



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital

Peran uji tempel nevirapin dalam pelacakan penyebab erupsi obat penderita HIV

Generalized fixed drug eruption: sebuah laporan kasus jarang

Penatalaksanaan psoriasis tipe plak dengan kombinasi terapi secukinumab dan metotreksat : serial kasus

Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN) yang tegak dengan pemeriksaan imunohistokimia P40 dan Ki67

Kelainan imunodefisiensi primer di bidang dermatologi

Modalitas terapi bedah eksisi dan liposuction sebagai tatalaksana bromhidrosis aksilaris

Pigmented purpuric dermatoses

Etiopatogenesis kelainan kulit kering pada diabetes melitus tipe 2

Peran *zinc oxide* pada dermatitis atopik

MDVI	Vol. 48	No. 3	Hal. 95 - 153	Jakarta Juli 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Memilah Informasi dan Data bagi Klinisi di Era Digital *Anesia Tania* 95

ARTIKEL ASLI

Peran Uji Tempel Nevirapin dalam Pelacakan Penyebab Erupsi Obat Penderita HIV 96 - 99
*Risna Handriani**, *Niken Indrastuti*, *Satiti Retno Pudjiati*

LAPORAN KASUS

Generalized Fixed Drug Eruption: Sebuah Laporan Kasus Jarang 100 - 104
*Joses Saputra**, *Rahadi Rihatmadja*, *Eyleny Meisyah Fitri*, *Endi Novianto*, *Cinthia Christina Dewi*

Penatalaksanaan Psoriasis Tipe Plak dengan Kombinasi Terapi Secukinumab dan Metotreksat : Serial Kasus 105 - 109
*Lukman Ariwibowo**, *Densy Violina Haryanti*, *Eka Narayana*, *Eko Riyanto*, *Dian Ardiana*

Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated (dVIN) yang Tegak dengan Pemeriksaan Imunohistokimia P40 dan Ki67 110 - 114
*Kharisma Yuliasis Wideasri**, *Yulia Eka I*, *Paranita Ferronika*,
Satiti Retno Pudjiati, *Yohanes Widodo Wirohadidjo*

TINJAUAN PUSTAKA

Kelainan Imunodefisiensi Primer di Bidang Dermatologi 115 - 122
*Rhida Sarly Amalia**, *Windy Keumala Budianty*, *Nia Kurniati*, *Evita Halim Effendi*

Modalitas Terapi Bedah Eksisi dan Liposuction sebagai Tatalaksana Bromhidrosis Aksilaris 123 - 129
*Ratih Purnamasari Nukana**, *IGN Darmaputra*

Pigmented Purpuric Dermatoses 130 - 139
*Grady Garfendo**, *Fitriani Fitriani*, *Inda Astri Aryani*, *Soenarto K*, *Nopriyati*, *Sarah Diba*

Etiopatogenesis Kelainan Kulit Kering pada Diabetes Melitus Tipe 2 140 - 146
Lili Legiawati

Peran *Zinc Oxide* pada Dermatitis Atopik 147 - 153
*Wieka Budhiwidayanti**, *Agustina Tri Pujiastuti*

MEMILAH INFORMASI DAN DATA BAGI KLINISI DI ERA DIGITAL

Pandemi COVID-19 masih menjadi salah satu topik utama di tahun ini, meskipun secara perlahan kehidupan mulai kembali menuju normal. Selama menjalani pandemi dan pembatasan sosial ini, salah satu yang paling menonjol adalah fokus masyarakat pada kesehatan dan banjirnya informasi mengenai kesehatan, terutama dalam bentuk digital. Banyak pendapat baik dari ahli maupun non-ahli yang sering kali menyebabkan informasi menjadi simpang siur dan memancing kontroversi. Data dan informasi yang salah akan memicu perilaku kesehatan yang salah sehingga mengakibatkan kondisi fisik dan mental yang menurun. Berbagai insiden karena salah informasi dilaporkan di berbagai negara, termasuk Indonesia. Beberapa contoh yang bisa kita lihat adalah perilaku berjemur berlebihan, konsumsi obat keras seperti hidoksiklorokuin dan ivermektin secara bebas, serta penolakan vaksin karena berbagai hoaks yang beredar.

Sebagai dokter dan klinisi yang berhadapan dengan data dan informasi baru setiap hari, kita memiliki tanggung jawab terhadap pasien dan masyarakat untuk dapat memilah dan membagikan informasi yang benar serta berbasis bukti dan penelitian. Karena itulah kita harus menghargai jurnal ilmiah dan pertemuan ilmiah, baik digital maupun non digital, sebagai sumber informasi yang terpercaya. Meski demikian, kita tetap harus kritis dan skeptis dalam menerima data baru dan membaca penelitian yang sudah dipublikasi. Beberapa kali penelitian di jurnal yang cukup terpercaya pun dapat ditarik kembali pada kemudian hari, karena adanya masalah dalam pengolahan data.

