



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Pengaruh pandemi COVID-19 pada penanganan neglected disease

Hubungan melasma dengan warna kulit, pori, dan kerut

Pendekatan diagnostik lupus vulgaris pada rumah sakit perifer: sebuah laporan kasus

Pioderma gangrenosum multipel dan berulang

Kegagalan terapi pada kusta tipe lepromatosa dan faktor yang memengaruhinya:
sebuah laporan kasus pada anak

Komorbiditas pada akne

Malformasi vena verukosa: perkembangan diagnosis dan tata laksana

Diagnosis dan tata laksana kekambuhan kusta

Dampak pre-exposure prophylaxis antiretroviral oral terhadap infeksi menular seksual

Ulkus genital: etiologi dan diagnosis

MDVI	Vol. 49	No. 2	Hal. 76 - 131	Jakarta April 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	---------------	-----------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Pengaruh Pandemi COVID-19 pada Penanganan Neglected Disease	<i>Anesia Tania</i>	76
--	---------------------	----

ARTIKEL ASLI

Hubungan Melasma dengan Warna Kulit, Pori, dan Kerut	77 - 81
<i>Irma Bernadette S. Sitohang*, Yusnita Rahman, Roro Inge Ade Krisanti, Wismandari Wisnu</i>	

LAPORAN KASUS

Pendekatan Diagnostik Lupus Vulgaris pada Rumah Sakit Perifer: Sebuah Laporan Kasus	82 - 85
<i>Felicia Emiliana Hosea*, Evangelina Lumban Gaol</i>	
Pioderma Gangrenosum Multipel dan Berulang	86 - 90
<i>Alida Widiawaty*, Farah Asyuri Yasmin, Ilhami Romus</i>	
Kegagalan Terapi pada Kusta Tipe Lepromatosa dan Faktor yang Memengaruhinya: Sebuah Laporan Kasus pada Anak	91 - 94
<i>Joanne Natasha*, Sri Linuwih Menaldi, Melani Marissa, Rizka Farah Hilma</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Komorbidity pada Akne	95 - 101
<i>Andira Hardjodipuro*, Rinadewi Astriningrum, Irma Bernadette, Lili Legiawati, Sandra Widaty</i>	
Malformasi Vena Verukosa: Perkembangan Diagnosis dan Tata Laksana	102 - 109
<i>Dina Evyana, Larisa Paramitha Wibawa, Yudo Irawan*</i>	
Diagnosis dan Tata Laksana Kekambuhan Kusta	110 - 116
<i>Caroline Oktarina*, Melani Marissa, Wresti Indriatmi, Sri Linuwih Menaldi</i>	
Dampak Pre-Exposure Prophylaxis Antiretroviral Oral terhadap Infeksi Menular Seksual	117 - 122
<i>Noer Kamila*, Yudo Irawan, Hanny Nilasari</i>	
Ulkus Genital: Etiologi dan Diagnosis	123 - 131
<i>Tiar Marina Octyvani*, Izazi H Purwoko, Mutia Devi, Yulia F Yahya, Fitriani Fitriani</i>	

PENGARUH PANDEMI COVID-19 PADA PENANGANAN NEGLECTED DISEASE

Sejak awal penyebaran Covid-19 pada tahun 2020 awal, kondisi pandemi Covid-19 memicu perubahan yang sangat besar pada kehidupan manusia, terutama pada pelayanan kesehatan. Karena penyebaran yang sangat cepat dan morbiditas serta mortalitas yang cukup tinggi, perhatian, dana dan tenaga para praktisi dan fasilitas kesehatan di seluruh dunia dipusatkan untuk menangani dan meredam penyebaran Covid-19.

Karena pengalihan sumber daya tersebut, sejak tahun 2020, terjadi penurunan terhadap dana untuk penelitian dan penanganan serta eradikasi berbagai *neglected tropical diseases* (NTDs), seperti kusta, frambusia dan lain-lain di seluruh dunia. Menurut World Health Organization (WHO) pada awal 2021, 44% dari 109 negara melaporkan disrupsi dari pelayanan dan penanganan terhadap NTD. Laporan tahun 2021 juga menunjukkan bahwa dana untuk penelitian NTD mengalami penurunan yang cukup bermakna.

Selain itu, karena kondisi *lock down* atau Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB) dan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) yang masih terus berlangsung, banyak pasien NTD yang mengalami kesulitan untuk memeriksakan diri dan menjalani pengobatan rutin, sehingga diprediksi akan terjadi peningkatan kasus dan angka kekambuhan. Sebagai contoh, di Indonesia, pada tahun 2020, terjadi penurunan *case detection rate* (angka penemuan kasus) sekitar 36 persen dibandingkan dengan tahun 2019 sebelum pandemi.

Saat ini, setelah penemuan vaksin Covid-19 dan distribusi vaksinasi yang cukup merata, angka kejadian

dan morbiditas serta mortalitas Covid-19 telah mengalami penurunan di seluruh dunia. Beberapa daerah telah melakukan pelanggaran pembatasan kegiatan dan aktivitas hampir berjalan seperti sebelum pandemi. Saat ini, pemerintah dan para praktisi kesehatan mulai merencanakan program untuk kembali menangani dan mengeradikasi NTD, sesuai dengan *roadmap* WHO untuk mengeliminasi NTD di tahun 2030. Sebagai contoh, Kementerian Kesehatan menargetkan eliminasi kusta di tahun 2024 mendatang, sesuai dengan publikasi WHO terbaru, *Towards zero leprosy. Global leprosy strategy 2021–2030* yang menfokuskan pada tiga komponen utama penanganan kusta, yaitu *triple zero*: *zero transmission* (nihil penularan), *zero disability* (nihil disabilitas), dan *zero exclusion* (nihil eksklusi).

MDVI edisi II tahun 2022 memuat empat belas artikel dengan berbagai topik, termasuk NTD yang masih cukup banyak kasusnya di Indonesia, yaitu kusta dan frambusia. Selain itu terdapat beberapa artikel lain seperti gambaran klinis karsinoma sel basal, dermatitis kontak okupasional, melasma, lupus vulgaris, *chronic bullous disease of childhood*, pioderma gangrenosum, komorbiditas pada akne, malformasi vena verukosa, keratoakantoma, dan infeksi menular seksual. Kami berharap topik yang disajikan di edisi ini dapat bermanfaat bagi sejawat dan para pembaca lainnya.

Anesia Tania
Tim Editor MDVI

HUBUNGAN MELASMA DENGAN WARNA KULIT, PORI, DAN KERUT

Irma Bernadette S. Sitohang^{1*}, Yusnita Rahman¹, Roro Inge Ade Krisanti¹, Wismandari Wisnu²

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi didapat yang umumnya ditemukan pada wajah. Derajat keparahan melasma dapat dinilai menggunakan Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). Penentuan lesi melasma juga dapat dilakukan dengan menggunakan alat ukur Janus II facial analysis system.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara mMASI dengan warna kulit, pori, dan kerut pada wajah. Penelitian ini bersifat analitik dengan desain potong lintang pada subjek berusia 20-50 tahun dengan lesi melasma pada daerah wajah. Pengukuran derajat keparahan menggunakan skor mMASI dan Janus II facial analysis system. Hubungan antara melasma berdasarkan mMASI dengan warna kulit, pori, dan kerut wajah dinilai dengan korelasi bivariat.

Pada penelitian ini, mMASI memiliki korelasi yang lemah terhadap pori ($r=0,377$) dan kerut ($r=0,323$) dan keduanya signifikan secara statistik ($p=0,008$ dan $p=0,025$ secara berurutan). Warna kulit memiliki korelasi yang sangat lemah dengan mMASI dan tidak signifikan secara statistik ($r=0,045$, $p=0,761$), sedangkan pori dan kerut memiliki korelasi lemah dan signifikan secara statistik dengan mMASI.

Kata kunci : kerut, melasma, mMASI, pori, warna kulit

RELATIONSHIP BETWEEN MELASMA AND SKIN TONE, PORES AND WRINKLES

ABSTRACT

Melasma is an acquired hyperpigmentation disorder; commonly found on the face. The degree of severity of melasma can be assessed using the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). Determination of the melasma lesion can also be done using the Janus II facial analysis system. The study aims to determine the relationship between mMASI and skin tone, pores, and wrinkles using the Janus II facial analysis system.

This was an analytical cross-sectional study of 20-50 year old subjects with facial melasma lesions. The measurement of the degree of severity used the mMASI score and the Janus II facial analysis system. The association between melasma based on mMASI, skin tone, pores, and facial wrinkles was analyzed with bivariate correlation.

It is shown that mMASI had a weak correlation with pores ($r = 0.377$) and wrinkles ($r = 0.323$), both of which were statistically significant ($p = 0.008$ and $p = 0.025$, respectively). mMASI had a very weak correlation with skin tone and was not statistically significant ($r = 0.045$, $p = 0.761$).

Assessment of melasma with the mMASI score has a significant correlation with pores and wrinkles. Although the results of the correlation were weak, they were statistically significant.

Korespondensi:

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta, 10430
Tel: (021) 31935383/+62818130761
Faks: (021) 3912477
E-mail: irma_bernadette@yahoo.com

Key word: melasma, mMASI, , pores, skin tone, wrinkles

PENDAHULUAN

Melasma merupakan kelainan hiperpigmentasi didapat yang umumnya ditemukan pada wajah dan dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.^{1,2} Melasma biasanya dialami perempuan berusia produktif 20–50 tahun namun dapat juga terjadi pada laki-laki. Etiopatogenesis melasma belum diketahui dengan jelas, namun, beberapa faktor termasuk paparan sinar matahari, kehamilan, faktor hormon, dan predisposisi genetik diduga berperan. Faktor hormonal misalnya estrogen dan progesteron diketahui berperan penting dalam patogenesis melasma.²

Manifestasi klinis melasma dapat dinilai menggunakan *modified Melasma Area and Severity Index* (mMASI), yaitu dengan mengukur luas area melasma, dan derajat pigmentasi.³ Melasma ringan memiliki skor mMASI 2 sedangkan melasma sedang-berat memiliki skor mMASI 3-4. Penentuan lesi melasma juga dapat dilakukan dengan alat ukur Janus II *facial analysis system* yang menggunakan tiga pencahayaan berbeda untuk menganalisis kulit wajah dan memberikan gambaran pola hiperpigmentasi pada melasma, yaitu; cahaya normal untuk menilai warna kulit, pori, dan keriput; cahaya polarisasi dan cahaya ultraviolet.^{4,5} Pada penelitian ini hanya menilai dengan menggunakan cahaya normal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara mMASI dengan warna kulit, pori, dan kerut pada wajah dengan menggunakan Janus II *facial analysis system*. Melasma, perubahan warna kulit, pori dan kerut merupakan manifestasi klinis dari penuaan kulit. Penelitian ini akan menyelidiki hubungan antara melasma dan manifestasi klinis dari penuaan kulit lainnya.^{4,6,7}

METODE

Desain studi, ukuran sampel, dan etik

Penelitian ini bersifat analitik dengan desain potong lintang untuk mengetahui hubungan melasma ringan dan melasma sedang-berat berdasarkan mMASI dengan warna kulit, pori, dan kerut wajah yang diukur dengan menggunakan Janus II *facial analysis system*. Pasien yang memenuhi kriteria, akan disertakan sebagai subjek dalam penelitian ini dengan rekrutmen menggunakan metode *consecutive sampling*. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus korelasi, yaitu dengan menggunakan 5% *significance level* ($\alpha=0.05$), *power* 80% ($\beta=0.2$) dan ekspektasi koefisien korelasi $r=0.2$, sehingga didapatkan jumlah sampel minimal 47 sampel. Penelitian dimulai setelah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Subjek penelitian

Tempat penelitian adalah di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan Juli sampai dengan Agustus 2019. Kriteria inklusi adalah pasien berusia 20-50 tahun dengan melasma di wajah dan bersedia menjadi subjek penelitian setelah menandatangani surat persetujuan penelitian.

Pasien yang sedang hamil, memiliki riwayat tiroid sebelumnya, menggunakan obat-obatan yang dapat memengaruhi tiroid (glukokortikoid, lithium, amiodaron, iodida, octreotide), kontrasepsi hormonal 1 tahun terakhir, obat anti kejang, terapi pengganti hormon, terdapat bercak coklat di wajah didahului dengan bercak kemerahan, dan bercak coklat di wajah didahului kontak dengan bahan pemutih wajah (hidrokuinon) merupakan kriteria eksklusi.

Protokol Studi

Pengambilan data dilakukan dengan anamnesis subjek penelitian mencakup sosiodemografik, riwayat melasma pada keluarga, riwayat pemakaian kontrasepsi. Kemudian dilakukan penghitungan skor mMASI dengan menilai pigmentasi pada masing-masing area, yaitu dahi, malar kanan, malar kiri, dan dagu. *Darkness* masing-masing area diukur sesuai dengan metode skor mMASI. Skor masing-masing regio dijumlahkan sehingga didapatkan skor mMASI dengan kategori melasma ringan dan melasma sedang-berat. Skor mMASI memiliki rentang nilai antara 0 hingga 24. Melasma ringan memiliki nilai 0-8, melasma sedang memiliki nilai 8-16 dan melasma berat memiliki nilai 16-24. Rumus penghitungan skor mMASI adalah sebagai berikut:^(8,9)

$$\text{mMASI} = 0,3 (A \times D) (\text{dahi}) + 0,3 (A \times D) (\text{malar kiri}) + 0,3 (A \times D) (\text{malar kanan}) + 0,1 (A \times D) (\text{dagu})$$

A: *area of involvement* / keterlibatan area

D: derajat *darkness*

Sistem skor:

A: luas area melasma; rentang skor 0-6 (0= tidak tampak lesi, 1= luas lesi <10%, 2= luas lesi 10-29%, 3= luas lesi 30-49%, 4= luas lesi 50-69%, 5 luas lesi 70-89%, 6 = luas lesi 90-100%).

D: derajat pigmentasi; rentang skor 0-4 (0= tidak ada, 1= minimal, 2= ringan, 3= sedang, 4= berat)

Pada penilaian melasma dengan Janus II *facial analysis system*, subjek diminta untuk memasukkan wajah ke dalam alat Janus II *facial analysis system* sampai batas tempat meletakkan dagu di alat topangan dagu dan meletakkan seluruh wajah hingga batas telinga.

Kemudian kulit wajah pasien akan difoto dengan tiga pencahayaan yang berbeda, yaitu; cahaya normal untuk menilai warna kulit, pori, dan keriput. Foto kulit wajah pasien kemudian dianalisis oleh perangkat lunak Janus II *facial analysis system* untuk menilai warna kulit, kondisi pori, keriput. Pada pemeriksaan Janus II *facial analysis system* didapatkan gambaran pola hiperpigmentasi pada lesi melasma. Pengukuran mMASI membutuhkan waktu sekitar 5 menit dan pengukuran Janus II *facial analysis system* sekitar 15 menit. Data kemudian akan ditabulasi dan dilakukan analisis untuk melihat hubungan antara mMASI dan pengukuran Janus II *facial analysis system*.

Pengukuran Luaran Penelitian

Skor mMASI dilakukan dengan menilai pigmentasi pada masing-masing area, yaitu dahi, malar kanan, malar kiri, dan dagu. *Darkness* masing-masing area diukur sesuai dengan metode skor mMASI. Skor masing-masing regio, kemudian dijumlahkan sehingga didapatkan skor mMASI dan dapat dikategorikan menjadi melasma ringan dan melasma sedang-berat. Pada pemeriksaan Janus II *facial analysis system* didapatkan gambaran pola hiperpigmentasi pada lesi melasma, dengan didapatkan hasil warna kulit, pori, dan kerut.

Analisis Statistik

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan wawancara dan pemeriksaan fisis serta alat ukur yang telah terstandarisasi. Tabulasi dilakukan menggunakan program pengumpulan data elektronik *Microsoft Access* 2010, sedangkan analisis data menggunakan program SPSS 20. Data karakteristik sosio-demografik dan gambaran klinis melasma pada subjek penelitian akan dijabarkan dengan menggunakan metode statistik deskriptif. Data-data kategorik akan dijabarkan dengan mean/median dan menyertakan deviasi standar. Data nominal akan dijabarkan dalam bentuk proporsi dengan menyertakan interval kepercayaan 95% dan nilai p.

Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk karena jumlah sampel dibawah 50. Setelah itu, salah satu variabel yaitu mMASI distribusi datanya tidak normal ($p=0,048$), maka dilakukan analisis uji korelasi bivariat antara dua variabel menggunakan Spearman, yaitu untuk mencari asosiasi antara derajat melasma ringan dan sedang-berat dengan warna kulit, pori, dan kerut.

HASIL

Demografi dan Karakteristik Dasar Subjek

Semua subjek berusia 20-50 tahun dengan melasma yang berkunjung ke Divisi Dermatologi Kosmetik

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (N=48)

Karakteristik		n (%), N=48
Jenis Kelamin	Perempuan	48 (100%)
Usia (tahun)		44 (23-50)
Pendidikan	Pendidikan Tinggi	2 (4,2%)
	Pendidikan Menengah	39 (81,3%)
	Pendidikan Dasar	7 (14,6%)
Pekerjaan	Ibu Rumah Tangga	33 (68,8%)
	Karyawan	3 (6,3%)
	Lain-lain	12 (25%)
Paparan UV per minggu (pukul 10.00 - 16.00)	4 hari	2 (4,2%)
	5 hari	39 (81,3%)
	6 hari	1 (2,1%)
	7 hari	6 (12,5%)
Durasi paparan UV per minggu	≤10 jam	36 (75%)
	>10 jam	12 (25%)
Riwayat Kontrasepsi	Ya	42 (87,6%)
	Hormonal	33 (68,8%)
	Non-Hormonal	9 (18,8%)
Riwayat bercak kehitaman pada kehamilan	Tidak	6 (12,5%)
	Ya	3 (6,2%)
Riwayat keluhan serupa pada keluarga	Tidak	45 (93,8%)
	Ya	25 (52,1%)
	Tidak	23 (47,9%)

Keterangan:

UV : ultraviolet

N : jumlah total sampel penelitian

n : jumlah sampel penelitian per kelompok

Poliklinik Kulit dan Kelamin RSCM-FKUI pada bulan Juli-Agustus 2019 serta memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan diikutsertakan dalam penelitian. Derajat keparahan melasma diukur menggunakan mMASI. Pasien dilakukan pemeriksaan menggunakan Janus II *facial analysis system* untuk menilai warna kulit, pori, dan kerut. Rincian karakteristik subjek disajikan dalam tabel 1.

Gambaran Klinis Melasma pada Subjek Penelitian

Wajah merupakan daerah predileksi melasma. Melasma dibagi menjadi tiga jenis berdasarkan manifestasi klinis, yaitu sentrofasial, malar, dan mandibular. Semua subjek penelitian (SP) memiliki melasma tipe sentrofasial. Tipe malar merupakan manifestasi kedua terbanyak (95,8%) dan hanya 54,2% SP yang menunjukkan manifestasi klinis tipe mandibular.

