien dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pertama dengan 39.351 pasien yang diberikan terapi *apixaban* 5 mg dan kelompok kedua dengan 39.351 pasien yang diberikan terapi *rivaroxaban* 20 mg. Periode *follow up* dilakukan selama 288 hari untuk kelompok *apixaban* dan 291 hari untuk kelompok *rivaroxaban* dengan *primary outcome* yang dilihat adalah kejadian stroke atau emboli sistemik. Hasil studi menunjukkan bahwa kejadian stroke atau emboli sistemik pada kelompok *apixaban* lebih rendah dibandingkan kelompok *rivaroxaban* (6,6 per 1.000 orang-tahun pada kelompok *apixaban* vs 8,0 per 1.000 orang-tahun pada kelompok *rivaroxaban*; HR=0,82). Dari sisi profil keamanan, hasil studi melaporkan bahwa angka kejadian perdarahan gastrointestinal atau perdarahan intrakranial lebih rendah pada kelompok *apixaban* dibandingkan dengan kelompok *rivaroxaban* (12,9 per 1.000 orang-tahun pada kelompok *apixaban* vs 21,9% per 1.000 orang-tahun pada kelompok *rivaroxaban*; HR=0,58). Dengan demikian, studi ini menyimpulkan bahwa pemberian *apixaban* pada pasien dengan fibrilasi atrium memiliki angka kejadian stroke atau emboli sistemik yang lebih rendah serta perdarahan yang lebih minimal dibandingkan dengan *rivaroxaban*.⁸

Berdasarkan berbagai studi di atas, dapat disimpulkan bahwa penggunaan *apixaban* sebagai agen DOAC dalam pencegahan maupun pengobatan kasus tromboemboli vena memiliki beberapa keunggulan antara lain dapat diberikan secara oral dengan efikasi dan profil keamanan yang baik sehingga memungkinkan untuk penggunaan terapi jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dehaas KA. The direct oral anticoagulants apixaban, rivaroxaban, and edoxaban. *Clin Lab Sci.* 2017;30(1):2-6. doi: 10.29074/ascls.30.1.2.
2. Chen A, *et al.* Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
3. Bryxa. Package insert. PT Dexa Medica. 2022.
4. Byon W, *et al.* Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clinical Pharmacokinetics.* 2019;58:1265-79. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
5. Agnelli G, *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
6. Conolly SJ, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
7. Granger CB, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
8. Fralick M, *et al.* Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice. *Ann Intern Med.* 2020;172:463-73. doi:10.7326/M19-2522

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086