Seorang dokter juga harus memahami bahwa ada kemungkinan bias dalam memilah informasi baru. Kepercayaan dan prejudis tiap individu akan mempengaruhi bagaimana kita menilai suatu informasi. Kita mempercayai para pelopor dan ahli di bidang kita, terutama yang berpikir, bicara, dan berpenampilan seperti kita. Hal ini disebut *ethnocentrisme*, yaitu tendensi untuk lebih menghargai hal yang berkaitan dengan kelompok kita sendiri. Ini membuat kita memiliki sense of belonging dalam kelompok atau spesialisasi kita sendiri, namun cenderung kurang meyakini hal baru yang datang dari kelompok luar. Dalam sejarah, hal ini sangat sering terjadi, misalnya mengenai perilaku mencuci tangan oleh Semmelweis pada zamannya, yang

dianggap tidak sesuai dengan praktik sehari-hari, padahal hal tersebut saat ini merupakan kunci untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Bagaimana caranya agar seseorang bisa memilah apakah suatu data baru itu salah atau memang merupakan inovasi? Jawabannya adalah dengan menelaah data baru tersebut berkali-kali. Penelitian menunjukkan bahwa seseorang yang sudah lebih berpengalaman cenderung lebih sulit menerima ide baru, mulai dari alat dan obat baru, *telemedicine*, media sosial dan hal-hal baru lainnya. Penting untuk mengenali bias kita dan jangan terlalu cepat mengesampingkan ide atau hal baru yang berbeda dengan pendapat atau keseharian kita.

Kami di MDVI menghargai dan membuka pintu lebar-lebar untuk penelitian dan publikasi ilmiah dari berbagai sumber, termasuk para residen dan SpDV baru, dan juga spesialisasi selain dermatologi venereologi yang dapat memperluas wawasan kita. Kami juga menyambut beberapa staf baru di tim editorial dan akan mengundang sejawat yang lain untuk menjadi mitra bestari kami. Pada edisi ini, terdapat artikel asli mengenai “Peran Uji Tempel Nevirapin untuk Mengetahui Penyebab Alergi Obat pada Pasien HIV”. Selain itu, terdapat laporan kasus jarang seperti “*Generalized Fixed Drug Eruption*”, serial kasus penggunaan kombinasi terapi baru, yaitu “Secukinumab dan Metotreksat, pada Psoriasis Tipe Plak yang Luas”, dan “Penggunaan Pemeriksaan Imunohistokimia untuk Menegakkan Diagnosis *Vulvar Intraepithelial Neoplasia Differentiated*”. Untuk memperbarui ilmu kita, terdapat artikel tinjauan pustaka “*Liposuction* sebagai Terapi Bromhidrosis”, “*Pigmented Purpuric Dermatitis*” dan “*Kelainan Defisiensi Imun Primer di Bidang Dermatologi*”. Kami harap edisi ini dapat dinikmati dan menambah wawasan kita semua, serta berguna dalam keseharian praktik. Kami mengundang sejawat sekalian untuk terus mengirimkan karya ilmiah ke MDVI dan mendukung kami untuk terus meningkatkan kualitas.

Anesia Tania
Tim Editorial MDVI

ETIOPATOGENESIS KELAINAN KULIT KERING PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Lili Legiawati

Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh peningkatan resistensi insulin, penurunan produksi insulin, atau kombinasi keduanya yang ditandai dengan hiperglikemia. Kelainan kulit kering termasuk salah satu manifestasi DMT2 dengan prevalensi tertinggi, yaitu 69%. Kondisi kulit kering, terutama pada kaki, berpotensi menjadi derajat yang lebih berat dan dapat berkembang menjadi ulkus kaki diabetes. Penanganan dini diperlukan untuk mencegah terjadinya penyulit dan peningkatan morbiditas pada penyandang DM. Kelainan kulit kering berkorelasi erat dengan pengontrolan glikemik yang buruk. Pada kondisi hiperglikemia dapat terjadi berbagai gangguan homeostasis kulit. Selain itu, faktor yang berkontribusi pada kelainan kulit kering adalah akumulasi advanced glycation end product (AGEs), kerusakan vaskular yang progresif, faktor neural, dan sistem imun. Etiopatogenesis kulit kering pada DMT2 meliputi berbagai hal, yaitu mekanisme terjadinya kulit kering secara sistemik, terdapatnya kondisi neuropati pada DMT2, dan perubahan biofisika pada stratum korneum. Di samping itu, terjadi penurunan hidrasi stratum korneum dan peningkatan TEWL, perubahan asam amino, lipid, dan pH kulit, serta penurunan proliferasi dan diferensiasi epidermis. Hal tersebut menyebabkan penumpukan lapisan korneosit dan penurunan konsentrasi lipid yang diduga menjadi faktor penyebab kulit kering pada penyandang DMT2.