Hubungan Skor mMASI dengan Warna Kulit, Pori,

Tabel 2. Korelasi Bivariat Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) dengan Warna Kulit, Pori, dan Kerut

	<i>The modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)</i>	
	Koefisien Korelasi (r)	Nilai p
Pori	0,262	0.008
Kerut	0,224	0.025
Warna kulit	0.045	0,528

dan Kerutan

Korelasi bivariat yang diperoleh dari skor *Modified Melasma Area and Severity Index* (mMASI) dikorelasikan dengan pengukuran menggunakan alat Janus II *facial analysis system* yaitu warna kulit, pori, dan kerutan, disajikan pada tabel 2.

Tabel di atas menunjukkan bahwa mMASI memiliki korelasi yang lemah terhadap pori ($r=0.377$) dan kerut ($p=0.323$) dan keduanya signifikan secara statistik ($p=0.008$ dan $p=0.025$ secara berurutan). Sedangkan, mMASI memiliki korelasi yang sangat lemah terhadap warna kulit dan tidak signifikan secara statistik ($r=0.045$, $p=0.761$).

DISKUSI

Prevalensi melasma sekitar 1,5–33,3% bergantung pada lokasi geografis dan populasi, misalnya penduduk yang tinggal di lokasi pajanan sinar ultraviolet (UV) tinggi, negara Afrika, Asia Timur (Jepang, Korea, Cina), termasuk Indonesia, dengan tipe kulit Fitzpatrick III sampai V.^(3,5) the scoring system in melasma, needs to be refined. AIMS AND OBJECTIVES: To propose a more practical scoring system, named as Melasma Severity Index (MSI Pada beberapa laporan studi sebelumnya menyatakan tipe sentrofasial (65%) merupakan manifestasi klinis tersering diikuti dengan *malar* (20%), dan *mandibular* (15%).⁵ Seluruh subjek pada studi ini memiliki gambaran klinis sesuai dengan melasma tipe sentrofasial, dengan proporsi yang lebih besar dibandingkan penelitian terdahulu. Sebagian besar subjek menunjukkan manifestasi klinis campuran dari ketiga bentuk klinis tersebut (52,1%). Melasma tipe sentrofasial sulit dipisahkan dengan tipe *malar* karena keduanya umumnya muncul bersamaan. Hal ini ditemukan pula pada penelitian ini. Melasma tipe *mandibular* sangat jarang berdiri sendiri. Penelitian di Meksiko dan India menyatakan prevalensi melasma tipe *mandibular* kurang dari 10% dari semua kasus melasma.^{6,7}

Penilaian derajat melasma berdasarkan mMASI

menghasilkan 24 subjek dengan melasma derajat ringan dan 24 subjek dengan melasma derajat sedang-berat. Pemeriksaan menggunakan mMASI dilakukan oleh dua dokter spesialis dermatologi dan venerologi. Hasil pemeriksaan mMASI diantara kedua pemeriksa dinyatakan sah jika koefisien korelasi Spearman antar hasil pemeriksaan $\geq 0,40$.^(8,9) Reliabilitas mMASI pada penelitian ini dinilai dengan uji statistik *two-way mixed interclass coefficient* dengan ICC (95%IK) sebesar 0,871 (0,781 – 0,926). Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua pemeriksa sehingga dapat disimpulkan pengukuran yang dilakukan adalah sah.

Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) adalah metode yang digunakan untuk mengukur keparahan derajat melasma dengan mempertimbangkan pigmentasi di 4 area, yaitu *forehead* (F), *right malar region* (RMR), *left malar region* (LMR), dan *chin* (C). Hal yang dinilai oleh mMASI adalah keterlibatan area, derajat *darkness*, dan homogenitas.¹⁰ Penilaian ini sangat dipengaruhi oleh luas area lesi pigmentasi. Komponen *darkness* digunakan untuk mengganti pigmentasi dan intensitas pada skor mMASI.³ Penilaian menggunakan mMASI sangat tergantung oleh pemeriksa. Oleh karena itu, dikembangkan pemeriksaan lebih objektif untuk menilai pigmentasi pada wajah, misalnya *facial imaging analysis*.

Peneliti menemukan pengukuran pada seluruh subjek penelitian menggunakan Janus II *facial analysis system* menghasilkan derajat keparahan yang lebih besar daripada menggunakan mMASI. Pemeriksaan dengan menggunakan alat optik dalam analisis dapat menilai kuantifikasi keparahan karena dapat melakukan perbandingan secara menyeluruh, bukan hanya pada daerah tertentu. Perhitungan area pigmentasi pada alat Janus II *facial analysis system* diduga sah karena mempertimbangkan seluruh area wajah secara akurat.¹¹ Modalitas pencahayaan yang berbeda memiliki kegunaan yang berbeda dalam analisis gambar wajah. Modalitas pencahayaan UV baik digunakan pada tempat gelap dan untuk menilai lesi yang berada di epidermis, berupa keratin, sebum, porfirin, dan pigmentasi. Modalitas cahaya polarisasi memiliki kemampuan penetrasi yang lebih baik ke jaringan yang lebih dalam, sehingga dapat mengevaluasi lesi, misalnya lesi vaskular di bawah epidermis. Selain itu, cahaya polarisasi sangat sensitif terhadap kromofor misalnya melanin sehingga dapat digunakan dengan baik untuk mengevaluasi lesi hiperpigmentasi. Jadi, korelasi lemah antara pengukuran menggunakan mMASI dengan hasil Janus II *facial analysis system* cahaya polarisasi disebabkan karena kemampuan cahaya polarisasi untuk mendeteksi pigmentasi di lapisan subepidermal dan sensitivitasnya yang tinggi terhadap melanin sehingga menyerupai

penilaian komponen skor *darkness* pada mMASI.^{12,13} Penelitian ini melaporkan hasil pemeriksaan Janus II *facial analysis system* dengan warna kulit, pori dan kerut.

Kekuatan penelitian ini adalah belum ada penelitian yang membandingkan hasil pemeriksaan Janus II *facial analysis system* untuk berbagai derajat melasma. Penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, tidak dinilai faktor risiko lain pencetus melasma seperti kadar hormon tiroid. Kedua, paparan UV hanya dinilai pada rentang waktu pukul 10.00–16.00 menggunakan referensi penelitian terdahulu pada populasi di luar Indonesia.

KESIMPULAN

Melasma, yang dinilai dengan skor mMASI, memiliki korelasi bermakna terhadap pori dan kerut. Walaupun hasil penelitian lemah, hal ini menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik. Perlu direkomendasikan penelitian yang membandingkan hasil pemeriksaan Janus II *facial analysis system* untuk berbagai derajat melasma dengan sampel yang lebih besar.

PENDANAAN

Studi ini didukung oleh dana penelitian dari Hibah Universitas Indonesia. Sponsor tidak memiliki peran dalam pelaksanaan penelitian.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam studi ini.

IZIN ETIK

Izin etik diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor persetujuan etik KET-590/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019, tanggal: 27 Mei 2019.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller B. An Overview of melasma. *J Pigment Disord*. 2015;2(10):1–18.
2. Kwon S-H, Na J-I, Choi J-Y, Park K-C. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 2019;28(6):704–8.
3. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing melasma severity index: a new, more practical, office-based scoring system for assessing the severity of melasma. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):39–44.
4. Janus facial analysis system [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 10]. Available from: http://www.pie.co.kr/english/product/Janus2.asp?menuTitle=product&subTitle=group1&view_nm=Janus2
5. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305–18.
6. Arreola Jauregui IE, Huerta Rivera G, Soria Orozco M, Meyer-Nava S, Paniagua Santos JE, López Zaldo JB, et al. A cross-sectional report on melasma among Hispanic patients: Evaluating the role of oral tranexamic acid versus oral tranexamic acid plus hydroquinone. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83: 1457–8.
7. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1305–10.
8. Abou-Taleb DAE, Ibrahim AK, Youssef EMK, Moubasher AEA. Reliability, validity, and sensitivity to change over-time of the modified melasma area and severity index score. *Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg*. 2017;43(2):210–7.
9. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the modified melasma area and severity index (mMASI). *JAMA Dermatol*. 2016;152: 1051–2.
10. Ahmad NS, Sabet NM, Samadi A, Ayatollahi A, Yadangi S, Abels C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:437–44.
11. Lee O, Park S, Kim J, Oh C. Development of a quantitative assessment method of pigmentary skin disease using ultraviolet optical imaging. *Ski Res Technol*. 2017 Nov;23(4):563–72.
12. Bae Y, Nelson JS, Jung B. Multimodal facial color imaging modality for objective analysis of skin lesions. *J Biomed Opt*. 2008;13(6):64007.
13. Marcum KK, Goldman ND, Sandoval LF. Comparison of photographic methods. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(2):134–9.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK LUPUS VULGARIS PADA RUMAH SAKIT PERIFER : SEBUAH LAPORAN KASUS

Felicia Emiliana Hosea, Evangelina Lumban Gaol*

*Kelompok Staf Medis Kesehatan Kulit dan Kelamin
Rumah Sakit Elim Rantepao, Toraja Utara*

ABSTRAK

Indonesia termasuk dalam lima negara dengan insiden kasus tuberkulosis (TB) tertinggi di dunia. Sebesar 1–2% dari kasus TB merupakan TB kutis. Lupus vulgaris (LV) merupakan salah satu bentuk infeksi TB kutis pausibasilier yang bersifat kronis dan progresif. Gambaran klinis LV dapat menyerupai berbagai kelainan kulit lainnya, seperti lupus eritematosus diskoid dan sarkoidosis. Laporan kasus ini bertujuan melaporkan satu kasus lupus vulgaris yang berfokus pada penegakan diagnosis di rumah sakit perifer. Seorang perempuan, 59 tahun, mengalami keluhan bercak kemerahan yang tidak nyeri pada wajah sejak 6 bulan sebelum datang ke rumah sakit. Pasien memiliki riwayat TB paru dan telah menyelesaikan pengobatan tiga bulan sebelum munculnya bercak. Pada pemeriksaan, ditemukan lesi plak atrofik eritematosa berbatas tegas yang dikelilingi nodulus eritema multipel. Pemeriksaan histopatologis mendukung diagnosis LV. Terapi dengan obat anti tuberkulosis (OAT) menghasilkan perbaikan pada lesi. Mengingat LV memiliki kemiripan dengan berbagai entitas penyakit lainnya, diagnosis dini yang cermat pada pasien diperlukan agar pengobatan yang adekuat dapat segera terlaksana. Pemeriksaan histopatologis merupakan pemeriksaan yang relatif mudah dilakukan pada area perifer, dan sangat berperan dalam diagnosis TB kutis.

Kata kunci : lupus vulgaris, plak atrofik, tuberkulosis kutis

DIAGNOSTIC APPROACH OF LUPUS VULGARIS IN A RURAL HOSPITAL : A CASE REPORT

ABSTRACT

Indonesia is one of the five countries which have the highest incidence of tuberculosis (TB) cases in the world. 1-2% of TB cases are cutaneous TB. Lupus vulgaris (LV) is one of paucibacillary form of cutaneous TB infection that is chronic and progressive. The clinical picture of LV can resemble various other skin disorders, such as discoid lupus erythematosus and sarcoidosis. This case report aims to report a case of Lupus Vulgaris that focuses on enforcement of diagnosis in rural hospital. A woman, 59 years old, experienced a painless red spot on her face in the last 6 months before coming to the hospital. The patient had a history of pulmonary TB and had completed the treatment 3 months before the appearance of the spots. On examination, a well-defined erythematous atrophic plaque lesion was found surrounded by multiple erythematous nodules. Furthermore, histopathological examination supported the diagnosis of LV. Treatment with anti-tuberculosis drugs (OAT) shows lesion improvement. Given that LV has similarities with various other disease entities, an early thorough diagnosis in patients is necessary. Therefore, adequate treatment can be immediately implemented. Histopathology is a feasible examination in the rural hospital, as well as plays an important role in the diagnosis of cutaneous TB.

Key word: lupus vulgaris, atrophic plaque, cutaneous tuberculosis

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 54 Rantepao, Toraja Utara,
Telp. +6287841747878,
Email: felicia.e.hosea@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit kronik progresif dengan insidensi yang cukup tinggi, yaitu 120 kasus per 100.000 penduduk. Indonesia termasuk dalam lima negara dengan insiden kasus TB terbanyak selain India, Cina, Filipina, dan Pakistan. Jumlah kasus baru TB di Indonesia pada tahun 2017 mencapai 420.994 kasus.¹ Sebesar 1-2% dari kasus TB bermanifestasi pada organ kulit, yang disebut sebagai TB kutis.²

Secara umum, terdapat dua jenis klasifikasi untuk TB kutis, yaitu berdasarkan jalur penularan (eksogen dan endogen) dan berdasarkan jumlah bakteri pada lesi (multibasilar dan pausibasilar). Lupus vulgaris (LV) merupakan salah satu bentuk tersering TB kutis dengan angka kejadian sebesar 10-15%.^{3,4} Infeksi LV terutama terjadi secara endogen, yaitu melalui penjaralan hematogen dan limfogen. Lesi pada LV umumnya soliter dengan gambaran berupa makula, papul, atau nodul berwarna merah kecoklatan dengan konsistensi lunak. Pada pemeriksaan diaskopi, dapat ditemukan gambaran *apple-jelly*.^{4,5} Lesi kemudian berkembang menjadi plak kecoklatan dan dapat terjadi erosi, ulserasi, jaringan parut, serta dapat berkembang menjadi karsinoma.^{5,6}

Penyakit LV merupakan salah satu bentuk TB pausibasiler, yaitu jumlah bakteri yang sangat sedikit pada lesi kulit. Pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan adalah tes Mantoux, pemeriksaan histopatologi, kultur, dan *polymerase chain reaction* (PCR).⁷ Laporan kasus ini bertujuan melaporkan pendekatan pemeriksaan diagnostik pada kecurigaan lupus vulgaris di rumah sakit perifer, yaitu rumah sakit dengan fasilitas terbatas dan jauh dari pusat rujukan.

KASUS

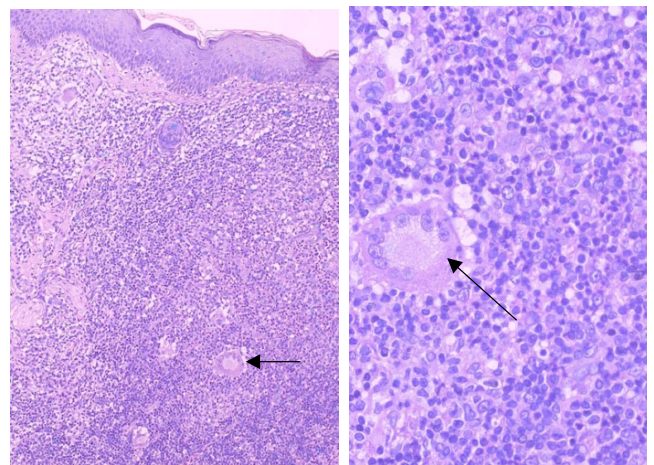
Pasien perempuan, 59 tahun, datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Elim Rantepao (rumah sakit tipe C di kabupaten Toraja Utara, Sulawesi Selatan, berjarak 306 km dari rumah sakit tipe A terdekat) dengan keluhan bercak kemerahan yang tidak nyeri pada wajah kiri sejak 6 bulan sebelum datang ke rumah sakit. Pada bercak tersebut sempat muncul luka yang kemudian membaik dengan sendirinya. Keluhan batuk, demam, penurunan berat badan, dan benjolan pada tubuh disangkal. Riwayat trauma sebelum lesi tidak ada. Pasien memiliki riwayat TB paru dan telah menyelesaikan pengobatan tiga bulan sebelum munculnya bercak. Pada pemeriksaan dermatologis, ditemukan lesi plak atrofik eritematosa berbatas tegas pada regio infraorbitalis sinistra yang dikelilingi nodulus eritema multipel (gambar 1). Tidak ditemukan pembesaran pada kelenjar getah bening regional.

Pada pasien kemudian dilakukan biopsi insisi dan jaringan yang telah dilarutkan dalam formalin dikirimkan ke laboratorium patologi anatomi terdekat. Pada pemeriksaan histopatologi, didapatkan infiltrasi sel-sel radang limfosit yang cukup padat dan histiosit epiteloid yang membentuk struktur granuloma. Tampak pula beberapa sel datia langhans dan sedikit area nekrosis (gambar 2), dengan kesimpulan radang kronik granulomatosa yang mendukung diagnosis lupus vulgaris. Tidak dilakukan pemeriksaan kultur atau PCR karena keterbatasan fasilitas. Tes Mantoux tidak dilakukan karena pasien memiliki riwayat diagnosis TB paru dan pengobatan OAT lengkap yang dapat menyebabkan positif palsu.

Pasien dikonsulkan ke departemen paru untuk evaluasi kemungkinan kekambuhan TB paru dan tidak ditemukan TB paru aktif pada pasien. Pasien kemudian diberikan terapi oral Isoniazid, Rifampicin, Pirazinamid, dan Ethambutol. Selain itu diberikan terapi topikal petroleum jelly. Pasca terapi selama dua bulan, telah terjadi perbaikan lesi. Pada pemeriksaan dermatologis, ditemukan lesi plak atrofik berbatas tegas pada regio infraorbitalis sinistra (Gambar 3).



Gambar 1. Lesi awal pada wajah



Gambar 2. Pemeriksaan histopatologi, tampak granuloma epiteloid dan datia langhans (tanda panah)

DISKUSI

Tuberkulosis kutis merupakan infeksi pada kulit yang umumnya disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Sumber penularan infeksi dari TB kutis dapat melalui penularan langsung dari organ dibawah kulit, inokulasi langsung pada kulit sekitar orifisium, inokulasi langsung saat terdapat kerusakan kulit disertai resistensi lokal yang menurun, penularan hematogen, dan penularan limfatik.⁷ Pada LV, sumber penularan terutama terjadi secara endogen, yaitu melalui penularan hematogen dan limfogen.²

Berdasarkan pemeriksaan klinis, pasien ini dipikirkan memiliki diagnosis TB kutis. Namun, hal ini diragukan karena pasien baru saja menyelesaikan pengobatan TB paru. Setelah dilakukan pemeriksaan histopatologis, didapatkan gambaran yang sesuai dengan TB kutis sehingga diagnosis TB kutis dapat ditegakkan. Evaluasi oleh departemen paru menyatakan bahwa tidak terdapat kekambuhan TB paru sehingga sumber infeksi LV pasien diduga bersifat eksogen (inokulasi langsung). Lupus vulgaris akibat eksogen, yaitu inokulasi primer, telah beberapa kali dilaporkan sebelumnya walaupun cukup jarang terjadi.⁵ Pasien kemudian disarankan untuk mengidentifikasi dan memeriksakan kontak erat yang memiliki keluhan batuk.