Kata kunci : AGEs, diabetes melitus tipe 2, hidrasi, hiperglikemia, kulit kering

ETIOPATHOGENESIS DRY SKIN DISORDER IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder marked by hyperglycemia which caused by an increase in insulin resistance, decrease insulin production or both. As DM progresses, skin disorders are common findings in DM as the direct result from metabolic abnormalities. Dry skin is one of the most prevalent manifestation with prevalence up to 69%. Dry skin, especially on the foot area, can become severe and develop into diabetic foot ulcer. Early management is then necessary to prevent complication and morbidity in DM. Dry skin disorder is heavily correlated with poor glycemic control. In hyperglycaemic condition, several homeostatic disturbances occur. Other factors that might contribute to skin disorder are the accumulation of Advanced Glycation End Product (AGE), progressive destruction of vascular, neural, and immune system. Etiopathogenesis of dry skin in T2DM includes systemic dry skin mechanisms, T2DM neuropathy, and changes of biophysics of stratum corneum. Moreover, a decline in stratum corneum hydration and increment of TEWL, changes in amino acid and lipid, changes in skin pH, decrement of proliferation and differentiation of epidermis occurs, resulting in the accumulation of corneocyte layers, and declined concentration of lipid are postulated to be the risk factors of dry skin in T2DM.

Keywords: AGEs, type 2 diabetes mellitus, hydration, hyperglycemia, dry skin

Korespondensi:

Jl. Diponegoro No.71, Jakarta Pusat
Tel: 021-31935383
E-mail: lililegiawati@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh meningkatnya resistensi dan/atau berkurangnya insulin pada sirkulasi dengan tanda spesifik hiperglikemia. Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2019, DM diklasifikasikan menjadi DM tipe 1 (DMT1), DM tipe 2 (DMT2), DM tipe spesifik, DM hibrid, DM gestasional, dan DM tidak terklasifikasi. Proporsi DMT2 sebesar 90-95%, sedangkan DMT1 berkisar 3-4%.¹

Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, kasus DM di Indonesia berada pada posisi ke-7 di dunia dengan prevalensi usia 20-79 tahun sebanyak 9,3% atau 463 juta penyandang.² Berdasarkan data laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) pada tahun 2018, penyandang DM dari seluruh kelompok usia di Indonesia mencapai 1,5% atau 1.017.290 jiwa dengan proporsi terbanyak dari kelompok usia 55-64 tahun (6,29%) dan 65-74 tahun (6,03%). Prevalensi DM pada perempuan sebanyak 10,3% dan kelompok tidak sekolah sebanyak 13,6%.³ Menurut Idris dkk.⁴ terdapat berbagai faktor yang berkontribusi terhadap kejadian DM, yaitu usia lebih dari 55 tahun, jenis kelamin, status perkawinan, pekerjaan, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia.

Sangat penting bagi klinisi untuk memahami masalah kulit kering pada DM supaya dapat memberikan tatalaksana yang optimal. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas berbagai kelainan kulit pada DM, perubahan fungsi sawar kulit, dan etiopatogenesis kulit kering pada DMT2.

KELAINAN KULIT PADA DIABETES MELITUS

Mayoritas penyandang DM mengalami kelainan kulit selama masa hidupnya akibat gangguan fungsi metabolik.⁵ Saat ini data spesifik mengenai komplikasi kelainan kulit masih terbatas. Sebuah studi epidemiologi pada pasien DM melaporkan adanya perbedaan pola kelainan kulit yang dipengaruhi oleh DMT1 dan DMT2 serta lokasi studi. Prevalensi kelainan kulit tersebut bervariasi antara 51,1-97%.⁵ Chatterjee dkk.⁶ menunjukkan bahwa prevalensi kelainan kulit DMT2 lebih tinggi dibandingkan dengan DMT1 (75,6% vs 41 %). Studi tersebut melaporkan kulit kering, infeksi kulit, hilangnya rambut pada tungkai bawah, dan dermopati diabetes merupakan kelainan yang sering ditemukan pada DMT2. Studi oleh de Macedo dkk.⁵ mengevaluasi 125 penyandang DM di Argentina dan melaporkan prevalensi kelainan kulit

mencapai 90,4%. Kelainan kulit terdiri atas xeroderma (69%), dermatofitosis (52%), onikomikosis (49%), tinea pedis (39%), *peripheral hypotrichia* (39%), dermopati diabetikum (35%), *thickening syndrome* (25%), kaki diabetes (24%), kandidiasis (17%), *fibroids pendulums* (11%), dan intertrigo (10%).

Kulit kering menjadi kelainan kulit non-infeksi yang sering ditemukan pada DM. Angka kejadian bervariasi antara 20,8%-69%.⁷ Terjadi penurunan fungsi sawar pada kulit kering, sehingga rentan terhadap infeksi dan kerusakan fisis. Oleh karena itu, tata laksana sedini mungkin menjadi suatu hal yang sangat penting. Saat ini rekomendasi klinis penanganan kulit kering masih terbatas dikarenakan hasil mayoritas studi yang telah ada belum baik.⁷ Kulit kering yang tidak ditangani secara optimal dapat berkembang menjadi komorbid lebih lanjut, salah satunya ulkus kaki yang berakhir pada amputasi.⁸

Kejadian dan keparahan kelainan kulit pada DM seringkali dikaitkan dengan pengontrolan glikemik yang buruk. Azizian dkk.⁹ melaporkan terdapat hubungan bermakna antara kelainan kulit dengan peningkatan glukosa darah puasa dan HbA1c. Selain itu, ditemukan bahwa kelainan kulit pada DM prevalensinya akan meningkat seiring bertambahnya usia dan durasi DM. Studi *John Hopskin Wound Center* melaporkan terdapat penurunan kecepatan penyembuhan luka pada penyandang DMT2 seiring dengan peningkatan HbA1c.¹⁰

Studi di India melaporkan bahwa terdapat kelainan kulit berupa kehilangan rambut perifer (90,2%), xerosis (82%), anhidrosis (72%), fisura plantar (66,3%), ulkus plantar (39%), dan perubahan pada kuku yang ditandai dengan onikomikosis (80,5%) dan *onychauxis* (25,8%) pada DMT2 dengan neuropati. Hal ini terjadi akibat adanya hubungan antara okupasi dan durasi DMT2.¹¹

PERUBAHAN FUNGSI SAWAR KULIT PADA DM

Stratum korneum terdiri atas korneosit yang dikelilingi oleh membran lipid multilamellar yang menyerupai batu bata dan semen. *Natural moisturizing factor* (NMF) merupakan senyawa humektan intraselular korneosit yang menghidrasi stratum korneum, mengatur homeostasis sawar, dan deskuamasi.¹² Struktur semen merupakan lipid interselular lapisan lamellar yang terdiri atas kolesterol, asam lemak bebas, seramid, dan sterol yang penting untuk menjaga sawar kulit dan mencegah TEWL.¹³

Stratum korneum mengontrol TEWL dan hidrasi

korneosit untuk menjaga kontinuitas reaksi enzimatik proses deskuamasi. Kondisi kekurangan air dapat menyebabkan protein korneosit rapuh terhadap stres mekanik. Pada beberapa gangguan kulit ditemukan hubungan sawar kulit dengan penurunan hidrasi kulit dan peningkatan TEWL, sedangkan pada penuaan kulit ditemukan penurunan hidrasi kulit dan peningkatan TEWL tanpa gangguan sawar kulit.¹³

Seiring berkembangnya teknologi baru, beberapa studi pada hewan dalam beberapa tahun terakhir mencoba menunjukkan bahwa keasaman stratum korneum memegang peranan penting terkait berbagai fungsi epidermis, yaitu sawar permeabilitas epidermis, sawar antimikroba epidermis, integritas, dan kohesi stratum korneum. Proses regenerasi sawar kulit terjadi pada pH kulit yang asam. Proses regenerasi sawar kulit pada pH kulit yang netral menjadi terhambat karena aktivitas *β-glucocerebrosidas* disertai sekresi lipid pada lapisan sel basal epidermis yang menurun. Kedua hal ini bersifat reversibel dan menyebabkan matriks lipid lamelar interselular tidak dapat dihasilkan untuk membentuk sawar permeabilitas yang efektif.¹³

Kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan pada DMT2 dapat memengaruhi hidrasi stratum korneum disertai penurunan komponen lipid interselular, seperti seramid, asam lemak, dan kolesterol.¹⁴ Studi menemukan bahwa kulit kering DMT2 tampak lebih kasar, kurang terhidrasi, dan lebih tipis dibandingkan kulit orang normal.¹⁵ Di samping itu, uji elastisitas kulit penyandang DMT2 menghasilkan nilai yang lebih rendah. Penurunan elastisitas diduga akibat hiperglikemia yang menyebabkan peningkatan diameter kolagen dan *cross-linking* kolagen.¹⁵

Pada tikus DM dan penyandang DM yang memiliki kulit kering dan penuaan kulit terjadi penurunan hidrasi stratum korneum dengan fungsi sawar kulit yang normal, penurunan laju pertumbuhan epidermis, penumpukan lapisan korneosit, dan penurunan konsentrasi lipid.¹⁶ Seluruh karakteristik tersebut berperan penting pada terjadinya kulit kering dan percepatan proses penuaan kulit pada penyandang DM.¹⁶

ETIOPATOGENESIS KULIT KERING PADA DM

Secara garis besar, kulit kering dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor ekstrinsik meliputi gaya hidup (mandi dengan air panas atau sabun alkali, dan pendingin ruangan) serta lingkungan (sinar ultraviolet, udara kering, suhu dingin, dan perubahan iklim). Faktor

intrinsik antara lain AGEs, urinasi, neuropati otonom, produksi kelenjar sebacea, produksi kelenjar keringat, dan perubahan biofisika stratum korneum. Kelainan kulit pada penyandang DM berkorelasi erat dengan hiperglikemia, AGEs, gangguan inflamasi, dan stress oksidatif.^{5,16} Patogenesis kulit kering pada penyandang DM masih belum diketahui secara pasti dan belum banyak diteliti, namun beberapa faktor diduga berkontribusi dalam hal ini, yaitu mekanisme kulit kering secara sistemik, neuropati pada penyandang DM, dan perubahan biofisika stratum korneum.