Lupus vulgaris sulit didiagnosis karena memiliki gambaran klinis yang beragam sehingga menyerupai penyakit lainnya seperti lupus eritematosus diskoid dan sarkoidosis. Sulitnya diagnosis LV terlihat pada studi retrospektif multisenter yang dilakukan Zhang J, dkk., yaitu didapatkan rerata durasi onset awal penyakit sampai terdiagnosis adalah 9,6 tahun. Komplikasi menjadi karsinoma terjadi pada 8% kasus sehingga identifikasi kelainan ini menjadi sangat penting.⁵

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat membantu diagnosis TB kutis, diantaranya pemeriksaan langsung basil tahan asam (BTA), pemeriksaan Mantoux, histopatologi, kultur, dan PCR. (sambungkan dengan

paragraph di atas jadi 1 paragraf) Pemeriksaan penunjang dengan pewarnaan BTA memberikan hasil yang lebih cepat dibandingkan kultur. Pewarnaan yang paling sering digunakan adalah pewarnaan Ziehl-Neelsen. Mahdani W dkk melaporkan hasil pewarnaan dengan Ziehl-Neelsen memiliki sensitivitas sebesar 81% dengan spesifisitas sebesar 90%.⁸ Namun, pemeriksaan pewarnaan BTA lebih sesuai untuk lesi yang eksudatif seperti pada skrofuloderma dan tuberkulosis orifisialis.²

Pemeriksaan Mantoux atau tes tuberkulin dengan indurasi ≥ 10 mm memiliki sensitivitas antara 33% dan 96% dan spesifisitas 62,50%. Pada populasi yang tidak divaksinasi, sensitivitas Mantoux jauh lebih tinggi dengan rata-rata 97%.² Tes tuberkulin umumnya positif pada lupus vulgaris, tuberkulosis verukosa, dan skrofuloderma sedangkan negatif pada awal infeksi tuberkulosis primer (tuberculous chancre), tuberkulosis miliar dan tuberkulosis orifisialis.⁹ Namun hasil negatif palsu dapat terjadi pada anak usia dibawah dua bulan, ibu hamil, diabetes, gagal ginjal, dan pasien dengan gangguan imunitas, sedangkan hasil positif palsu dapat terjadi pada anak yang baru saja mendapat vaksinasi dan adanya infeksi *mycobacterium atypical*.²

Peran pemeriksaan kultur dan histopatologi pada tuberkulosis kutis diteliti oleh Afsar I dan Afsar FS pada tahun 2016. Dari 26 spesimen kulit penderita tuberkulosis kutis, sebelasdi antaranya positif menunjang diagnosis tuberkulosis kutis melalui kultur dan pemeriksaan histopatologi. Dari 11 sampel tersebut 90,90% positif untuk pemeriksaan histopatologi dan 45,45% positif untuk pemeriksaan kultur bakteri.¹⁰ Penelitian Agarwal P terhadap 90 pasien dengan kecurigaan TB kutis juga menunjukkan keunggulan sensitivitas pemeriksaan histopatologi dibandingkan PCR dan kultur, yaitu sebesar 91,8%.¹¹

Agarwal P mengajukan algoritma diagnosis TB kutis dimana pemeriksaan histopatologi digunakan sebagai pemeriksaan pertama yang dilakukan pada pasien dengan kecurigaan TB kutis. Pemeriksaan PCR dan kultur cukup dilakukan jika histopatologi memberikan hasil inkonklusif. Selanjutnya, jika pemeriksaan PCR dan kultur masih memberikan hasil inkonklusif atau fasilitas tidak tersedia maka pemberian antituberkulosis dapat langsung diberikan jika ditemukan gejala sistemik TB, indurasi tes Mantoux ≥ 10 mm atau ≥ 5 mm pada pasien dengan imunodefisiensi, atau terdapat gambaran TB pada pemeriksaan Rontgen paru. Evaluasi ulang dilakukan setelah lima minggu terapi. Jika tidak terdapat perbaikan maka perlu dicari penyebab lain selain TB kutis.^{2,11} Dengan demikian, pemeriksaan histopatologi sebaiknya segera dilakukan pada pasien dengan kecurigaan TB kutis, terutama tipe pausibasilar.

Pada kasus ini, pemeriksaan penunjang kultur,



Gambar 3. Perbaikan lesi pasca 2 bulan terapi

histopatologi, atau PCR tidak tersedia di rumah sakit penderita. Tes Mantoux tidak dilakukan karena pasien memiliki riwayat diagnosis TB paru dan pengobatan OAT lengkap yang dapat menyebabkan positif palsu. Pemeriksaan BTA dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen tidak memungkinkan karena lesi yang kering. Rumah sakit penderita merupakan rumah sakit tipe C di kabupaten Toraja Utara, Sulawesi Selatan, yang berjarak 306 km dari rumah sakit tipe A terdekat. Jauhnya jarak seringkali menjadi faktor yang menyulitkan pasien untuk bersedia dirujuk. Pada kondisi demikian, pemeriksaan histopatologi dapat menjadi solusi dalam penegakkan diagnosis tuberkulosis kutis. Walau tidak setiap rumah sakit, terutama rumah sakit perifer, memiliki fasilitas laboratorium patologi anatomi, pengiriman jaringan dalam formalin dari jarak jauh dapat dilakukan. Akurasi diagnostik pemeriksaan histopatologi yang baik untuk

tuberkulosis kutis membantu diagnosis entitas penyakit ini secara dini.

KESIMPULAN

Lupus Vulgaris yang tidak diobati dapat mengalami komplikasi diantaranya keganasan, meskipun LV memberikan respons yang baik terhadap OAT. Mengingat LV memiliki kemiripan dengan berbagai entitas penyakit lainnya, diagnosis dini yang cermat pada pasien diperlukan agar pengobatan yang adekuat dapat segera terlaksana. Pemeriksaan histopatologi dapat menjadi pilihan pemeriksaan diagnosis karena memiliki sensitivitas yang baik dalam diagnosis TB kulit dan mampu dilaksanakan di rumah sakit dengan fasilitas terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Tuberkulosis. Dalam: Pusat Data dan Informasi Tuberkulosis. 2018;2(1):3-4.
2. Santos JB, Ferraz CE, Silva PG, Figueiredo AR, Oliveira MH, Medeiros VLS. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - Part II. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):545-55.
3. Zhang J, Fan YK, Wang P, Chen QQ, Wang G, Xu AE, dkk. Cutaneous tuberculosis in china – a multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):632-8.
4. Sethi A. Tuberculosis and Infections with Atypical Mycobacteria. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019. h. 2858-75.
5. Hill MK, Sanders C V. Cutaneous tuberculosis. *Microbiol Spectrum*. 2017;5(1):59-75.
6. Yates VM, Walker SL. Mycobacterial infection. Dalam: Griffith C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, penyunting. *Rook's textbook of dermatology*. Edisi ke-9. New Delhi: Wiley Blackwell; 2016. h. 27-8.
7. Djuanda A. Tuberkulosis Kutis. Dalam: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatni W, penyunting. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2019. h. 78-86.
8. Mahdani W, Mertaniasih NM, Kawilarang AP, Soemarno T. Ziehl neelsen stain sensitivity in determining the etiologic diagnosis of patient's tissue biopsy specimens with granulomatous inflammation. *Indian J Med Microbiol*. 2012;1(1):96.
9. Silva MR, Castro MCR. Cutaneous Tuberculosis. Dalam: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-4. China: Elsevier Companies; 2018. h. 1303.
10. Afsar I, Afsar F. Evaluation of laboratory diagnosis for cutaneous tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;5(3):274-8.
11. Agarwal P, Singh EN, Agarwal US, Meena R, Purohit S, Kumar S. The role of dna polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *IntJ Dermatology*. 2017;56(11):1119-24.
12. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan Y, Siswati A, Triwahyudi D, dkk. *Panduan Praktik Klinis bagi Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Indonesia*. Jakarta: PERDOSKI; 2017. h. 141-6.
13. Nascimento LVD, Saad CFA. Mycobacteria. Dalam: Tying S, Lupi O, Hengge U, penyunting. *Tropical Dermatology*. Edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2016. h. 252-6.

PIODERMA GANGRENOSUM MULTIPLE DAN BERULANG

Alida Widiawaty^{1*}, Farah Asyuri Yasmin¹, Ilhami Romus²

¹SMF Kulit dan Kelamin RSUD Petala Bumi, Pekanbaru

²SMF Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Pekanbaru
Fakultas Kedokteran Universitas Riau

ABSTRAK

Pyoderma gangrenosum termasuk dalam penyakit inflamasi kulit noninfeksi yang jarang ditemukan. Sampai saat ini belum ada kriteria diagnosis spesifik maupun pedoman tata laksana khusus untuk pyoderma gangrenosum. Seorang laki-laki 73 tahun, dikonsultasikan dari Departemen Bedah dengan luka borok di tungkai bawah kiri dan lengan kanan atas yang sangat nyeri dan meluas dengan cepat. Diagnosis awal adalah ulkus bakterial sehingga dilakukan debridement dan diberi antibiotik. Setelah debridement, ulkus bertambah luas dan semakin nyeri. Pemeriksaan histopatologi ditemukan sebaran sel radang padat yang terdiri atas leukosit polimorfonuklear (dominan), limfosit, dan sel plasma sampai ke jaringan subkutis, sesuai dengan gambaran pyoderma gangrenosum. Pasien mendapat terapi metilprednisolon 1 x 31.25 mg intravena dan krim mometason furoat 0.1%. Perbaikan klinis mulai tampak 2 minggu pascaterapi. Dua tahun kemudian, muncul lesi serupa di tungkai kanan yang diawali trauma dan memberi respons baik dengan kortikosteroid. Diagnosis pyoderma gangrenosum perlu dipertimbangkan bila menemukan lesi nekrotik dengan progresivitas cepat, sangat nyeri, dan tidak merespons dengan antibiotik. Pemeriksaan histopatologi dapat digunakan untuk menyingkirkan penyebab ulkus yang lainnya. Prinsip tata laksana adalah menekan proses inflamasi. Keterlambatan dalam diagnosis, pemilihan terapi yang tidak tepat, serta kekambuhan lesi merupakan tantangan pada kasus pyoderma gangrenosum.

Kata kunci : kekambuhan, multipel pyoderma gangrenosum, ulkus

MULTIPLE AND RECURRENT PYODERMA GANGRENOSUM

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a rare, non-infectious inflammatory skin disease. Diagnosis and treatment are challenging since there are no specific diagnostic criteria or gold-standard therapy. A 73 years old man was consulted by the surgery department with a painful and rapidly progressive necrotic ulcer on his left lower limb and right arm. The initial diagnosis was a bacterial ulcer. He underwent debridement and received antibiotics. In a few days, his wound had worsened with enhanced size and was extremely painful. Histological examination showed a dense dermal infiltrate of neutrophil (predominant), lymphocyte, and plasma cell, conformable to pyoderma gangrenosum. Injection of methylprednisolone 31.25 mg/ day and mometasone furoate cream 0.1% was given. Clinical improvement was noted two weeks after therapy. Two years later, he developed a typical necrotic ulcer on the right limb. Pyoderma gangrenosum must be considered in patients with painful and rapidly progressive ulcers that do not respond to broad-spectrum antibiotics. The histological findings can rule out the other causes of cutaneous ulcers. Suppression of the inflammatory process is the primary goal of therapy. The delay in identification, inappropriate treatment, and disease recurrence remains an issue.

Key word: pyoderma gangrenosum, cutaneous ulcer, recurrence, multiple

Korespondensi:

Jl. Dr. Sutomo no 65, Pekanbaru, Riau
Telp : 0761 – 23024
E-mail: farahay92@gmail.com

PENDAHULUAN

Pioderma gangrenosum adalah penyakit inflamasi noninfeksi pada kulit yang termasuk dalam spektrum dermatosis neutrofilik.¹ Insiden pioderma gangrenosum sebanyak 3-10 pasien per satu juta jiwa/ tahun.² Kasus pada wanita sedikit lebih sering dibanding pada pria dengan puncak insiden pada usia 20-50 tahun. Sebagian besar kasus pioderma gangrenosum berkaitan dengan penyakit sistemik seperti inflammatory bowel disease, rematoid arthritis, kelainan hematologi, keganasan, dan lain-lain.^{1,3}

Terdapat beberapa sub tipe pioderma gangrenosum, antara lain: (1) tipe ulseratif (klasik), (2) tipe pustular, (3) tipe bulosa, dan (4) tipe vegetatif. Tipe ulseratif merupakan tipe yang paling sering ditemui.^{3,4} Gambaran klinisnya berupa lesi kemerahan yang sangat nyeri dan dalam waktu singkat menjadi ulkus nekrotik. Bagian tepi ulkus tampak merah keunguan. Umumnya lesi muncul setelah fenomena pathergy, yaitu riwayat trauma minor yang memicu perluasan lesi. Tungkai bawah merupakan predileksi tersering pada tipe ini, walaupun juga dapat menyerang bagian tubuh lain.^{1,4} Kombinasi antara disfungsi netrofil, mediator inflamasi, serta mutasi genetik spesifik diduga mendasari terjadinya serangkaian proses kompleks pada penyakit ini.^{1,3}

Sampai saat ini belum ada kriteria laboratorium maupun histopatologi yang definitif untuk menegaskan diagnosis pioderma gangrenosum. Hal ini seringkali menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis dengan ulkus karena penyebab lainnya. Selain itu, tata laksana pioderma gangrenosum juga masih menjadi tantangan karena belum ada terapi baku emas ataupun pedoman tata laksana pioderma gangrenosum.³

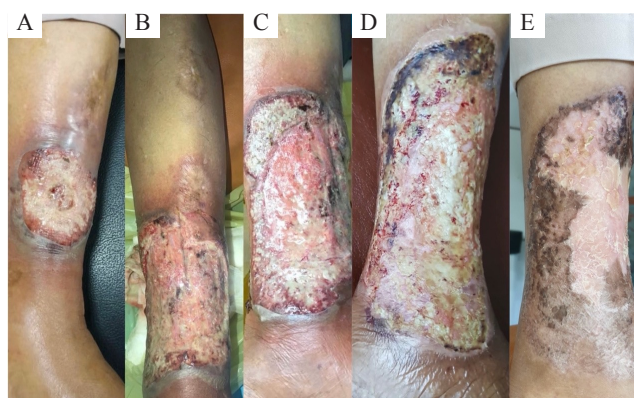
Laporan kasus ini bertujuan untuk meningkatkan kewaspadaan klinis dalam penegakan diagnosis dan memaparkan keberhasilan tata laksana pada pasien pioderma gangrenosum yang awalnya diduga sebagai ulkus bakterial.

KASUS

Laki-laki berusia 73 tahun datang ke IGD RS Petala Bumi dengan keluhan utama luka borok di tungkai kiri bawah yang nyeri dan semakin meluas sejak dilakukan operasi dua hari sebelum masuk rumah sakit. Luka tersebut muncul sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Awalnya luka hanya seukuran koin dan didahului trauma. Luka terasa nyeri namun tidak ada riwayat demam. Luka tidak diobati hingga ukurannya semakin besar dan bertambah nyeri. Luka serupa juga terdapat di lengan kanan atas. Dua hari sebelum masuk rumah sakit, pasien menjalani debridement di salah satu rumah sakit di Pekanbaru, namun luka borok semakin meluas. Pasien

Tabel 1. Usulan Kriteria Diagnosis Pioderma Gangrenosum oleh Su dkk.

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
1. Ulkus nekrotik yang berkembang cepat, disertai nyeri dengan tepi ireguler dan keunguan.	1. Riwayat <i>pathergy</i> / ditemukan skar kribiformis
2. Penyebab ulkus lainnya sudah disingkirkan	2. Penyakit sistemik yang berkaitan
	3. Temuan histopatologis yang sesuai
	4. Merespons cepat dengan pemberian kortikosteroid



Gambar 1. Progresivitas ulkus kruris sinistra selama perawatan. (a) saat awal pasien masuk RS, (b) hari ke-4 setelah debridement, (c) hari ke-7 setelah debridement, (d) setelah dua minggu terapi kortikosteroid, (e) setelah enam bulan terapi kortikosteroid.



Gambar 2. Progresivitas ulkus antebrachii dekstra selama perawatan. (a) Saat awal pasien masuk RS, (b) hari ke-10 pascaterapi kortikosteroid

memiliki riwayat hipertensi yang tidak terkontrol. Pasien menyangkal riwayat gangguan pada sistem pencernaan maupun nyeri sendi. Riwayat keganasan dan penyakit kronis lainnya tidak ada.

Hasil pemeriksaan fisik saat pasien masuk IGD menunjukkan pasien tampak sakit berat, tekanan darah 158/74 mmHg, suhu 38,7 °C, berat badan 60 kg. Pada regio kruris sinistra dan antebrachii dekstra terdapat ulkus dengan ukuran 10 x 7 x 0,2 cm dan 6x4x0,2 cm, dasar jaringan granulasi, tepi ireguler, batas tegas, terdapat pus, kulit sekitar ulkus merah keunguan. Foto lesi dapat dilihat pada gambar 1a dan 2a. Status generalis dalam batas normal. Hasil pemeriksaan laboratorium saat pasien masuk IGD: hemoglobin 11,4 g/dl, leukosit 16.180/mm, trombosit 358.000/mm, hematokrit 34,1%, gula darah sewaktu 114 mg/dl. Berdasarkan data tersebut, dokter spesialis bedah menegakkan diagnosis ulkus bakterial kruris sinistra.

Pasien direncanakan menjalani debridement di kruris sinistra untuk yang kedua kali, sekaligus dilakukan pemeriksaan kultur dan biopsi. Intraoperasi didapatkan pus yang tidak berbau pada ulkus. Pascaoperasi pasien mendapat terapi ampisilin sulbaktam 4x1,5 gr intravena, metronidazol 3x500 mg intravena, dan ketorolak 3x30 mg intravena. Luka ditutup dengan modern dressing (hydrogel). Empat hari setelah debridement, ulkus bertambah luas dan bagian distalnya mengalami edema. Pasien kesulitan berjalan karena luka terasa sangat nyeri, namun tidak ada demam. Pasien mendapat terapi tambahan: meropenem 3x1 gr intravena. Pada hari ke-7 setelah debridement, ulkus semakin meluas (ukuran 30x10x0,5 cm), dasar jaringan granulasi, tepi

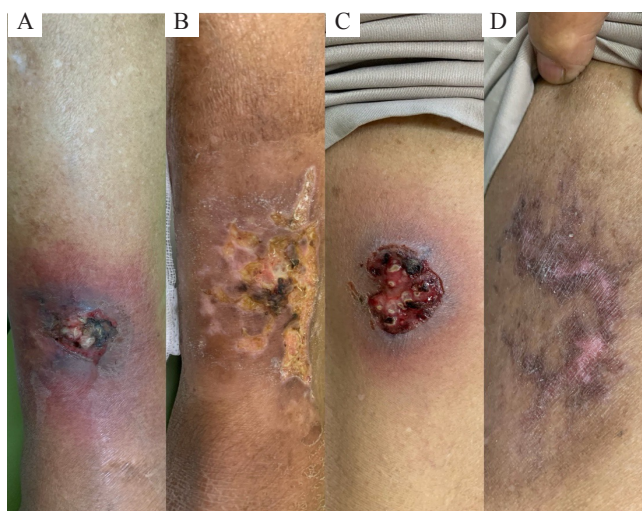
meninggi dan menebal. Hasil biopsi menunjukkan terdapat sebaran sel radang padat yang terdiri atas leukosit polimorfonuklear (dominan), limfosit, dan sel plasma sampai ke jaringan subkutis, sesuai dengan gambaran pioderma gangrenosum. Pasien kemudian dikonsultasikan ke bagian kulit dan kelamin. Luka dikompres dengan larutan NaCl 0,9% dan pasien mendapat terapi metilprednisolon 1x31,25 mg intravena serta krim mometason furoat 0,1%. Pada hari ke-10 setelah debridement, hasil kultur menunjukkan tidak terdapat pertumbuhan bakteri. Perbaikan klinis mulai tampak sejak dua minggu dan penyembuhan terjadi dalam enam bulan setelah terapi, kemudian dosis metilprednisolon diturunkan secara bertahap. Progresivitas ulkus dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.