Mekanisme kulit kering secara sistemik

Terdapat gejala khas DM, yaitu polidipsia, polifagia, dan poliuria. Poliuria atau meningkatnya urinasi merupakan salah satu gejala yang umum dialami oleh penyandang DM. Cairan tubuh yang berkurang akan menyebabkan kulit menjadi kering. Hal ini terjadi sebagai kompensasi dari keadaan hiperglikemia tubuh yang tidak ditatalaksana.¹⁷

Neuropati pada penyandang DM

Kulit kering DM diduga melibatkan saraf otonom dan neuropati serabut saraf C perifer. Gangguan berkeringat merupakan fenomena yang sering ditemui pada DM. Hal ini disebabkan oleh hilangnya kemampuan mengontrol temperatur kulit. Selain itu, terjadi penurunan laktat keringat yang berfungsi menjaga hidrasi stratum korneum.¹⁶

Penyandang DMT2 dengan neuropati otonom memiliki nilai tes *sympathetic skin response* (SSR) yang abnormal karena adanya gangguan fungsi sudomotor. Neuropati otonom perifer berkaitan dengan fungsi otonom, sehingga memicu kondisi kulit anhidrosis, fisura, retak, dan neuropati diabetes tanpa nyeri.¹⁸

Perubahan biofisika pada stratum korneum

Perubahan biofisika pada stratum korneum dipengaruhi oleh konsentrasi lipid, *natural moisturizing factor* (NMF), proliferasi dan diferensiasi epidermis, serta *aquaporin water channels 3* (AQP3) yang memerantarai kadar air dan *skin moisture network*.¹⁶

Pada studi dengan hewan coba tikus yang obesitas dan mengalami resistensi insulin melaporkan terdapat peningkatan *transepidermal water loss* (TEWL) dan penurunan *aquaporin-3* (AQP3). Studi ini juga melakukan percobaan *in vitro* keratinosit yang diinduksi menjadi

dalam kondisi resistensi insulin dan dapat menyebabkan penurunan ekspresi keratin contohnya KRT5, KRT10, KRT14 serta molekul desmosom.¹⁹

Terdapat penurunan AQP3 yang merupakan mediator transpor air dan gliserol pada studi dengan hewan coba tikus DM. Namun, belum ditemukan hubungan antara hambatan induksi insulin dan hiperglikemia terhadap ekspresi AQP3.^{19,20} Diduga penurunan ekspresi AQP3 disebabkan oleh stres oksidatif yang menghambat transkripsi AQP3.²⁰

Terdapat penurunan fungsi sawar kulit ditandai dengan peningkatan pewarnaan *lucifer yellow* yang menembus epidermis disertai peningkatan TEWL pada studi dengan hewan coba tikus yang diinduksi hiperglikemia. Lapisan granulosum menunjukkan peningkatan sintesis dengan distribusi yang tidak merata berdasarkan hasil pemeriksaan *staining tight junction protein-1* (ZO-1). Hal ini diduga sebagai penyebab gangguan sawar kulit. Kondisi ini membaik dengan pemberian insulin yang dapat mengontrol kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia juga menyebabkan penurunan jumlah dan iregularitas susunan sel basal epidermis, penurunan laju *turn over* epidermis, serta penurunan KRT 5 dan KRT 14.²¹

Status Hidrasi

Penurunan hidrasi stratum korneum dan peningkatan TEWL diduga menjadi faktor penyebab kulit kering DMT2.²² Ikarashi dkk.²⁰ menemukan bahwa kandungan air lapisan dermis dan TEWL tikus DM secara bermakna lebih rendah. Sementara Sekijima dkk.²³ melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara penurunan status hidrasi kulit dengan TEWL pada tikus DM.

Terdapat penurunan status hidrasi kulit dan peningkatan TEWL secara bermakna pada penyandang DMT2 dengan obesitas. Keadaan ini merupakan fenomena penuaan kulit pada lansia, namun ditemukan lebih cepat pada penyandang DMT2 dengan obesitas dan kisaran usia 40 tahun.²² Studi Kim dkk.¹⁴ yang dilakukan pada pasien DMT2 dengan HbA1c > 7 dalam 1 bulan terakhir sebelum studi melaporkan penurunan status hidrasi secara bermakna. Selain itu terdapat korelasi antara penurunan status hidrasi dan peningkatan kadar HbA1c, meskipun TEWL menurun dalam batas normal.