Dua tahun setelah lesi pertama, muncul lesi serupa di regio kruris dan femur dekstra yang diawali oleh trauma. Ulkus berukuran 3x2x0,2 cm dan 4x3x0,1 cm, dasar jaringan nekrotik, tepi ireguler, batas tegas, kulit sekitar ulkus merah keunguan (sesuai gambar 3a dan 3c). Tidak dilakukan biopsi pada kedua lesi ini. Diagnosis awal adalah ektima dan selulitis, pasien diberi terapi antibiotik (koamoksiklav 3x625 mg per oral) selama tujuh hari, namun lesi semakin luas. Antibiotik dihentikan dan pasien mendapat metilprednisolon 3x8 mg per oral. Tampak perbaikan klinis dalam tiga bulan pascaterapi. Progresivitas ulkus di kruris dan femur dekstra dapat dilihat pada gambar 3.

DISKUSI

Pioderma gangrenosum merupakan kelainan kulit yang jarang, berupa ulkus steril yang nyeri dan meluas dengan cepat, termasuk dalam spektrum dermatosis neutrofilik.⁵ Terminologi “pioderma” digunakan karena awalnya kelainan ini diduga akibat penyebaran dari fokus infeksi yang jauh dari lesi.^{2,5} Namun saat ini pioderma gangrenosum lebih dikaitkan dengan respons inflamasi yang patologis karena gambaran histopatologis menunjukkan infiltrasi neutrofil yang dominan tanpa adanya bukti infeksi.⁶

Patofisiologi yang mendasari terjadinya pioderma gangrenosum belum diketahui secara pasti. Beberapa mekanisme yang diduga terlibat pada penyakit ini antara lain: disfungsi netrofil, peningkatan mediator inflamasi, dan mutasi genetik spesifik. Beberapa studi melaporkan aktivitas sel T yang abnormal pada lesi. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan mediator inflamasi dan neutrophil chemotactic factors, berujung pada proses inflamasi yang patologis.^{3,4} Disamping itu, tampak peningkatan ekspresi matrix metalloproteinase (MMP), khususnya MMP 9 dan 10 yang menyebabkan proses penyembuhan menjadi lebih lambat. Pada sindrom PAPA



Gambar 3. Kekambuhan pioderma gangrenosum di regio kruris dan femur dekstra. (a) Ulkus di kruris dekstra, (b) Ulkus di kruris dekstra tiga bulan pascaterapi kortikosteroid, (c) Ulkus di femur dekstra, (d) Ulkus di femur dekstra tiga bulan pascaterapi kortikosteroid.

(pioderma gangrenosum dengan artritis piogenik dan akne) dan PASH (pioderma gangrenosum dengan akne kistik dan hidradenitis suppurativa), ditemukan mutasi gen PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1) di kromosom 15 sehingga aktivitas inflamasi tidak dihambat.^{1,4} Selain gen tersebut, beberapa studi terbaru melaporkan mutasi JAK2 pada pasien dengan pioderma gangrenosum.^{3,4}

Pioderma gangrenosum sering menjadi diagnosis eksklusif karena sampai saat ini belum ada kriteria diagnosis yang dapat digunakan secara pasti.² Kegagalan menegakkan diagnosis pioderma gangrenosum secara dini banyak dilaporkan, mengingat lesinya menyerupai ulkus karena penyebab lain seperti infeksi (tersering), vaskulitis, Behcet's disease, Sweet's syndrome, ulkus akibat kelainan vaskular (ulkus arteriosum, venosum), dll.^{1,3,4} Pada beberapa laporan kasus, diagnosis pioderma gangrenosum ditegakkan setelah beberapa kali tindakan debridement⁷, sama halnya seperti pada kasus ini. Gambaran histopatologi penyakit ini tidak spesifik, namun dapat digunakan untuk menyingkirkan penyebab ulkus lainnya. Infiltrasi neutrofil di dermis yang steril bisa menjadi petunjuk, walaupun biasanya hal ini hanya tampak pada lesi awal.³

Pada tahun 2004, Su dkk. mengusulkan suatu kriteria diagnostik untuk pioderma gangrenosum seperti yang tercantum pada tabel 1.³ Diagnosis ditegakkan apabila terdapat 2 kriteria mayor dan minimal 2 kriteria minor. Kasus ini memenuhi kriteria tersebut karena terdapat ulkus nekrotik progresif yang nyeri, tepi ireguler dan keunguan, penyebab ulkus lain telah disingkirkan, ulkus muncul setelah trauma dan memberi respons baik dengan terapi kortikosteroid.

Pada awalnya, lesi dianggap sebagai ulkus bakterial. Pasien sudah mendapat terapi antibiotik yang adekuat (ampisilin sulbaktam 4x1,5 gr intravena, metronidazol 3x500 mg intravena, meropenem 3x1 gr intravena) dan telah menjalani debridement sebanyak dua kali, namun lesi semakin meluas dan bertambah nyeri. Diagnosis pioderma gangrenosum diperkuat oleh hasil kultur yang membuktikan tidak terdapat pertumbuhan bakteri sehingga kemungkinan ulkus bakterial dapat disingkirkan. Hasil biopsi menunjukkan gambaran seban sel radang padat yang terdiri atas leukosit polimorfonuklear (dominan), limfosit, dan sel plasma sampai ke jaringan subkutis, sesuai dengan pioderma gangrenosum. Gambaran klinis lesi pada pasien ini lebih sesuai dengan tipe ulseratif (tipe klasik) karena predileksinya pada tungkai bawah, memiliki progresivitas yang sangat cepat dengan tepi berwarna keunguan.

Sekitar dua per tiga kasus pioderma gangrenosum berhubungan dengan penyakit sistemik tertentu. Inflammatory bowel disease, rematoid artritis, dan

kelainan hematologi merupakan tiga penyakit yang sering ditemukan pada pasien pioderma gangrenosum.^{3,8} Berdasarkan anamnesis pada kasus ini, tidak ditemukan gejala yang mengarah ke penyakit-sakit sistemik tersebut. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menggalikan kemungkinan penyakit sistemik yang berhubungan.

Tidak hanya diagnosis, tata laksana pioderma gangrenosum juga masih menjadi tantangan karena sampai sekarang belum ada terapi baku emas ataupun pedoman tata laksana pioderma gangrenosum. Prinsip tata laksana kasus ini adalah menekan proses inflamasi agar progresivitas ulkus dapat dihambat.³ Sebuah telaah kritis oleh Shavit E, dkk menunjukkan bahwa kortikosteroid sistemik sering dijadikan terapi lini pertama, terutama pada kasus berat yang sangat progresif. Terapi ini dapat diberikan per oral (0.5 – 1 mg/ KgBB/ hari) atau secara intravena.^{1,3} Siklosporin banyak dilaporkan sebagai terapi lini kedua pada pioderma gangrenosum. Selain menjadi terapi tunggal, siklosporin (2,5 – 5 mg/KgBB/ hari) juga pernah dilaporkan menjadi terapi kombinasi bersama kortikosteroid, digunakan pada kasus yang resisten dengan terapi kortikosteroid tunggal.³

Tingginya TNF- α akibat infiltrasi neutrofil pada pasien pioderma gangrenosum menjadi dasar hipotesis bahwa obat biologis seperti antagonis TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab) dapat menjadi pilihan terapi di masa depan. Begitu pula dengan antagonis IL 1 β (canakinumab), anti IL-6 (tocilizumab) dan anti-IL 17 (secunikumab, ixekizumab). Studi lanjutan diperlukan untuk memperkuat hipotesis tersebut.³

Terapi topikal dapat menjadi lini pertama pada pioderma gangrenosum tipe superfisial atau pada lesi yang kecil. Terapi topikal yang pernah dilaporkan adalah kortikosteroid potensi tinggi dan takrolimus.^{4,6} Selain itu, terapi suportif seperti manajemen nyeri dan perawatan luka juga merupakan aspek yang penting dalam tata laksana pioderma gangrenosum.^{3,9}

Pada kasus khusus (perlengketan jaringan, abses yang harus diinsisi, atau infeksi tulang) maka debridement konservatif dapat dipertimbangkan, namun harus dikerjakan dengan sangat hati-hati mengingat tindakan surgical merupakan salah satu pemicu perluasan ulkus akibat fenomena pathergy.³

Suatu studi melaporkan sebanyak 50% kasus pioderma gangrenosum yang mendapat imunosupresan akan sembuh dalam enam bulan^{1,9,10}, namun kekambuhan dapat terjadi pada 30-60% kasus.¹⁰ Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa rekurensi sering dikaitkan dengan eksaserbasi penyakit sistemik yang berhubungan dengan pioderma gangrenosum. Galimberti dkk melaporkan studi kasus pioderma gangrenosum yang kambuh akibat eksaserbasi kolitis ulseratif.¹¹

Pada kasus ini, perbaikan klinis mulai tampak dua minggu setelah mendapat terapi metilprednisolon 1x31,25 mg intravena dan penyembuhan terjadi dalam enam bulan setelah terapi. Dua tahun kemudian muncul lesi serupa di lokasi yang berbeda dengan lesi pertama dan memberi respons baik dengan terapi kortikosteroid. Lesi juga didahului oleh trauma. Fenomena pathergy dapat memicu lesi baru melalui aktivasi berbagai sitokin dan kemotaksis netrofil.¹² Salah satu bentuk fenomena pathergy yang pernah dilaporkan sebagai pemicu rekurensi adalah tindakan surgikal. Xia dkk menilai risiko terjadinya pyoderma gangrenosum pascaproedur surgikal pada pasien dengan riwayat pyoderma gangrenosum. Studi tersebut menemukan bahwa rekurensi terjadi pada 15% pasien.¹³ Studi serupa oleh Carter dkk melaporkan bahwa rekurensi terjadi pada 16,7% kasus dan 38,1% diantaranya memiliki penyakit komorbid berupa inflammatory bowel disease, rematoid arthritis, dan keganasan.¹⁴ Pada kasus ini, penyakit sistemik yang mendasari tidak diketahui

sehingga rekurensi diduga lebih berhubungan dengan fenomena pathergy, mengingat seluruh ulkus pada pasien ini berkembang setelah trauma di lokasi terkait.

KESIMPULAN

Pyoderma gangrenosum merupakan kelainan kulit yang jarang dengan gambaran klinis yang tidak spesifik, sehingga sering terjadi kesalahan diagnosis. Penyakit ini perlu dipertimbangkan apabila ditemukan lesi nekrotik dengan progresivitas cepat, sangat nyeri, dan tidak respons dengan terapi antibiotik. Fokus tata laksana adalah untuk menekan proses inflamasi sehingga kortikosteroid sering digunakan sebagai terapi lini pertama. Pada 50% kasus, perbaikan klinis terlihat dalam 6 bulan pascaterapi kortikosteroid, namun kekambuhan masih bisa terjadi. Penting untuk mengontrol penyakit sistemik yang berhubungan dan menghindari trauma sebagai upaya pencegahan kekambuhan pyoderma gangrenosum.

DAFTAR PUSTAKA

- George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum—a guide to diagnosis and management. *Clin Med*. 2019;19(3):224-8.
- Ahsan MK. Pyoderma Gangrenosum: An enigma without a cure? *Bangladesh Crit Care J*. 2019;7(2):99-101.
- Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Pyoderma gangrenosum: a critical appraisal. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(12):534-42.
- Jourabchi N, Lazarus GS. Pyoderma Gangrenosum. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019. h. 605 - 15.
- Lemos AC, Aveiro D, Santos N, Marques V, Pinheiro LF. Pyoderma Gangrenosum: An Uncommon Case Report and Review of the Literature. *Wounds*. 2017;29(9):E61-E9.
- Saffie MG, Shroff A. A case of pyoderma gangrenosum misdiagnosed as necrotizing infection: a potential diagnostic catastrophe. *Case Rep Infect Dis*. 2018;2018:1-5.
- Vasnik GK, Chittoria RS, Jain G, Bhattacharya S. Case report of ulcerative pyoderma gangrenosum of the forearm: A challenging diagnosis. *Indian J Case Reports*. 2020;188-90.
- Jain AG, Sharbatji M, Afzal A, Afridi SM, Gordon D. Pyoderma gangrenosum in the absence of any underlying predisposing condition: a diagnostic dilemma. *Cureus*. 2019;11(3):1-6.
- Fletcher J, Alhusayen R, Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. *F1000Research*. 2019;8:1-12.
- Young T. Understanding pyoderma gangrenosum. *Wounds UK*. 2018;14(5):87-91.
- Galimberti RL, Vacas AS, Garlatti MLB, Torre AC. The role of interleukin-1 β in pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep*. 2016;2(5):366-8.
- Almukhtar R, Armenta AM, Martin J, Goodwin BP, Vincent B, Lee B, dkk. Delayed diagnosis of post-surgical pyoderma gangrenosum: a multicenter case series and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018;44:152-6.
- Xia FD, Liu K, Lockwood S, Butler D, Tsiaras WG, Joyce C, dkk. Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum—a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):310-4. e1.
- Haag CK, Bacik L, Latour E, Morse DC, Fett NM, Ortega-Loayza AG. Perioperative management of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):369-74.

Laporan Kasus

KEGAGALAN TERAPI PADA KUSTA TIPE LEPROMATOSA DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA: SEBUAH LAPORAN KASUS PADA ANAK

Joanne Natasha*, Sri Linuwih Menaldi, Melani Marissa, Rizka Farah Hilma

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

ABSTRAK

Temuan kasus baru kusta pada anak merupakan indikator yang menandakan transmisi penyakit masih berlangsung. Pengobatan jangka panjang menyebabkan tata laksana kusta menjadi tantangan tersendiri, terutama pada anak yang seringkali mengonsumsi obat secara tidak teratur. Kurangnya kepatuhan dalam mengonsumsi obat kusta dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi multidrug therapy (MDT), terutama rifampisin. Dengan efektivitas bakterisidal yang tinggi, resistensi rifampisin berdampak pada tertundanya program eliminasi kusta dalam The Global Leprosy Strategy World Health Organization (WHO). Resistensi obat penting untuk dideteksi lebih dini mengingat komplikasi dapat berdampak pada kualitas hidup anak. Seorang anak perempuan, 14 tahun berasal dari Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten didiagnosis sebagai kusta tipe lepromatosa (LL) dan disabilitas derajat dua pada jari ke-5 tangan kiri. Klinis yang tidak membaik dan peningkatan indeks morfologi (IM) pada bulan ke-9 pengobatan dari 0,16% menjadi 1% menyebabkan pasien diduga mengalami resistensi obat. Pemeriksaan polymerase chain reaction (PCR) tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen RpoB. Tidaklah mudah menentukan resistensi obat di daerah endemis mengingat paparan bakteri yang terus berlangsung. Pemantauan IM sebaiknya dapat dicermati sebelum pengobatan tuntas, sehingga terapi modifikasi dapat diberikan.

Kata kunci : anak, kegagalan terapi, kepatuhan pengobatan, kusta, resistensi rifampisin

THERAPY FAILURE IN LEPROMATOUS LEPROSY AND AFFECTING FACTORS: A CASE REPORT IN A CHILD

ABSTRACT

The new cases of leprosy in children plays a role as an indicator of ongoing disease transmission. Long-term treatment leads leprosy management develop into a challenge, especially in children who often take medicine irregularly. Poor compliance in taking leprosy medicine may leads to the multidrug therapy (MDT) resistance, especially rifampicin. The occurrence of rifampicin resistance may interfere the World Health Organization (WHO) Global Leprosy Strategy program, due to the powerful bactericidal effect of rifampicin. Drug resistance should be detected earlier due to the leprosy complication give an impact on children's quality of life. A 14-year-old girl from Lebak Regency, Rangkasbitung, Banten was diagnosed as lepromatous type leprosy (LL) and second-degree disability on the 5th finger of her left hand. The clinical manifestations which did not improve and the increase in morphological index (IM) at the 9th month of treatment from 0.16% to 1% lead to the suspected of drug resistance. Polymerase chain reaction (PCR) examination did not show any mutation of the RpoB gene. Detecting rifampicin resistance in patients from endemic areas may be a challenge due to the ongoing exposure. Morphology index should be monitored before completion of treatment so as modified therapy can be given earlier.

Key word: leprosy, children, treatment failure, medication compliance, rifampicin resistance

Korespondensi:

Jalan Pangeran Diponegoro No. 71, Jakarta
Pusat 10430
Tel: 02131935383/+6281281406309
E-mail: joannenatasha88@gmail.com

PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit infeksi granulomatosa kronis dan disebabkan oleh basil *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) yang bersifat obligat intraseluler. Masa tunas bervariasi antara 40 hari hingga 40 tahun, namun umumnya tiga hingga lima tahun. Penularan dapat terjadi melalui kontak langsung lama dan erat serta inhalasi. Selain itu, kerentanan genetik dan kondisi lingkungan juga berperan dalam penularan kusta. Anak dengan kontak erat keluarga yang menderita kusta diketahui berisiko tertular sembilan kali lebih tinggi.^{1,2} Proporsi kasus baru kusta pada anak (usia nol hingga 14 tahun) merupakan indikator kuat dalam transmisi penyakit yang masih terus berlangsung.³ *World Health Organization* (WHO) melaporkan 14.981 dari 202.185 (7,4%) kasus baru kusta pada anak tahun 2019.³ Target WHO yaitu mendeteksi awal, mengurangi transmisi penyakit, dan mengeliminasi disabilitas pada anak.^{3,4}

Mengingat perjalanan penyakit yang kronis dan durasi pengobatan yang panjang, resistensi *multidrug therapy* (MDT) merupakan hal yang dapat terjadi pada pengobatan kusta. Resistensi MDT dapat bersifat primer, yaitu basil kusta yang telah resisten terhadap MDT, maupun sekunder yang disebabkan oleh pengobatan tidak teratur dan monoterapi. Resistensi dapson sering terjadi akibat pengobatan monoterapi dapson sebelum era MDT, sedangkan resistensi rifampisin banyak

terjadi akibat konsumsi obat yang tidak teratur dan tidak adekuat.⁵ Surveilans resistensi obat merupakan salah satu pilar dalam strategi kusta global 2016–2020.⁴ Resistensi obat penting untuk dideteksi lebih dini mengingat komplikasi yang berdampak buruk pada kualitas hidup anak. Laporan kasus ini bertujuan untuk menambah pengetahuan tentang deteksi resistensi obat kusta pada anak.

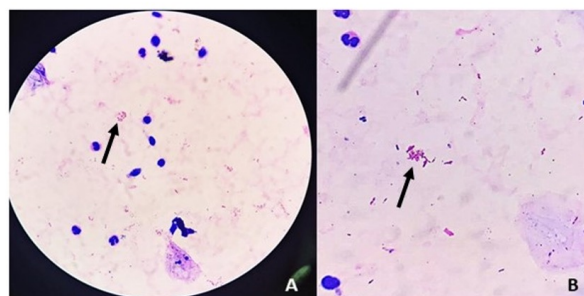
ILUSTRASI KASUS

Seorang anak perempuan 14 tahun mengeluhkan bercak putih kecoklatan samar yang tidak dirasa gatal atau baal hampir di seluruh tubuh terutama kedua lengan dan tungkai bawah sejak empat tahun yang lalu (Gambar 1). Kerontokan rambut, kedua alis, bulu mata, baal pada kedua telapak kaki, serta nyeri sendi di tungkai bawah juga dikeluhkan pasien. Sejak tiga tahun yang lalu pasien didiagnosis sebagai lupus sistemik eritematosa oleh dokter sebelumnya. Prednison dikonsumsi setiap hari dengan dosis yang dinaikkan dan diturunkan selama dua tahun. Keluhan tidak membaik, sehingga pasien dirujuk ke RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tiga tahun yang lalu (Desember 2018).

Pemeriksaan basil tahan asam (BTA) awal menunjukkan indeks morfologi (IM) 1,16% dan indeks bakteri (IB) 16/6 sehingga pasien didiagnosis sebagai kusta tipe lepromatosa (LL) dan disabilitas derajat dua



Gambar 1. Moon face, madarosis, bulu mata menipis, infiltrat berwarna kulit-hiperpigmentasi pada cuping telinga (A), clawing finger pada digit V tangan kiri (B), makula hipopigmentasi difus, iregular (C)



Gambar 2. Basil solid dengan indeks morfologi 0,67% pada pemeriksaan BTA (Ziehl-Neelsen) 100x A) dan 400x B)

pada jari ke-5 tangan kiri sejak dua tahun yang lalu. Klinis yang tidak membaik, pemeriksaan BTA bulan ke-9 pengobatan yang masih menunjukkan peningkatan IM dari 0,16% menjadi 1%, serta kepatuhan yang tidak baik dalam mengonsumsi obat, mengarahkan dugaan pasien mengalami resistensi obat. Pasien tinggal bersama kedua orang tua dan adik di Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten yang merupakan daerah endemis kusta. Orang tua dan adik pasien telah diperiksa di layanan kesehatan setempat, dibuktikan tidak menderita penyakit kusta. Orang tua dan pasien mengakui pasien terbiasa mengonsumsi rifampisin setelah makan karena rasa mual. Pemeriksaan PCR untuk rifampisin tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen *rpoB*. Kami melanjutkan pemberian MDT-MB dengan rencana diberikan selama 18 bulan, menambahkan rifampisin 450 mg selama dua minggu setiap bulannya serta ofloksasin 400 mg per hari yang mulai diberikan sejak bulan ke-9 pengobatan bersamaan dengan pemberian MDT. Pemantauan pemeriksaan BTA dilakukan setiap kunjungan kontrol pasien. Pada bulan ke-15 pengobatan pemeriksaan BTA masih tetap menunjukkan peningkatan IM menjadi 1,75% dengan pemantauan yang cukup sulit karena kunjungan kontrol pasien yang tidak rutin. Pengobatan tetap dilanjutkan dan kami memberikan edukasi yang lebih intensif terhadap kedua orangtua pasien. Pada bulan ke-18 pengobatan, pemeriksaan BTA menunjukkan IM 0%.

DISKUSI

Anak merupakan kelompok yang paling rentan tertular infeksi *M. leprae*. Kejadian tertinggi didapatkan pada usia 5–14 tahun karena dugaan masa inkubasi yang panjang, keterlambatan diagnosis, dan kesulitan menilai sensibilitas pada anak.² Edukasi telah diberikan kepada orangtua pasien dan pasien tentang cara mengonsumsi obat namun peningkatan indeks morfologi (IM) tetap terjadi. Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten merupakan daerah dengan angka kejadian kusta yang tinggi, sehingga penularan diduga tetap berlangsung baik dari keluarga maupun lingkungan sekitar. Anggota keluarga telah dianjurkan untuk segera memeriksakan diri untuk mengetahui sumber penularan dan dibuktikan tidak menderita penyakit yang sama di layanan kesehatan setempat.

Resistensi obat merupakan salah satu penyulit dalam pengobatan kusta.⁶ Resistensi dikelompokkan menjadi resistensi primer dan sekunder. Pada resistensi primer, *M. leprae* yang resisten timbul secara spontan akibat mutasi serta terdapat pada populasi kuman *wild strain* yang belum pernah terpajan obat. Hal ini berkaitan dengan mutasi gen *rpoB* yang mengkode subunit β -polimerase RNA. Mutan

resisten pada akhirnya akan menggantikan populasi kuman. Resistensi sekunder diduga akibat penggunaan monoterapi dapson dan rifampisin yang tidak teratur, dosis yang tidak adekuat, serta cara konsumsi obat yang keliru.⁷ Resistensi tipe ini berisiko menjadi resistensi primer di kemudian hari.^{5,9} Rifampisin merupakan komponen terpenting dalam pengobatan kusta, tergolong sebagai bakterisidal kuat yang efektif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Pemberian satu dosis tunggal rifampisin dilaporkan dapat mengeradikasi 99,99% bakteri *M. leprae*.¹⁰ Tidaklah mudah menentukan resistensi obat di daerah endemis. Hingga saat ini belum ada kriteria diagnosis klinis untuk resistensi obat. Resistensi obat dipikirkan jika tidak ada perbaikan klinis dan penurunan IM serta IB selama pengobatan yang dibuktikan dengan PCR.^{5,6}

Pasien mengalami peningkatan IM dari 0,16% menjadi 0,67% pada bulan ke-9 pengobatan (Gambar 2), yang diikuti dengan peningkatan IM pada bulan ke-12 pengobatan menjadi 1%. Pemeriksaan PCR untuk kecurigaan rifampisin tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen *rpoB*. Resistensi sekunder rifampisin pada pasien ini diduga akibat kebiasaan mengonsumsi obat setelah makan yang berdampak pada bioavailabilitas dan farmakokinetik rifampisin.¹¹ Edukasi diberikan tidak hanya terhadap pasien, namun juga terhadap kedua orangtua pasien, dijelaskan tujuan pengobatan jangka panjang pada pasien serta edukasi untuk lebih mengawasi cara konsumsi obat MDT. Asupan makanan bergizi juga disampaikan kepada orangtua pasien.

Sejak pasien diketahui mengalami resistensi sekunder, MDT-MB yang sudah pasien konsumsi selama 12 bulan tetap dilanjutkan hingga rencana awal 18 bulan dengan pemberian edukasi kepada pasien yang lebih lengkap. Pasien diberikan tambahan pengobatan rifampisin 450 mg selama dua minggu setiap bulan, serta ofloksasin 400 mg setiap hari bersamaan dengan MDT. Ofloksasin telah dilaporkan memiliki efek bakterisidal yang tinggi terhadap *M. leprae*. Ofloksasin dilaporkan dapat mengatasi bakteri *M. leprae* hingga 99,99% dalam 4 minggu pengobatan.¹² Dengan penambahan rifampisin dan ofloksasin harian akan meningkatkan efek bakterisidal, sehingga diharapkan dapat mempersingkat durasi pengobatan MDT-MB.¹² Balagon dkk.¹² melaporkan satu kejadian relaps setelah tiga tahun pengobatan pada kelompok yang mendapat rifampisin 600 mg dan ofloksasin 400 mg setiap hari selama empat minggu dibandingkan dengan dua kejadian relaps setelah delapan dan 12 tahun pengobatan pada kelompok yang mendapat MDT-PB selama 6 bulan. Penggunaan antibiotik fluorokuinolon pada anak kurang dari usia 18 tahun dapat menyebabkan efek samping artropati meskipun jarang dilaporkan.¹³ Pasien ini tidak

diberikan terapi minosiklin ataupun klaritromisin sebagai pengganti rifampisin karena hasil pemeriksaan resistensi sekuensing DNA masih menunjukkan hasil yang sensitif terhadap rifampisin.

Kusta pada anak merupakan indikator belum teratasinya program pengendalian kusta. Keterlambatan diagnosis mengakibatkan deformitas yang berkaitan dengan aspek fisik, psikososial, dan finansial keluarga. Terapi MDT yang tidak adekuat dan ireguler serta kadar IM yang tinggi berpotensi menghasilkan populasi bakteri yang resisten terhadap MDT.¹⁴ Siskawati dkk.¹⁰ juga melaporkan bahwa kejadian resistensi rifampisin yang dibuktikan dengan pemeriksaan PCR ditemukan lebih banyak (29%) pada kelompok dengan kepatuhan pengobatan buruk dibandingkan dengan kelompok kepatuhan pengobatan yang baik. Pentingnya edukasi kepada orangtua dan pasien tentang cara konsumsi obat yang benar, mengingat pengobatan kusta membutuhkan waktu yang panjang serta kedisiplinan. Pemeriksaan BTA

sebaiknya dilakukan setiap tiga bulan bagi pasien yang diduga mengalami resistensi obat dengan menyesuaikan keadaan klinis.^{5,6} Pemantauan IM sebaiknya dapat dicermati oleh Dokter sebelum pengobatan tuntas sehingga terapi modifikasi dapat diberikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada pihak analisis laboratorium Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo yang telah membantu penulis memeriksa basil tahan asam (BTA), pihak analisis laboratorium *Tropical Disease Diagnostic Center* (TDDC) Surabaya yang telah memfasilitasi pemeriksaan uji resistensi rifampisin pasien ini, serta kepada pasien dan orang tua pasien yang berkenan untuk memberikan persetujuan lesi klinisnya sebagai bahan pembelajaran dalam penulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES MS. Kusta. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, penyunting. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2015. h.87–102.
2. Narang T, Kumar B. Leprosy in children. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2019;20:12–25.
3. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec*. 2020;36:417–40.
4. World Health Organization. Global leprosy strategy 2016–2020 accelerating towards a leprosy-free world. India: World Health Organization; 2016. h.1–14.
5. Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. Dalam: Kumar B Kar HK, penyunting. IAL Textbook of Leprosy. Edisi ke-2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. h.573–9.
6. Irawan Y, Menaldi SL, Sjamsoe-Daili ES, Marissa M, Zoulba E. Suspected resistance of MDT-MB in multibacillary leprosy of Hansen's disease: Two case reports. *J Gen Pro DVI*. 2016;1:99–103.
7. Vedithi SC, Malhotra S, Das M, Daniel S, Kishore N, George A, dkk. Structural implications of mutations conferring rifampin resistance in mycobacterium leprae. *Sci Rep*. 2018;8:1–12.
8. Mahajan NP, Lavania M, Singh I, Nashi S, Preethish-Kumar V, Vengalil S, dkk. Evidence for Mycobacterium leprae drug resistance in a large cohort of leprosy neuropathy patients from India. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:547–52.
9. Singh SK, Kumar A, Nath G, Singh TB, Mishra MN. Resistance to anti leprosy drugs in multi-bacillary leprosy: a cross sectional study from a tertiary care centre in eastern Uttar Pradesh, India. *Indian J Dermatol*. 2018;84:275–9.
10. Siskawati Y, Effendi EH, Legiawati L MS. Poor treatment compliance leads to a higher mutation for rifampicin resistance in multibacillary leprosy patients. *Med J Indones*. 2018;27:237–43.
11. Saktiawati AMI, Sturkenboom MGG, Stienstra Y, Subronto YW, Sumardi, Kosterink JGW, dkk. Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naïve TB patients: A randomized cross-over trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:703–10.
12. Faust L, Klowak M, MacRae C, Kopalakrishnan S, Showler AJ, Boggild AK. Ofloxacin-containing multidrug therapy in ambulatory leprosy patients: a case series. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:45–52.
13. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:1060–75.
14. Cambau E, William DL. Anti-leprosy drugs: modes of action and mechanisms of resistance in *Mycobacterium leprae*. 2019 [diakses tanggal 16 Juli 2021]. Tersedia di: www.internationaltextbookofleprosy.org

KOMORBIDITAS PADA AKNE

Andira Hardjodipuro, Rinadewi Astriningrum, Irma Bernadette, Lili Legiawati, Sandra Widaty*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta, Indonesia*

ABSTRAK

Akne vulgaris (AV) merupakan salah satu penyakit kulit yang paling sering ditemui, terutama pada remaja dan dewasa muda. Patogenesis terjadinya AV setidaknya diperankan oleh empat faktor penting, yaitu hiperproliferasi lapisan epidermis pada folikel, peningkatan produksi sebum, proses peradangan, dan kolonisasi Cutibacterium acnes. Proses tersebut juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain faktor genetik, hormonal, psikologis, gaya hidup, dan lingkungan. Lesi AV bersifat polimorfik dan memiliki derajat keparahan yang beragam. Lesi dan jaringan parut yang dapat diakibatkan oleh AV diketahui terkait dengan berbagai gangguan psikologis dan memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup penderitanya. Berbagai studi terkini melaporkan bahwa terdapat berbagai komorbiditas, yaitu penyakit yang terjadi secara simultan dan dapat memberikan beban tambahan atau memperburuk kondisi AV. Komorbiditas akne yang telah banyak diinvestigasi antara lain resistensi insulin, hipovitaminosis D, hipervitaminosis B12, gangguan gastrointestinal, gangguan psikologis, disfungsi kelenjar tiroid, dislipidemia, defisiensi seng, hipovitaminosis A dan E. Komorbiditas tersebut penting untuk diketahui karena dapat memengaruhi keberhasilan tata laksana.

Kata kunci : akne vulgaris, komorbiditas

ACNE COMORBIDITIES

ABSTRACT

Acne vulgaris (AV) is one of the most common diseases, particularly in adolescents and young adults. There are at least four factors thought to be important in the pathogenesis of AV, including follicular epidermal hyperproliferation, excess sebum production, inflammation, and colonization by Cutibacterium acnes. The process is also influenced by lifestyle, genetic, hormonal, psychological, and environmental factors. The acne lesions are polymorphic and have varying degrees of severity. Acne lesion and its scar are related to several psychological disorders and may have a negative impact on patients' quality of life. According to recent research, there are several comorbidities, or diseases that occur concurrently, that add to the burden on even worsen acne. Acne comorbidities that have been investigated extensively include insulin resistance, hypovitaminosis D, hypervitaminosis B12, gastrointestinal disorders, psychological disorders, thyroid gland dysfunction, dyslipidemia, zinc deficiency, hypovitaminosis A and E. It is important to evaluate those comorbidities since they may impact acne therapy and improvement.

Key word: acne vulgaris, comorbidities

Korespondensi:

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta, 10430
Tel: (021) 31935383/+62818130761
Faks: (021) 3912477
E-mail:

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan penyakit peradangan pada unit pilosebacea yang berlangsung kronik dan dapat sembuh sendiri.¹ Berdasarkan *The global burden of disease study* 2010, AV menempati peringkat ke-8 penyakit tersering di dunia, dengan perkiraan prevalensi sebesar 9,38%.²

Patogenesis AV bersifat multifaktorial. Setidaknya terdapat empat faktor yang berperan, yaitu: hiperproliferasi lapisan epidermis pada folikel, peningkatan produksi sebum, proses peradangan, dan kolonisasi *Cutibacterium acnes*.¹ Akne juga dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik, metabolisme, hormon, psikologis, lingkungan, dan gaya hidup serta memiliki gambaran klinis yang bervariasi. Lesi AV bersifat polimorfik, terdiri atas komedo, papul, pustul, dan nodus, dengan luas dan derajat keparahan yang beragam.¹ Akne juga seringkali disertai oleh morfologi lain dan komorbiditas yang bervariasi.³

Berdasarkan kamus besar bahasa Indonesia, komorbiditas didefinisikan sebagai “penyakit yang terjadi secara simultan”.⁴ *Dorland's illustrated medical dictionary* mendefinisikan komorbiditas sebagai dua penyakit atau gangguan yang terjadi secara bersamaan. Berbeda dengan sindrom yang memiliki arti sekumpulan gejala yang terjadi serentak atau sekumpulan tanda yang menandakan suatu penyakit tertentu. Saat ini sudah banyak studi yang melaporkan berbagai komorbiditas pada penyakit dermatologi, termasuk pada AV. Penelitian masih dilakukan untuk menjawab komorbiditas tersebut adalah penyebab atau dampak dan memiliki patofisiologi yang sama dengan penyakit primer. Komorbiditas yang muncul memberikan beban tambahan bagi pasien dan penting bagi dokter untuk memahaminya agar dapat memberikan penanganan yang sesuai. Tinjauan pustaka ini membahas beberapa komorbiditas AV yang dapat memberikan beban tambahan atau memperburuk kondisi AV.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS AKNE

Lesi AV diawali dengan mikrokomedo yang kemudian berkembang menjadi komedo, lesi inflamasi, dan jaringan parut. Mikrokomedo terbentuk akibat obstruksi ostium folikel yang disebabkan lapisan epitel yang hiperkeratotik dan peningkatan kohesi keratinosit sehingga terjadi akumulasi keratin, sebum, bakteri, dan terjadi dilatasi folikel rambut bagian atas.¹

Hiperproliferasi keratinosit folikular dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: stimulasi androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktivitas interleukin-1 (IL-1), dan *C. acnes*.^{1,5} Dihidrotestosteron (DHT) merupakan androgen poten yang berperan dalam stimulasi proliferasi keratinosit folikular. Hormon tersebut dikonversi dari

dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) oleh 17- β hidroksisteroid dehidrogenase (HSD) dan enzim 5- α reduktase. Keratinosit folikular memiliki lebih banyak 17- β HSD dan 5- α reduktase sehingga produksi DHT meningkat.¹

Patogenesis AV juga diperankan oleh hiperseбореia dan diseborea. Hiperseбореia merupakan peningkatan kuantitas sebum, sedangkan diseborea adalah perubahan kualitatif dari komposisi sebum. Kedua perubahan ini dipengaruhi oleh pertumbuhan berlebih dari *C. acnes* dan formasi biofilm yang kemudian menyebabkan inflamasi, gangguan fungsi sawar folikel, dan memicu komedogenesis.⁵ Hormon androgen turut berperan dalam aktivasi proliferasi dan diferensiasi sebosit yang menginduksi produksi sebum.^{1,5}

Mikrokomedo akan terisi padat dengan keratin, sebum, bakteri hingga akhirnya terdistensi dan ruptur. Isi mikrokomedo memasuki dermis dan menyebabkan respons inflamasi.¹ Beberapa studi melaporkan peran *insulin growth factor-1* (IGF-1) dalam memicu respons inflamasi pada AV. Studi oleh Kim H dkk.⁶ melaporkan bahwa IGF-1 memicu ekspresi beberapa sitokin proinflamasi pada kultur sebosit manusia, yaitu NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α .