Hasil TEWL menggambarkan keutuhan sawar kulit sementara status hidrasi menunjukkan kemampuan kulit menahan air.²³ Kondisi abnormal kulit penyandang DMT2 disebabkan oleh penurunan produksi keringat dan mikrosirkulasi yang menyebabkan menurunnya

kandungan air dan suhu kulit, serta meningkatkan luas lapisan permukaan korneosit. Penuaan dini terjadi pada DMT2 dibandingkan orang normal seusianya. Mayoritas studi melaporkan bahwa penurunan status hidrasi stratum korneum berhubungan dengan peningkatan HbA1c. Studi penyandang DMT2 dengan rerata HbA1c yang tinggi oleh Kim dkk.¹⁴ (HbA1c > 7%) dan Ibuki dkk.²² (HbA1c 8.51 ± 1.8%) memberikan hasil penurunan bermakna hidrasi stratum korneum. Selain itu, terdapat hubungan kuat antara peningkatan durasi DMT2 dan indeks glikemik dengan kejadian kulit kering.

Perubahan Konsentrasi Asam Amino dan Lipid

Status hidrasi stratum korneum dipengaruhi tiga faktor utama, yaitu faktor kelembapan alami kulit (mayoritas turunan profilagrin), lipid interselular, dan lipid sebum.¹⁶ Penurunan sintesis kolagen dan asam hialuronat dapat menyebabkan kulit kering pada keadaan resistensi insulin. Studi hewan coba tikus DM melaporkan sintesis protein fibroblas S100A4, kolagen tipe 1, dan triptase sel mast tidak mengalami perubahan. Namun, terdapat penurunan *hyaluronic acid binding protein* (HABP) yang menunjukkan adanya penurunan asam hialuronat. Pada inflamasi kronik DM ditemukan peningkatan hialuronidase yang dipicu peningkatan TNF dan peningkatan stres oksidatif.²³ Studi pencitraan ultrasonografi pada penyandang DMT2 dengan obesitas, ditemukan penurunan densitas serat kolagen yang memicu kerentanan terhadap kelainan kulit.^{15,22}

AGEs merupakan produk reaksi non enzimatis kolagen pada kulit yang meningkat secara bermakna pada penyandang DM. Akumulasi AGEs di kulit merupakan penanda penuaan kulit yang bermanifestasi klinis berupa kulit kasar dan berkerut.¹⁹

Penurunan trigliserida akibat aktivasi lipolisis kelenjar sebaceous yang dipicu oleh hiperinsulinemia ditemukan pada studi hewan coba tikus DM.¹⁶ Pada kulit kering DMT2, komposisi lipid interselular mengalami perubahan dengan trigliserida sebagai komponen terbesar.¹⁴ Terdapat penurunan lipid interselular, termasuk seramid, asam lemak bebas, dan kolesterol.

Perubahan pH pada Kulit

Kondisi pH kulit umumnya sedikit asam karena dipengaruhi oleh jumlah dan komposisi sebum. Kondisi hiperinsulinemia menyebabkan perubahan kelenjar sebaceous dan kelenjar keringat pada DM. Hal ini akan

Tabel 1. Perubahan Kulit yang Terjadi pada Penyandang DM

Parameter	Hasil Studi	Studi
Neuropati	Neuropati perifer, gangguan sudomotor	Lechner dkk. ¹⁵
Status hidrasi	Penurunan Tidak ada perubahan	Ibuki dkk. ²² , Ikarashi dkk. ²⁰ , Sekijima dkk. ²³ Lechner dkk. ²⁶
<i>Transepidermal water loss</i>	Penurunan Tidak ada perubahan	Ibuki dkk. ²² , Ikarashi dkk. ²⁰ Lechner dkk. ¹⁵ , Sekijima dkk. ²³
<i>Aquaporin Channel</i>	Penurunan ekspresi	Aoki dkk. ¹⁹ , Ikarashi dkk. ²⁰
Perubahan kadar asam amino dan lipid	Penurunan <i>hyaluronic acid binding protein</i> (HABP) Perubahan struktur kolagen Perubahan komposisi lipid	Sekijima dkk. ²³ Aoki dkk. ¹⁹ , Ibuki dkk. ²² , Lechner dkk. ¹⁵ Kim dkk. ¹⁴ , Sakai dkk. ¹⁶
Disfungsi keratinosit	Penurunan laju pertumbuhan Perubahan struktur	Aoki dkk. ¹⁹ , Sakai dkk. ¹⁶ , Okano dkk. ²¹ Sakai dkk. ¹⁶ , Okano dkk. ²¹

mengganggu pH kulit dengan mekanisme yang belum dapat dijelaskan secara pasti. Sementara pada DMT2, belum ditemukan perbedaan yang bermakna.²²