Cutibacterium acnes (dahulu dikenal sebagai *Propionibacterium acnes*) merupakan bakteri komensal kulit dominan pada pasien AV dan manusia normal. Hiperkolonisasi *C. acnes* bukan merupakan faktor kunci patogenesis AV karena jumlah *C. acnes* pada folikel pasien AV tidak lebih banyak dibandingkan manusia sehat. Namun, hilangnya keberagaman mikroba kulit dan aktivasi imunitas alami yang memicu inflamasi kronis. *Cutibacterium acnes* dengan virulensi dan resistensi antibiotik, yaitu galur CC18 dan klonal ST3, merupakan tipe yang dominan pada kulit pasien AV. Faktor virulensi yang disekresikan *C. acnes* berperan dalam memicu degradasi jaringan pejamu dan inflamasi, mencakup lipase, protease, hialuronat liase, endoglikoseramidase, neuraminidase, faktor *Christie-Atkins-Munch-Petersen* (CAMP), dan *low molecular chemotactic factor*. *Cutibacterium acnes* juga berperan dalam pembentukan biofilm, yaitu: kompleks agregasi dari sel mikroba yang terbungkus dalam *extracellular polymeric substance* (EPS) yang disekresikan oleh organisme yang berfungsi untuk menempel pada permukaan kulit. *Extracellular polymeric substance* merupakan sistem yang meregulasi pertumbuhan dan metabolisme mikroorganisme dan memberikan resistensi terhadap respons inflamasi pejamu serta obat antibakteri.⁵

Keberadaan *C. acnes* akan mengaktivasi *Toll-like receptor* (TLR)-2 dan TLR-4 pada keratinosit yang menyebabkan aktivasi kaskade persinyalan, termasuk jalur NF- κ B dan MAPK.⁵ Keratinosit kemudian akan

menghasilkan IL-1, IL-8, IL-6, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), TNF- α , MMPs dan *human- β -defensin-2* (h β D-2).⁵ Reseptor CD36 pada keratinosit juga dapat mengenali *C. acnes* dan menstimulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berfungsi untuk eliminasi bakteri dan memicu proses peradangan.⁵

AKNE DAN RESISTENSI INSULIN (RI)

Insulin adalah hormon peptida yang disintesis dan disekresikan oleh sel beta pankreas yang berperan dalam respons anabolik ketika berikatan dengan reseptor pada sel target.^{7,8} Pada mamalia juga ditemukan hormon peptida terkait insulin, yaitu IGF-1 dan IGF-2, yang memiliki peranan lebih besar dalam promosi pertumbuhan dan diferensiasi sel.⁸ Reseptor insulin/IGF-1 diekspresikan pada keratinosit epidermis.

Telah diketahui bahwa salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis AV adalah hormon androgen. Insulin diketahui dapat menstimulasi hormon androgen. Selain itu, IGF-1 juga didapatkan mampu menstimulasi 5 α -reduktase, transduksi sinyal reseptor androgen, proliferasi sebosit, dan lipogenesis.⁹ Hiperinsulinemia umumnya terjadi pada kondisi resistensi insulin akibat respons abnormal jaringan biologis terhadap insulin.⁷ Keadaan hiperinsulinemia akut ataupun kronik menyebabkan penurunan kadar protein pengikat IGF-1 dan peningkatan kadar IGF-1 bebas yang dapat meningkatkan proliferasi keratinosit pada lapisan basal duktus pilosebaceus, produksi sebum, dan memicu deskuamasi abnormal korneosit folikular.⁹

Salah satu pemeriksaan RI yang umum digunakan adalah *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). Melalui pemeriksaan HOMA-IR, dilakukan perkalian antara kadar glukosa puasa dengan kadar insulin puasa yang hasilnya dibagi 405.³ Pasien dinyatakan RI jika didapatkan hasil 2,5 atau lebih.

Terdapat beberapa studi yang memberikan hasil mendukung hubungan antara resistensi insulin dengan AV. Studi kasus kontrol oleh Zinati-Saeed dkk. di Iran pada tahun 2020 terhadap 150 pasien AV dan 148 subjek kontrol mendapatkan bahwa rerata HOMA-IR kelompok kasus lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($3,54 \pm 5,6$ vs $1,16 \pm 1,4$, $p < 0,001$).¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Didapatkan pula bahwa peningkatan HOMA-IR berhubungan dengan AV hanya pada pasien perempuan.¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Hal ini diperkirakan karena IGF-1 memiliki efek yang lebih kuat terhadap AV pada perempuan.¹⁰ 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR

Sharma dkk.¹¹ pada tahun 2019 melakukan penelitian

kasus kontrol di India terhadap 100 pasien AV dan 100 subjek kontrol. Pada penelitian ini didapatkan nilai HOMA-IR kelompok kasus yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($2,7 \pm 1,8$ vs $1,9 \pm 1,2$, $p < 0,0001$).¹¹ Pada penelitian ini juga ditetapkan kriteria eksklusi untuk pasien *polycystic ovary syndrome* yang dapat menunjukkan adanya hubungan langsung antara resistensi insulin dengan AV.¹¹

Pada tahun 2018 dilakukan penelitian potong lintang di India terhadap 158 pasien oleh Hussain dkk.¹² mengenai hubungan AV dengan sindrom metabolik dan resistensi insulin pada laki-laki. Pada penelitian ini didapatkan nilai HOMA-IR kelompok pasien AV yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subjek sehat secara bermakna ($2,32 \pm 1,14$ vs $1,74 \pm 0,93$ $p < 0,001$).¹²

AKNE DAN HIPOVITAMINOSIS D

Vitamin D merupakan vitamin terlarut lemak yang didapatkan melalui asupan makanan dan produksi di kulit setelah pajanan sinar ultraviolet B (UVB). Vitamin D diketahui memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, serta memiliki banyak peranan dalam tubuh, terutama dalam metabolisme tulang dan juga sistem imun. Kadar vitamin D yang rendah terkait dengan beberapa penyakit, misalnya obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, keganasan, dan juga termasuk AV.

Telah diketahui bahwa patogenesis AV diperankan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah hiperproliferasi keratinosit folikular dan proses inflamasi. Pada kulit, vitamin D diketahui berperan dalam proliferasi dan diferensiasi keratinosit dan sebosit, memiliki efek antikomedogenik, mampu memodulasi lipid dan berpengaruh dalam produksi sitokin. Pada sebosit yang dikultur, vitamin D mampu menurunkan ekspresi sitokin inflamasi lainnya, antara lain IL-5, IL-8, dan MMP-9. Mekanisme lainnya adalah melalui efek antimikroba dengan menginduksi peptida antimikroba di sebosit, misalnya LL-37.¹³

Beberapa studi mendukung hubungan antara hipovitaminosis D dengan AV. Pada tahun 2020, Kemeriz dkk.¹⁴ melaporkan studi di Turki mengenai kadar 25(OH) D dan derajat keparahan AV yang dilakukan pada 134 pasien AV dan 129 subjek kontrol. Pada studi ini didapatkan prevalensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol secara bermakna (77,6% vs 63,9%, $p = 0,041$). Studi ini juga mendapatkan adanya korelasi negatif kuat antara kadar serum 25(OH)D dengan skor *global acne grading scale* (GAGS).¹⁴

Pada tahun 2017, Yahya¹⁵ melaporkan studi potong lintang terhadap 30 subjek penelitian dengan akne vulgaris di poliklinik Kulit dan Kelamin RSCM. Pada

studi ini didapatkan adanya korelasi negatif dengan kekuatan sedang yang bermakna antara kadar 25(OH)D serum dengan jumlah lesi inflamasi ($r = -0,692$, $p < 0,001$), jumlah lesi noninflamasi ($r = -0,437$, $p = 0,016$), dan total lesi AV ($r = -0,667$, $p < 0,001$).¹⁵

AKNE DAN HIPERVITAMINOSIS B₁₂

Vitamin B₁₂ atau kobalamin adalah vitamin terlarut air yang memiliki peranan penting terhadap sistem neurologi dan hematologi. Rekomendasi harian asupan vitamin B₁₂ untuk individu usia lebih dari 13 tahun adalah 2,4 µg per hari.¹⁶

Perubahan kadar kobalamin dilaporkan dapat menyebabkan beberapa manifestasi kulit. Pada defisiensi kobalamin didapatkan adanya hiperpigmentasi, perubahan pada kuku dan rambut, serta glositis. Suplementasi dosis tinggi vitamin B₁₂ dilaporkan dapat menyebabkan erupsi akneiformis.¹⁶ Inaktivasi vitamin B₁₂ dan ekskresi yang berlangsung lama diperkirakan dapat mengiritasi epitelium folikel dan menyebabkan inflamasi.¹⁷ Studi oleh Kang dkk.¹⁸ mendapatkan bahwa pemberian vitamin B₁₂ pada kultur *C. acnes* meningkatkan sintesis porfirin yang dapat menyebabkan inflamasi yang berperan dalam patogenesis AV.

Studi oleh Gokalp¹⁹ pada tahun 2014 di India terhadap 120 pasien AV dan 100 subjek kontrol mendapatkan median kadar vitamin B₁₂ serum kelompok kasus lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol secara bermakna (278,85 (87,95–1221) vs 229,45 (73,79–550,80), $p < 0,05$). Pada kelompok kasus kemudian diberikan terapi berupa isotretinoin oral selama 6 bulan dan didapatkan penurunan bermakna antara kadar vitamin B₁₂ serum sebelum dan sesudah terapi (278,85 (87,95–1221) vs 255,05 (76,67–920,40), $p < 0,05$).¹⁹

AKNE DAN GANGGUAN GASTROINTESTINAL

Hubungan antara AV dan gangguan gastrointestinal pertama kali dilaporkan pada tahun 1930 oleh Stokes dan Pillsbury yang memberikan hipotesis bahwa kondisi emosi dapat mengubah mikroflora pencernaan, meningkatkan permeabilitas pencernaan, dan berkontribusi pada inflamasi sistemik.³ Mikroba pencernaan diperkirakan dapat mempengaruhi AV melalui efek sistemik terhadap inflamasi, stres oksidatif, kontrol glikemik, kadar lemak jaringan, bakteri patogen, neuropeptida, dan neurotransmitter yang mengatur mood.³

Yan dkk. pada tahun 2018 melakukan penelitian mengenai perubahan mikrobiota pencernaan pada pasien AV derajat sedang hingga berat. Pada penelitian ini didapatkan penurunan bermakna *Butyricoccus* pada pasien AV. Penurunan *Butyricoccus* dapat menyebabkan penurunan konsentrasi butirir pada pencernaan yang

berfungsi untuk menghasilkan energi pada sel normal dan bersifat protektif terhadap fungsi sawar mukosa dan inflamasi. Pada studi ini diperkirakan bahwa perubahan proporsi mikrobiota pencernaan dan penurunan produksi butirir dapat menyebabkan gangguan sawar epitel intestinal dan gangguan pada mekanisme antiinflamasi sehingga mampu memperburuk kondisi AV.²⁰

AKNE DAN GANGGUAN PSIKOLOGIS

Gangguan psikologis sebagai komorbiditas AV sudah diketahui secara luas. Studi metaanalisis oleh Samuel dkk.²¹ pada tahun 2020 terhadap 35 studi diperoleh prevalensi depresi yang lebih tinggi pada pasien AV dibandingkan dengan subjek kontrol ($r = 0,22$, 95% CI 0,17–0,26, $P < 0,00001$). Studi ini juga mendapatkan bahwa dari 24 studi, ansietas lebih sering ditemukan pada pasien AV dibandingkan dengan subjek sehat ($r = 0,25$, 95% CI 0,19–0,31, $P < 0,00001$).²¹

Singham dkk.²² melakukan penelitian mengenai beban kesehatan mental pada AV dan rosacea pada pasien rawat inap di Amerika Serikat. Studi ini mendapatkan bahwa diagnosis gangguan mental lebih dari satu lebih sering ditemukan pada pasien AV dibandingkan pasien tanpa AV (43,7% vs 20,0%). Studi ini juga mendapatkan *odds* yang lebih tinggi untuk gangguan kesehatan mental pada pasien rawat inap yang memiliki diagnosis AV, mencakup ansietas, depresi, *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD), gangguan terkait konsumsi alkohol dan penyalahgunaan obat, serta keinginan bunuh diri.²²

AKNE DAN DISFUNGSI KELENJAR TIROID

Salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis AV adalah aktivitas kelenjar sebacea. Hormon tiroid diperkirakan memiliki efek terhadap sekresi sebum. Pada keadaan hipotiroid, sebosit memperlihatkan penurunan laju sekresi, sementara pada pemberian *thyroid stimulating hormone* (TSH) dan tiroksin bersamaan dengan pemberian testosteron didapatkan peningkatan sekresi sebum. Meski laju sekresi meningkat dengan pemberian tiroksin, namun kadarnya masih subnormal.²³ Keterlibatan sitokin juga diperkirakan menjadi salah satu mekanisme yang menghubungkan hormon tiroid dengan proses inflamasi yang berperan dalam patogenesis AV. Pada *autoimmune thyroid disease* (AITD) dan AV, IL-1β berperan dalam proses inflamasi. Interleukin-1β diketahui memicu inflamasi yang diinisiasi oleh *C. acnes* pada sebosit. Kemungkinan interaksi antara faktor genetik, tiroid, kelenjar sebacea mampu menghasilkan proses inflamasi yang ditemukan pada AV dalam keadaan autoimunitas tiroid.²³

Pada studi kasus kontrol oleh Stewart dkk.²³ pada tahun 2018 di Australia didapatkan perbedaan bermakna

prevalensi antibodi *anti-thyroglobulin* positif antara kelompok kasus AV dengan kelompok kontrol (24,5% vs 10%, $p=0,023$). Pada studi ini tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk kadar TSH, *free triiodothyronine* (FT3), dan *free thyroxine* (FT4) antara kedua kelompok.²³

AKNE DAN DISLIPIDEMIA

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL). Perubahan komposisi lipoprotein berhubungan dengan angka kejadian AV. Peningkatan kadar kolesterol juga diketahui dapat menyebabkan peningkatan kadar androgen yang berperan dalam patogenesis AV, terutama melalui peningkatan produksi sebum dan hiperproliferasi keratinosit pada pasien AV.²⁴

Kelenjar sebacea mengekspresikan enzim lipase lipoprotein yang dapat mengikat dan memecah lipoprotein menjadi asam lemak. Kelenjar sebacea mengekspresikan dua reseptor yang terkait dengan *uptake* lipid yang bersirkulasi, yaitu *fatty acids transport protein* (FATP) dan LDL. Kadar kolesterol darah yang tinggi dapat mempengaruhi kadar skualen pada sebum. Skualen merupakan produk intermediat dari biosintesis kolesterol dan didapatkan kadar yang lebih banyak pada sebum dibandingkan darah. Skualen mudah mengalami proses fotooksidasi yang akan menghasilkan skualen monohidroperoksida, yaitu produk utama aktivitas proinflamasi. Peningkatan kadar lipid peroksida terkait dengan pembentukan komedo, induksi hiperplasia dan hiperkeratosis epitelium infundibulum folikel, peningkatan proliferasi kelenjar sebacea, juga peningkatan pelepasan mediator inflamasi, misalnya IL-6. Selain itu peningkatan lipid peroksida juga akan menstimulasi pelepasan enzim lipooksigenase (LOX) yang akan mengkonversi linoleat menjadi asam arakidonat yang mampu memicu kaskade inflamasi.²⁴

Sobhan dkk.²⁵ pada tahun 2020 di Iran melakukan studi potong lintang mengenai hubungan profil lipid dan AV mendapatkan bahwa rerata kadar kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok AV dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($162,1 \pm 27,5$ vs $147 \pm 27,6$, $p < 0,025$). Berbagai studi yang ada menunjukkan bahwa perubahan kadar lipid darah sering terjadi pada pasien AV, sehingga pemeriksaan profil lipid dapat menjadi hal yang perlu dipertimbangkan dalam tata laksana AV.

AKNE DAN DEFISIENSI SENG

Seng merupakan *trace element* esensial yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan

dalam seluruh tahap kehidupan. Seng juga memiliki sifat antibakteri, antiandrogen ringan, mampu menurunkan produksi sebum, dan memiliki efek inhibisi terhadap 5α -reduktase. Seng juga bersifat bakteriostatik terhadap *C. acnes* dan menurunkan ekspresi IGF-1/IGF-1R yang biasanya berlebih pada kulit rentan AV.³

Pada tahun 2020 di California, Yee dkk.²⁶ menyusun suatu *systematic review* dan metaanalisis mengenai kadar seng serum dan efikasi terapi seng pada AV. Pada studi ini didapatkan rerata kadar *baseline* seng serum kelompok AV yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($96,308 \pm 4,053$ vs $102,442 \pm 3,744$, $p = 0,041$). Pada studi juga dilakukan analisa efikasi pemberian seng dan didapatkan hasil perbedaan bermakna jumlah papul setelah terapi seng antara kelompok terapi dan kelompok kontrol (0,730, 95% CI 0,339-1,122, $p < 0,005$). Pada analisis subgrup juga didapatkan hasil perbedaan bermakna antara terapi seng dan plasebo (0,816, 95% CI 0,144-1,487, $p = 0,017$), seng dan intervensi aktif (0,681, 95% CI 0,157-0,206, $p = 0,011$), bermakna untuk terapi oral (0,834, 95% CI 0,101-1,567, $p = 0,026$) maupun topikal (0,666, 95% CI 0,051-1,280, $p = 0,034$).²⁶ Studi potong lintang oleh Nugraha tahun 2015 terhadap 70 subjek penelitian dengan AV melaporkan adanya korelasi negatif bermakna antara kadar seng serum dengan jumlah lesi inflamasi pada AV ($r = -0,488$).²⁷

AKNE DAN HIPOVITAMINOSIS A DAN E

Vitamin A dan E merupakan antioksidan utama yang bersifat larut lemak. Pada pasien AV, vitamin A bersifat penting untuk memperbaiki defek keratinisasi. Salah satu bentuk vitamin A, *13-cis-retinoid acid*, memiliki efek inhibisi terhadap aktivitas kelenjar sebacea dan produksi mukus sehingga mampu menurunkan populasi *C. acnes*. Proses komedogenesis juga dapat ditekan oleh retinoid melalui pengaruhnya terhadap diferensiasi sel epidermis, produksi keratin, dan menghentikan perkembangan komedo menjadi lesi yang lebih radang.²⁸

Bentuk vitamin E dalam plasma, *D- α -tocopherol*, merupakan antioksidan yang mampu menstabilkan lemak yang tidak tersaturasi dari autooksidasi. Senyawa ini terakumulasi pada lipoprotein dan membran sel. Bentuk *D- α -tocopherol* berperan sebagai *scavenger* bagi molekul oksigen dan radikal bebas sehingga mampu melindungi membran, lipoprotein, dan asam lemak dari reaksi peroksidasi, melindungi kulit dari sinar ultraviolet, dan meningkatkan respons imun.²⁸

Berbagai studi menunjukkan hubungan antara vitamin A dan E dengan AV. Studi oleh Ayurek.²⁹ pada tahun 2020 di Turki mendapatkan kadar vitamin A yang lebih rendah pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol secara bermakna ($560,33 \pm 12,3$ vs

660,34±17,66, $p=0,01$). Pada studi ini juga didapatkan kadar vitamin E yang lebih rendah pada kelompok kasus namun tidak bermakna secara statistik.²⁹ Studi potong lintang oleh Fauziah³⁰ pada tahun 2017 terhadap 20 subjek penelitian di RSCM mendapatkan korelasi negatif bermakna antara kadar retinol serum dengan derajat keparahan AV ($r = -0,798$, $p = 0,000$).³⁰

PENUTUP

Akne merupakan penyakit yang umum ditemukan dan memiliki patogenesis yang kompleks. Akne dapat disertai dengan berbagai komorbiditas, yaitu: resistensi insulin, hipovitaminosis D, hipervitaminosis

B₁₂, gangguan gastrointestinal, gangguan psikologis, disfungsi kelenjar tiroid, dislipidemia, defisiensi seng, hipovitaminosis A dan E. Sebagian dari komorbiditas tersebut telah diketahui patofisiologinya sebagai kondisi yang menyebabkan atau memperburuk kondisi AV. Komorbiditas pada AV penting untuk disadari dengan harapan identifikasi lebih awal mampu memberikan kesempatan untuk tata laksana yang lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Goh C, Cheng C, George A, Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, dkk. Acne vulgaris. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 1391–417.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, dkk. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1527–34.
- Kubba R. Acne comorbidities. *World Clin Dermatol*. 2013;1:155–68.
- Hasil Pencarian - KBBI Daring [Internet]. [dikutip 30 Desember 2020]. Tersedia pada: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/komorbiditas>.
- Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311:337–49.
- Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29:20–5.
- González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:37–51.
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133–223.
- Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Ustun I, Karaca S, Dogruk Kacar S, dkk. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. *Int J Dermatol*. 2015;54:662–6.
- Zinati-Saeed S, Shakiba E, Rahimi Z, Akbari M, Najafi F, Bahrehmand F, dkk. The insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene variants and the serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin, and homeostasis model assessment in patients with acne vulgaris. *Iran J Pathol*. 2020;15:23–9.
- Goel A, Sharma S, Kaur J, Bassi R, Tayade A. Insulin resistance in adult acne. *IP Indian J Clin Exp Dermatology*. 2019;5:202–5.
- Hussain T, Tufail Si, Farooq P. Association of acne with metabolic syndrome and insulin resistance in young men. 2018;48:20–4.
- Alhetheli G, Elneam AIA, Alsenaid A, Al-Dhubaibi M. Vitamin D levels in patients with and without acne and its relation to acne severity: A case-control study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:759–65.
- Kemeriz F, Tuncer SC, Acar EM, Tuğrul B. Evaluation of 25-hydroxy vitamin D levels and disease severity in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther*. 2020;33:4–7.
- Yahya S. Hubungan kadar 25-Hydroxyvitamin D serum dengan derajat keparahan, lesi inflamasi, dan lesi noninflamasi akne vulgaris pada pasien di poliklinik Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.
- Vitamin B12 - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [dikutip 26 Januari 2021]. Tersedia pada: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#en5>
- Bs DHZ, Perez-sanchez A, Katta R. Acne related to dietary supplements. *Dermatol Online J*. 2020;26:4–10.
- Kang D, SHi B, Erfe M, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2015;7:5–8.

19. Gökalp H, Bulur I, Güner M. Decreased vitamin B12 and folic acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: A controlled study. *Indian J Dermatol.* 2014;59:630.
20. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol.* 2018;45:1166–71.
21. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:532–41.
22. Singam V, Rastogi S, Patel KR, Lee HH, Silverberg JI. The mental health burden in acne vulgaris and rosacea: an analysis of the US national inpatient sample. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:766–72.
23. Stewart TJ, Bazergy C. Thyroid autoimmunity in female post-adolescent acne: A case-control study. *Dermatoendocrinol.* 2017;9:1–4.
24. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:27–35.
25. Sobhan M, Rabiei MAS, Amerifar M. Correlation between lipid profile and acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:67–71.
26. Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2020;33:1–8.
27. Nugraha H. Hubungan Kadar Seng Serum dengan Derajat Keparahan Akne Vulgaris berdasarkan Klasifikasi Lehmann dan dengan Jumlah Lesi Inflamasi. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2015.
28. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G. Evaluation of serum vitamins A and e and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:99–102.
29. Tunçez Akyürek F, Saylam Kurtipek G, Kurku H, Akyurek F, Unlu A, Abusoglu S, dkk. Assessment of ADMA, IMA, and vitamin A and E levels in patients with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:3408–13.
30. Fauziah SN. Korelasi kadar retinol serum dengan derajat keparahan akne vulgaris di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo kajian pola asupan vitamin A. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.

MALFORMASI VENA VERUKOSA: PERKEMBANGAN DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA

Dina Evyana, Larisa Paramitha Wibawa, Yudo Irawan*

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

ABSTRAK

Malformasi vena verukosa (MVV), yang dahulu dikenal dengan hemangioma verukosa, adalah malformasi vaskular kongenital, nonherediter, dan langka. Manifestasi klinis awal MVV berupa bercak kebiruan yang menjadi eritematosa hingga keunguan, lalu membesar perlahan menjadi papul, plak atau nodul verukosa, dan hiperkeratotik. Etiopatogenesis kelainan tersebut belum diketahui dengan pasti. Semula kelainan ini digolongkan dalam kelainan vaskular yang belum dapat diklasifikasikan karena memiliki gambaran klinis malformasi namun menunjukkan hasil positif pada imunohistokimia untuk tumor. Namun saat ini telah diidentifikasi mutasi somatik pada gen mitogen-activated protein kinase 3 (MAP3K3) sehingga kelainan diklasifikasikan ke dalam malformasi vena. Secara klinis lesi ini sering menyerupai berbagai penyakit lain sehingga dapat terjadi misdiagnosis. Pemeriksaan penunjang berupa dermoskopi, radiologi, histopatologi, dan imunohistokimia terus diperbarui seiring temuan kasus baru. Prosedur ablatif superfisial sering menyebabkan kekambuhan lesi. Terdapat potensi terapi target menggunakan sirolimus namun bedah eksisi masih menjadi pilihan utama. Penting untuk diagnosis dini dan tata laksana tepat mengingat terdapat risiko kekambuhan.

Kata kunci : hiperkeratotik, malformasi vascular, malformasi vena verukosa, MAP3K3, tata laksana

VERRUCOUS VENOUS MALFORMATION: DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Verrucous venous malformation (VVM), formerly known as verrucous hemangioma, is a rare, congenital, non-hereditary vascular malformation. The initial clinical manifestations of VVM include bluish patches that become erythematous to purplish, then enlarge slowly to become verrucous and hyperkeratotic papules, plaques, or nodules. Its etiopathogenesis remains unknown. It used to be one of the unclassified vascular anomalies due to its clinical features consistent with malformations, but it shows positive results on immunohistochemical test for tumors. The identification of somatic mutations in the mitogen-activated protein kinase 3 (MAP3K3) gene has classified it as a venous malformation. Clinically, this lesion often resembles other diseases that may lead to misdiagnosis. Dermoscopy, radiology, histopathology, and immunohistochemistry are continually updated as new cases are found. Superficial ablative procedures often result in the recurrence of the lesions. There is potential for targeted therapy using sirolimus, but surgical excision remains the preferred choice. Early diagnosis and prompt treatment are essential due to the risk of recurrence.

Key word: hyperkeratotic, MAP3K3, treatment, verrucous venous malformation, vascular malformation

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat
Tel: 021-31935383
E-mail: dinaevyana@gmail.com

PENDAHULUAN

Anomali vaskular ditandai dengan perkembangan atau pertumbuhan abnormal pembuluh darah dan/atau limfatik, terdiri atas spektrum penyakit dengan keparahan dan komplikasi yang bervariasi.¹Saat ini *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi tumor, malformasi, serta anomali yang belum dapat diklasifikasi (*unclassified*).²

Malformasi vena verukosa (MVV), yang dahulu dikenal dengan hemangioma verukosa, adalah kelainan kongenital dan nonhereditas yang tergolong langka.^{3,4}Awalnya MVV masuk dalam anomali vaskular *unclassified* berdasarkan ISSVA pada tahun 2014. Hal ini disebabkan oleh karakteristik klinis yang tumpang tindih antara malformasi dengan tumor. Namun berdasarkan penemuan mutasi gen dalam MVV pada tahun 2018 ISSVA menggolongkan kelainan ini ke dalam malformasi vena (MV).⁵

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi anomali vaskular adalah 4,5% sedangkan malformasi vaskular sekitar 1,5% dari populasi umum di dunia.^{5,6} Malformasi yang paling sering adalah MV yakni 40% dari seluruh anomali vaskular.⁷ Estimasi insiden MV mencapai 1–2 kasus per 10.000 penduduk, sedangkan MVV sulit untuk ditentukan karena sangat jarang dan memiliki banyak penamaan berbeda sebelum ditetapkan oleh ISSVA.⁸ Kelainan ini dapat timbul dengan risiko sama pada laki-laki dan perempuan.³

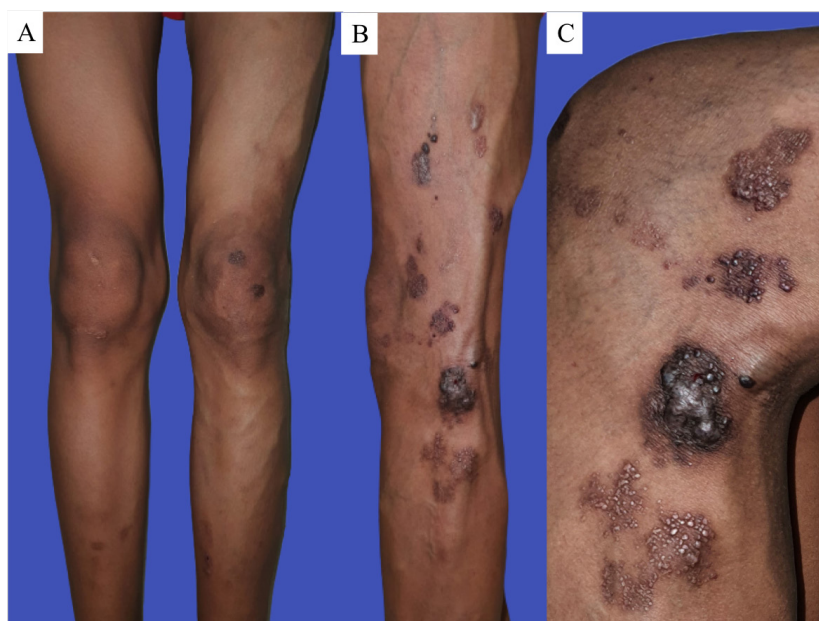
ETIOPATOGENESIS

Anomali vaskular secara umum belum dipahami dengan baik.¹Kelainan pada malformasi vaskular diduga muncul akibat gangguan dalam perkembangan pembuluh darah yang terjadi selama minggu keempat hingga 10 kehidupan intrauterin. Kebanyakan malformasi vaskular bersifat sporadis, walaupun bentuk hereditas telah diidentifikasi.⁹ Tahun 2015 sejumlah peneliti menemukan mutasi somatik pada pasien MVV.³

Mutasi somatik gen *mitogen-activated protein kinase 3* (MAP3K3) ditemukan pada MVV. Mutasi tersebut tidak diamati pada jaringan sehat, saliva individu yang terkena, atau kelainan vaskular lain, termasuk hemangioma, malformasi kapiler, limfatik, atau arteriovena. Gen ini berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel vaskular selama perkembangan embrio. Studi pada embrio mencit dengan mutasi MAP3K3 menyebabkan gangguan perkembangan struktur vaskular pada plasenta, tubuh embrio dan jantung. Gen tersebut juga terlibat dalam angiopoietin 1 dan jalur sinyal tunika interna sel endotel kinase. Jalur ini berperan dalam jenis malformasi vena yang sporadis dan malformasi vena hereditas dominan autosom.³

MANIFESTASI KLINIS

Lesi MVV dapat timbul pada saat lahir atau masa kanak-kanak.^{10,11} Kelainan ini diawali bercak kebiruan yang kemudian menjadi eritematosa hingga keunguan.⁹ Lesi berkembang perlahan menjadi papul, plak, nodul verukosa, berskuama, hiperkeratotik seiring



Gambar 1. Manifestasi klinis malformasi vena verukosa pada tungkai seorang anak laki-laki usia 12 tahun. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

pertumbuhan, setelah trauma, dan infeksi sekunder.^{9,12} Distribusi lesi tersebar tetapi pada beberapa kasus ditemukan secara linier atau mengikuti garis Blaschko dan kadang dijumpai retikular.^{10,13}

Sekitar 95% kasus MVV ditemukan pada ekstremitas bawah dan bersifat unilateral.^{8,14} Kelainan ini juga dapat ditemukan di kepala dan badan.⁹ Terdapat laporan kasus MVV yang terletak pada mukosa oral.¹⁵ Lesi dapat berdarah dengan trauma ringan dan menyebabkan rasa sakit serta ketidaknyamanan yang bermakna.^{10,12} Ukuran lesi mulai dari 2,5 cm hingga 20 cm, dengan ekstensi hingga subkutan. Kelainan tersebut tidak pernah melibatkan otot atau jaringan dalam, berkembang secara lokal dan tidak membaik secara spontan.^{9,12} Manifestasi klinis dapat dilihat pada Gambar 1.

DIAGNOSIS BANDING

Gambaran hiperkeratosis pada MVV yang menonjol dapat menyerupai infeksi atau neoplasma.¹⁰ Secara klinis MVV dapat menyerupai penyakit lain yaitu angiokeratoma sirkumskriptum (AS), angiokeratoma Mibelli (AM), hemangioma infantil (HI), malformasi limfatik (ML), dan melanoma maligna (MM).^{13,16,17}

Kelainan AS masuk dalam kelompok malformasi kapiler-limfatik.² Lesi AS dapat muncul secara tunggal atau multipel dengan warna, ukuran, bentuk, dan lokasi yang bervariasi terutama pada batang tubuh dan ekstremitas. Pada AM, kelainan bersifat hereditas secara dominan autosom. Lesi AM berupa papul-plak hiperkeratotik berwarna merah gelap sirkumskrip pada ekstremitas distal seperti dorsum jari tangan, kaki serta sela jari.¹⁸ Baik AS dan AM (Gambar 2) merupakan kelainan jinak menurut klasifikasi ISSVA.²

Gambaran klinis khas HI adalah lesi kulit merah seperti *strawberry*, terutama bila terletak superfisial (Gambar 2). Pada HI, lesi akan mengalami fase proliferasi cepat dan involusi lambat.¹⁹ Hal ini berbeda dengan MVV yang tidak memiliki kecenderungan untuk involusi.^{9,14}

Pada ML terdapat pelebaran saluran limfatik atau kista yang diklasifikasikan menjadi subtip mikrokistik,

makrokistik, dan campuran akibat mutasi PIK3CA.⁹ Terkadang sulit untuk membedakan MVV dengan ML tipe mikrositik bila secara klinis memiliki tampilan hiperkeratotik (Gambar 2).^{9,17} Bila tampak hiperkeratotik, MVV dapat didiagnosis banding dengan MM.²⁰ Pemeriksaan dermoskopi dapat membantu membedakan MVV dengan MM.¹³

PEMERIKSAAN PENUNJANG

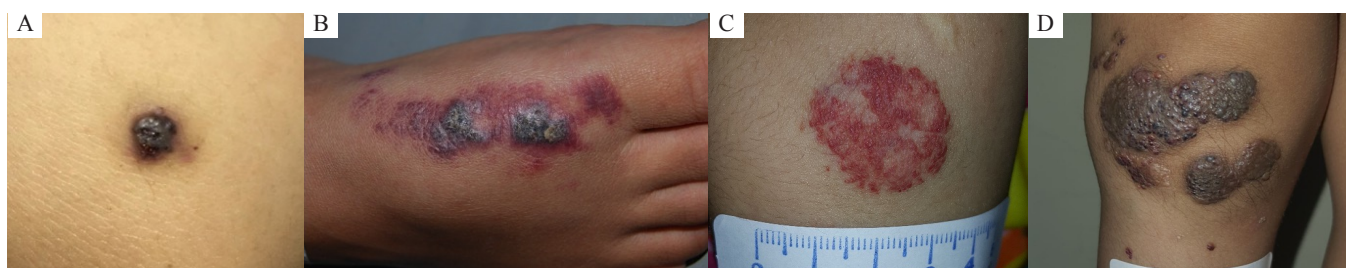
Pemeriksaan laboratorium darah rutin tidak dilaporkan pada berbagai laporan kasus. Terdapat laporan kasus MVV menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin, foto toraks, dan area lesi normal.²⁰ Berikut dipaparkan beberapa pemeriksaan penunjang diurut dari yang paling tidak invasif.

Dermoskopi

Hasil pemeriksaan dermoskopi MVV dapat berbeda tergantung pada jenis dan luas lesi.

Sejumlah laporan kasus yang menunjukkan berbagai nuansa warna biru, termasuk *light blue*, *indigo blue*, *dark bluish-black*, dan *blue-white veil*. *Dark lacunae* yang berbatas tegas terlihat di tepi. Pada lesi lanjut dijumpai gambaran hiperkeratosis lebih menonjol dan *bluish lacunae* yang merupakan dilatasi vaskular. Terdapat pula gambaran *alveolar appearance* disertai banyak elemen kecil, oval hingga poligonal yang dikelilingi oleh pigmentasi yang sedikit lebih gelap (Gambar 3).¹³

Dermoskopi HI menunjukkan struktur pembuluh darah dalam *polymorphous pattern* dengan atau tanpa *red linear* dan *red dilated vessels*. Perbedaan HI dengan MVV adalah pada HI tidak terdapat komponen berwarna kebiruan.¹³ Dermoskopi AS memiliki pola berupa *dark lacunae* dan *whitish veil*, eritema perifer, dan *hemorrhagic crust*.¹³ Gambaran dermoskopis ML terdapat *multicoloured lacunae* (*white*, *yellow*, *red*, dan *dark*), *white lines*, dan *violet dots*.^{17,21} Secara dermoskopis, MM mirip dengan MVV dengan ditemukan gambaran *blue-white veil*. Namun ketiadaan kriteria spesifik melanositik



Gambar 2. Manifestasi klinis (a) angiokeratoma sirkumskriptum pada siku; (b) angiokeratoma Mibelli pada punggung kaki; (c) hemangioma infantil pada lengan anak berusia 5 tahun; dan (d) malformasi limfatik pada lutut. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

pada dermoskopi untuk melanoma dapat membantu kita untuk menyingkirkan diagnosis MM.²² Foto dermoskopi diagnosis banding MVV dapat dilihat pada Gambar 4.