Penurunan Proliferasi dan Diferensiasi Epidermis

Terdapat epidermis yang lebih tipis, penurunan rasio *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) terhadap total sel basal epidermis, dan penurunan konsentrasi DNA epidermis pada hewan coba tikus DM. Selain itu, ukuran permukaan korneosit membesar pada tikus DM dan penyandang DM. Hal ini disebabkan oleh penurunan laju pertumbuhan epidermis.¹⁶

Insulin berperan pada proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Pada tikus DM dan penyandang DM, terdapat penurunan transduksi sinyal insulin yang menyebabkan penurunan migrasi, proliferasi, dan diferensiasi keratinosit. Keadaan ini memperberat kondisi kulit kering pada DM karena menimbulkan penumpukan skuama pada permukaan kulit.¹⁶

Hiperglikemia memicu penurunan jumlah dan iregularitas susunan sel basal pada studi model hewan tikus DMT2. Di samping itu jumlah korneosit mengalami peningkatan terutama pada korneosit yang sudah denukleasi dan terdiferensiasi sempurna. Korneosit tikus DM ditemukan lebih sensitif terhadap stres mekanis. Laju proliferasi sel menurun disertai penurunan dari KRT 5 dan KRT 14.²¹ Studi lain menemukan penurunan KRT 5, KRT 10, dan KRT 14 pada lapisan sel basal epidermis tikus dengan resistensi insulin.¹⁹

Perubahan pada kulit yang dialami oleh penyandang DM dirangkum pada Tabel 1.

PERAN STRES OKSIDATIF, *ADVANCED GLYCATION END PRODUCT* DAN INFLAMASI PADA DM

Akumulasi AGEs pada kolagen kulit DM dapat memengaruhi fungsi kulit. Reseptor AGEs (RAGE) disintesis oleh *human keratinocyte (HaCat)* yang diinduksi menyebabkan stres selular dan disfungsi sel. Chen dkk.²⁴ menemukan bahwa hewan coba tikus DM mengalami peningkatan RAGE keratinosit yang menyebabkan inhibisi proliferasi dan induksi fase istirahat G0-G1 melalui peningkatan ekspresi p21 dan Gadd45a yang disertai penurunan CyclinB1, CyclinD1, dan CDK4. Selain itu terdapat apoptosis sel melalui peningkatan p38, caspase-3 dan rasio Bax/Bcl-2.²⁴ Beberapa studi mempelajari penggunaan inhibitor interaksi AGE dan RAGE untuk mencegah komplikasi DMT2. Terdapat komponen aktif CA mengikat dan menghambat interaksi AGE dan RAGE pada studi simulasi molekular dinamis.²⁵

Kondisi DM menjadi predisposisi inflamasi kronik yang sering dikaitkan dengan gangguan penyembuhan luka. Terdapat peningkatan sitokin proinflamasi *interleukin-1 beta* (IL-1 β), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) terkait disfungsi makrofag sebagai penghasil utama sitokin proinflamasi pada ulkus DM.²⁶ Studi *in silico* mengenai potensi herbal CA sebagai terapi kulit kering DMT2 menemukan CA bersifat menghambat inflamasi dengan berikatan pada sisi reseptor aktif sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan IL-6.²⁷

Stres oksidatif meningkatkan produksi dan akumulasi

AGEs pada kulit DM. Hal ini akan menyebabkan kerusakan kulit, degenerasi kolagen, inaktivasi matriks ekstraselular, kerapuhan pembuluh darah, dan demielinisasi saraf perifer.²⁸ Peran antioksidan pada kulit kering DMT2 ditemukan pada studi klinis oleh Legiawati, dkk.²⁹ yang melaporkan kombinasi CA oral dan topikal dapat memberikan perbaikan klinis kulit kering disertai peningkatan aktivitas antioksidan superoksida dismutase (SOD) yang lebih baik.

Kontrol glukosa darah jangka pendek dan jangka panjang DMT2 memengaruhi keberhasilan terapi kulit kering. Studi uji klinis acak buta ganda pasien kulit kering DMT2 yang diberikan terapi CA oral dan topikal melaporkan perbaikan kulit kering yang bermakna pada kelompok glukosa darah terkontrol, gula darah sewaktu (GDS) < 200 mg/dl, dan HbA1c \leq 7%.²⁹

PENUTUP

Kelainan kulit kering sering ditemukan pada penyandang DM. Etiopatogenesis yang berperan pada timbulnya kulit kering pada DM adalah kontrol glikemik yang buruk, sehingga memicu penumpukan AGE, kerusakan progresif neural, dan vaskular. Pada kulit kering DM ditemukan penurunan hidrasi stratum korneum, perubahan konsentrasi asam amino dan lipid, dan penurunan laju pertumbuhan epidermis. Pengetahuan tentang etiopatogenesis kulit kering pada DMT2 bermanfaat bagi klinisi untuk dapat melakukan diagnosis dini dan tatalaksana yang lebih tepat sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 2019 [diperbaharui 11 November 2020]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Edisi ke-9. Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
- Idris H, Hasyim H, Utama F. Analysis of Diabetes Mellitus Determinants in Indonesia: A Study from the Indonesian Basic Health Research 2013. *Acta Med Indones*. 2017;49(4):291-8.
- de Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):63.
- Chatterjee N, Chattopadhyay C, Sengupta N, Das C, Sarma N, Pal SK. An observational study of cutaneous manifestations in diabetes mellitus in a tertiary care Hospital of Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(2):217-20.
- Parker J, Scharfbillig R, Jones S. Moisturisers for the treatment of foot xerosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2017;10:9.
- Lechner A, Lahmann N, Neumann K, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin and pressure ulcer risk: A multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud*. 2017;73:63-9.
- Azizian Z, Behrangi E, Hasheminasabzavareh R, Kazemlo H, Esmaeeli R, Hassani P. Prevalence Study of Dermatologic Manifestations among Diabetic Patients. *Adv Prev Med*. 2019;2019:5293193.
- Fesseha BK, Abularrage CJ, Hines KF, Sherman R, Frost P, Langan S, dkk. Association of Hemoglobin A1c and Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1478-85.
- Dogiparthi SN, Muralidhar K, Seshadri KG, Rangarajan S. Cutaneous manifestations of diabetic peripheral neuropathy. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1395537.
- Chang ALS, Chen SC, Osterberg L, Brandt S, von Grote EC, Meckfessel MH. A daily skincare regimen with a unique ceramide and filaggrin formulation rapidly improves chronic xerosis, pruritus, and quality of life in older adults. *Geriatr Nurs*. 2018;39(1):24-8.
- Kahraman E, Kaykin M, Bektay HŞ, Güngör S. Recent Advances on Topical Application of Ceramides to Restore Barrier Function of Skin. *Cosmetics*. 2019;6:52-63.
- Kim JH, Yoon NY, Kim DH, Jung M, Jun M, Park HY, dkk. Impaired permeability and antimicrobial barriers in type 2 diabetes skin are linked to increased serum levels of advanced glycation end-product. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):815-23.
- Lechner A, Akdeniz M, Tomova-Simitchieva T, Bobbert T, Moga A, Lachmann N, dkk. Comparing skin characteristics and molecular markers of xerotic foot skin between diabetic and non-diabetic subjects: An exploratory study. *J Tissue Viability*. 2019;28(4):200-9.
- Sakai S, Tagami H. Dry Skin in Diabetes Mellitus and in Experimental Models of Diabetes. Dalam: Farage M, Miller K, Maibach H, penyunting. *Textbook of Aging Skin*. Berlin: Springer; 2017. h. 991-1002.
- Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):744-52.
- Han SH, Park JW. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8611.
- Aoki M, Murase T. Obesity-associated insulin resistance adversely affects skin function. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223528.
- Ikarashi N, Mizukami N, Kon R, Kaneko M, Uchino R,

- Fujisawa I, dkk. Study of the Mechanism Underlying the Onset of Diabetic Xeroderma Focusing on an Aquaporin-3 in a Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).
21. Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, Terashima T, dkk. Hyperglycemia Induces Skin Barrier Dysfunctions with Impairment of Epidermal Integrity in Non-Wounded Skin of Type 1 Diabetic Mice. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166215.
 22. Ibuki A, Kuriyama S, Toyosaki Y, Aiba M, Hidaka M, Horie Y, dkk. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312118756662.
 23. Sekijima H, Goto K, Hiramoto K, Komori R, Ooi K. Characterization of dry skin associating with type 2 diabetes mellitus using a KK-A(y)/TaJcl mouse model. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(4):391-5.
 24. Chen XF, Tang W, Lin WD, Liu ZY, Lu XX, Zhang B, dkk. Receptor for advanced glycation end as drug targets in diabetes-induced skin lesion. *Am J Transl Res.* 2017;9(2):330-42.
 25. Legiawati L, Fadilah F, Bramono K, Setiati S, Yunir E. Molecular dynamic simulation of centella asiatica compound as an inhibitor of advanced glycation end products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2020;10(8):1-7.
 26. Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. *Curr Diab Rep.* 2018;18(1):2.
 27. Legiawati L, Fadilah F, Bramono K, Indriatmi W. In silico study of Centella asiatica active compounds as anti-inflammatory agent by decreasing IL-1 and IL-6 activity, promoting IL-4 activity. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2018;10:2142-7.
 28. Dimaki A, Kyriazi M, Leonis G, Sfiniadakis I, Papaioannou GT, Ioannou E, dkk. Diabetic skin and UV light: Protection by antioxidants. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:1-8.
 29. Legiawati L, Bramono K, Indriatmi W, Yunir E, Setiati S, Jusman SWA, dkk. Oral and Topical Centella asiatica in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Dry Skin: A Three-Arm Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020:7253560.