Ultrasonografi

Pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) untuk MV ditemukan kumpulan saluran berbentuk anggur atau tubular hipoekoik, dengan aliran lambat yang kompresibel.²³ Pada MVV, *phlebolith* dan pembuluh yang kompresibel dapat terlihat dan tampak mengalir sesuai aliran vena.²⁴ Pemeriksaan USG dapat membedakan secara cepat malformasi vaskular dengan massa vaskular parenkim yang terdapat pada hemangioma. Namun pemeriksaan ini tidak mampu menggambarkan lesi dalam atau lesi antartulang karena keterbatasan penetrasi sonografik.⁷

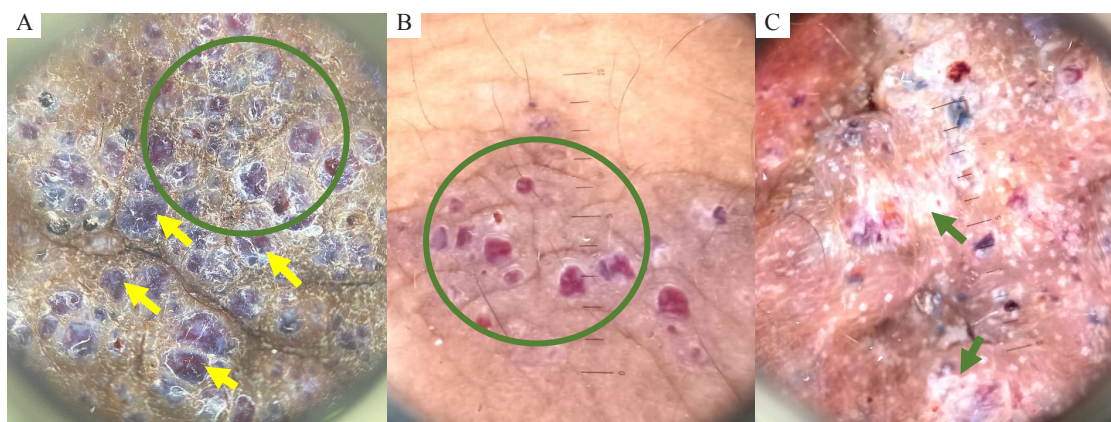
Magnetic Resonance Imaging

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sering digunakan untuk jaringan lunak dan lesi muskuloskeletal, baik jinak dan ganas. Keuntungan non-invasif dari MRI adalah membantu untuk

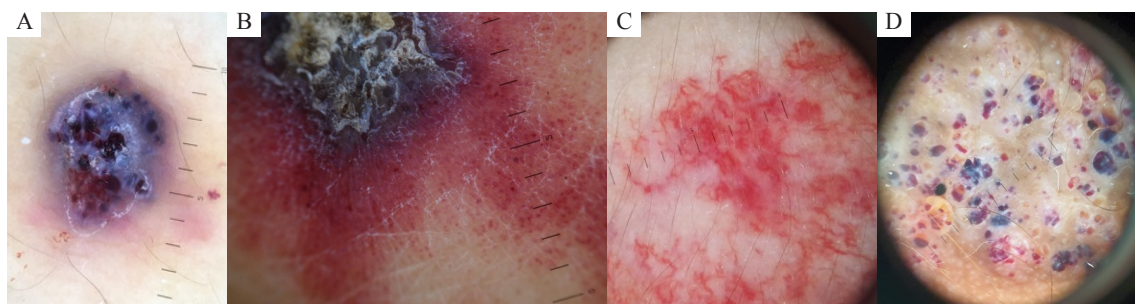
menggambarkan sejauh mana ekstensi lesi sehingga memungkinkan diagnosis sebelum merencanakan terapi definitif yang tepat.²⁵ Modalitas diagnostik ini menjadi pilihan karena mampu menggambarkan bidang dermal dan subkutan serta dapat dimanfaatkan untuk memandu biopsi.²⁰ Studi terhadap 10 pasien MVV memperlihatkan gambaran MRI berupa lesi vaskular aliran lambat yang tidak spesifik.¹²

Histopatologi

Pada epidermis dapat dijumpai hiperkeratosis, papilomatosis, dan akantosis ireguler.¹² Epidermis superficial menunjukkan pembuluh ektatik yang mirip angiokeratoma.¹¹ Pada dermis dan jaringan subkutan tampak proliferasi pembuluh darah berdinding tipis, berdilatasi, dan berukuran kecil hingga sedang yang dapat padat atau jarang.^{11,17} Dapat terlihat proliferasi pembuluh darah kecil berbentuk tidak normal (*bizzare-shaped*) yang tersusun atas selapis sel endotel pada dermis superficial. Proliferasi pembuluh darah abnormal hingga subkutan ini membedakan MVV dengan angiokeratoma yang terbatas pada papila dermis.^{13,18} Gambaran histopatologi MVV dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 3. Tampilan dermoskopi malformasi vena verukosa dari beberapa lesi pasien gambar 1, berupa bluish lacunae (panah kuning, a), alveolar appearance (lingkaran hijau, a-b), dan hiperkeratotik (panah hijau, c). Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM



Gambar 4. Gambaran dermoskopi (a) angiokeratoma sirkumskriptum lesi klinis gambar 2a; (b) angiokeratoma Mibelli lesi klinis gambar 2b; (c) hemangioma infantil lesi klinis pada gambar 2c; dan (d) malformasi limfatik pada lengan lesi klinis gambar 2d. Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

Gambaran histopatologi HI sangat bervariasi selama siklus perjalanan penyakit. Fase proliferasi ditandai massa kapiler tidak berkapsul, terbatas tegas dalam lobulus dibatasi septa halus. Pembuluh darah dilapisi sel endotel membulat dengan inti membesar, terisi banyak sitoplasma, dan perisit membulat. Pada fase involusi ditemukan kapiler regresi dan diganti jaringan lemak, sel mast meningkat dan apoptosis terlihat jelas. Pada akhir involusi, stroma *fibrofatty* dominan dan tampak debris apoptosis dalam sisa kapiler.¹⁹ Pada ML tampak dilatasi duktus limfatik dengan dinding tipis dan materi hialin granular halus dalam lumen pada papila dermis, dapat meluas ke dermis retikular atau jaringan subkutan.²¹

Imunohistokimia

Saat ini belum ada penanda imunohistokimia spesifik untuk mendiagnosis MVV.¹³ Pewarnaan imunohistokimia pada malformasi dan tumor vaskular umumnya menunjukkan hasil positif untuk CD31.^{10,11} Penanda ini juga ditemukan pada MVV.^{10,14} Dalam studi terhadap 74 kasus MVV dilaporkan seluruh spesimen memperlihatkan hasil positif untuk CD31. Selain CD31, sejumlah kasus MVV juga dapat menunjukkan hasil positif untuk penanda tumor yaitu WT-1 (protein Wilms tumor 1) dan GLUT-1 (protein transpor glukosa).¹¹

Penanda WT-1 digunakan untuk membedakan antara tumor dan malformasi vaskular.¹¹ Penanda ini dianggap sebagai gen penekan tumor yang berfungsi menginaktivasi mutasi pada subset tumor Wilms. Studi terhadap delapan kasus MVV memperlihatkan hasil WT-1 positif pada tujuh pasien dengan empat positif pada sitoplasma perisit dan tiga pada sel endotel dan perisit. Kepositifan terlihat sebagian besar pada perisit sehingga tidak memiliki kemaknaan patofisiologis.¹⁷ Hal ini sejalan dengan studi lain dengan hasil WT-1 negatif pada 60 dari 74 pasien MVV. Hasil tersebut memperkuat

identifikasi MVV sebagai suatu malformasi vaskular.¹¹ Penanda ini dapat positif tidak hanya dalam sel endotel proliferasi yaitu tumor, tetapi juga dalam kondisi lain contohnya selama penyembuhan luka.¹⁷

Salah satu penanda lain yaitu GLUT-1 yang digunakan untuk membedakan antara HI dengan malformasi vaskular. Umumnya GLUT-1 negatif pada malformasi vaskular dan limfatik.¹¹ Panel ini dapat digunakan sebagai alat diagnostik tambahan pada lesi vaskular. Panel GLUT-1 negatif dapat menyingkirkan diagnosis HI.²⁶ Studi terdahulu telah banyak melaporkan ekspresi positif GLUT-1 pada kasus MVV. Suatu studi tahun 2014 melaporkan 49 dari 74 kasus MVV positif untuk penanda ini.¹¹ Namun intensitas pewarnaan GLUT-1 lebih lemah pada kasus MVV dibandingkan HI.^{11,17} Masih belum jelas alasan GLUT-1 diekspresikan pada sebagian MVV.¹¹

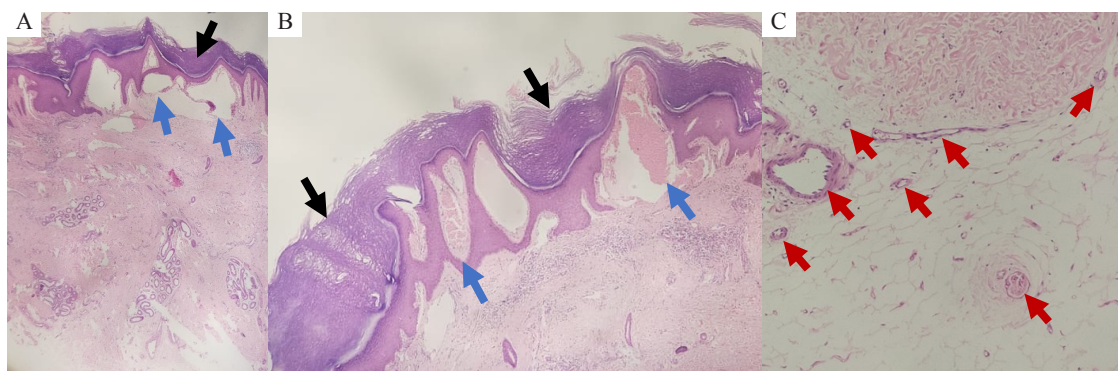
TATA LAKSANA

Tata laksana MVV sulit karena kekambuhan sering terjadi.^{4,27} Lesi MVV cenderung kurang responsif terhadap terapi yang minimal invasif yaitu skleroterapi, embolisasi, dan bedah beku.¹² Uji klinis terbatas mengingat kelangkaan kasus ini. Berikut ini adalah berbagai pilihan terapi dengan *Level of Evidence* (LoE) berdasarkan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* tahun 2011 (lampiran 1).²⁸

Terapi Intervensi

Bedah Eksisi (LoE 3)

Bedah eksisi menjadi pilihan utama karena prosedur ablatif superfisial yaitu bedah listrik dan bedah beku sering menyebabkan kekambuhan.^{13,20} Intervensi bedah harus direkomendasikan ketika pasien mengalami nyeri, perdarahan, gangguan fungsional atau lesi yang tumbuh



Gambar 5. Histopatologi malformasi vena verukosa pada pasien gambar 1. Tampak hiperkeratosis (panah hitam, a-b), dilatasi pembuluh darah pada epidermis superfisial (panah biru, a-b), dan proliferasi pembuluh darah hingga subkutan (panah merah, c). Arsip Divisi Tumor dan Bedah Kulit Departemen Dermatologi & Venereologi FKUI/RSCM

cepat. Pembedahan untuk lesi berukuran kecil atau sedang dapat berupa eksisi sederhana atau eksisi serial dan penutupan kulit primer. Untuk lesi besar memerlukan eksisi dan rekonstruksi dengan *skin graft* atau *flap*.¹² Studi terhadap 10 pasien MVV yang dilakukan bedah eksisi menunjukkan hasil baik.¹²

Studi lain melaporkan sembilan dari 23 pasien MVV menggunakan kombinasi rekonstruksi bedah dan laser CO₂, *pulsed dye laser* (PDL) atau argon pada lesi MVV yang besar dan luas. Terdapat 14 pasien yang memiliki lesi kecil terlokalisasi membaik dengan satu sesi bedah eksisi tanpa kekambuhan. Namun sembilan pasien lain dengan lesi luas memerlukan beberapa tahap pembedahan dengan rerata 3,67 kali. Laser dapat digunakan sebelum atau sesudah pembedahan.²⁹ Laser CO₂ digunakan untuk mengatasi plak verukosa tebal sedangkan argon atau PDL untuk bercak eritematosa yang lebih tipis setelah luka pascabedah membaik.²⁷

Berbagai pilihan terapi yaitu bedah beku, bedah listrik, dan laser dapat dipertimbangkan ketika eksisi tidak memungkinkan.¹⁴ Mengingat risiko kambuh, reseksi harus mencakup bagian dalam lesi dengan margin eksisi satu sentimeter. Jika lesi kecil (<2 cm), maka bedah beku, bedah listrik, atau laser dapat digunakan. Terapi tambahan ini dapat digunakan dalam kombinasi dengan reseksi untuk lesi yang luas guna membantu mengurangi risiko kekambuhan.⁸

Laser (LoE 4)

Studi terhadap delapan pasien MVV yang diintervensi dengan laser CO₂, PDL, dan *dual* PDL-Nd:YAG menunjukkan hasil baik. Terdapat lima pasien yang menjalani total lebih dari 10 sesi kombinasi ketiga laser tersebut, satu pasien sebanyak lima hingga 10 sesi, dan dua pasien kurang dari lima sesi. Pascatindakan laser pasien menggunakan antibiotik topikal asam fusidat 2% setiap hari hingga krusta lepas spontan. Pasien juga harus menghindari paparan sinar matahari pada area lesi selama dua bulan untuk mencegah hiperpigmentasi pascainflamasi.²⁷

Laser CO₂ memperlihatkan respons terbaik pada lesi hiperkeratotik bagian superfisial, tetapi komponen vaskular superfisial dan profunda memperlihatkan respons yang lebih baik dengan laser *dual* PDL-Nd:YAG. Prosedur PDL berguna pada lesi yang sangat dangkal untuk mencegah perkembangan komponen hiperkeratotik lebih dini. Efek samping berupa ulserasi, jaringan parut, hiperpigmentasi dan hipopigmentasi dapat muncul tetapi sebagian besar lesi membaik sehingga meningkatkan kualitas hidup. Tidak ada efek samping infeksi dan respons kepuasan sangat baik dengan skor 8-10 dari total 10.²⁷

Laser Endovenous (LoE 4)

Terdapat teknik lain berupa ablasi dengan *endovenous laser* yang merupakan terapi lini pertama untuk refluks vena superfisial dengan varises pada orang dewasa. Studi pada empat pasien MVV memperlihatkan respons yang baik dengan intervensi tersebut. Teknik laser ini berhasil memperbaiki lesi secara kosmetik, mengurangi gejala nyeri dan pembengkakan.³⁰

Bedah Listrik (LoE 4)

Suatu laporan kasus melaporkan satu pasien MVV berukuran 3 x 2,5 cm yang semula didiagnosis granuloma piogenik dan kurang responsif dengan bedah beku berulang. Pemeriksaan histopatologi memperlihatkan hasil MVV dan pasien dilakukan bedah listrik. Lesi sembuh tanpa kekambuhan selama 1 tahun dengan hasil kosmetik yang dapat diterima.¹⁶

Terapi Sistemik (LoE 3)

Sirolimus adalah suatu inhibitor poten *mammalian target of Rapamycin* (mTOR), suatu serin/treonin kinase yang diregulasi oleh *phosphoinositide 3 kinase* (PI3K) dan protein kinase B (AKT). Jalur PI3K/AKT/mTOR ini meregulasi banyak proses seluler termasuk ekspresi *vascular endothelial growth factor*, yang mengatur limfangiogenesis. Gen MAP3K3 yang mengalami mutasi somatik pada MVV adalah molekul target pada jalur sinyal rapamisin.^{1,4}

Studi kohort pemberian sirolimus oral sebagai monoterapi terhadap 10 pasien MVV menunjukkan reduksi volume lesi hingga 90% pada seluruh pasien. Dosis awal 0,8 mg/m² diberikan dua kali sehari hingga tercapai kadar serum yang diharapkan dengan rentang nilai 6-15 ng/mL. Kadar obat dalam serum dipantau setiap bulan. Ukuran lesi dinilai secara klinis menggunakan MRI dan USG. Nilai tengah durasi waktu respons adalah 25 bulan. Terdapat laporan efek samping berupa ulkus oral ringan pada satu pasien.⁴

Terapi Topikal (LoE 4)

Sebuah studi melaporkan kombinasi 0,05% halobetasol propionat dengan salep asam salisilat 3% dua kali sehari pada satu kasus MVV mampu mereduksi ketebalan lesi secara bermakna dalam dua bulan setelah aplikasi. Kortikosteroid topikal memiliki efek antiinflamasi, imunosupresi, antiproliferasi, dan vasokonstriksi. Sifat keratolitik asam salisilat membantu penetrasi steroid topikal ke dalam lesi hiperkeratotik. Kombinasi steroid topikal dengan asam salisilat akan

mengurangi ukuran lesi sehingga memudahkan reseksi bedah.²⁰

PROGNOSIS

Tingkat kekambuhan MVV sebesar 33%, terutama karena infiltrasi vaskular yang lebih dalam dan lesi lebih besar dari 2 cm.^{8,13} Prognosis untuk MVV baik, dengan kekambuhan rendah jika batas sayatan bedah memadai dan dikombinasikan dengan terapi tambahan lain.⁸

PENUTUP

Secara klinis MVV sering menyerupai penyakit lain sehingga dapat terjadi misdiagnosis. Pemeriksaan dermoskopi, pencitraan, histopatologi, dan imunohistokimia dapat membantu penegakan diagnosis. Identifikasi gen MAP3K3 menjadi penentu sehingga MVV kini masuk dalam kelompok malformasi vaskular berdasarkan klasifikasi ISSVA. Hal tersebut juga memberi peluang terhadap terapi target. Bedah eksisi masih menjadi pilihan utama. Diagnosis dini dan tepat penting untuk menentukan tata laksana serta mengurangi risiko kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams DM, Ricci KW. Vascular anomalies: Diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(3):455–70.
- ISSVA General Assembly, classification for vascular anomalies. Amsterdam:ISSVA, 2018;1–14.
- Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HPW, Taghinia AH, Muliken JB, Warman ML, dkk. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;96(3):480–6.
- Zhang G, Chen H, Zhen Z, Chen J, Zhang S, Qin Q, dkk. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):556–8.
- Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(4):498–508.
- Paolacci S, Zulian A, Bruson A, Manara E, Michelini S, Mattassi RE, dkk. Vascular anomalies: Molecular bases, genetic testing and therapeutic approaches. *Int Angiol.* 2019;38(2):157–70.
- Bly RA, Shivaram G, Monroe EJ. Venous malformations. Dalam: Perkins JA, Balakrishnan K, penyunting. Evidence-based management of head and neck vascular anomalies. Springer International Publishing; 2018. h.171–8.
- Laun K, Laun J, Smith D. Verrucous hemangioma. *Eplasty.* 2019;19:ic1.
- Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Vascular malformations. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019. h. 2636–53.
- Leavens J, Worswick S, Kim GH. Verrucous venous malformation. *Dermatol Online J.* 2019;25(12):0–4.
- Wang L, Gao T, Wang G. Verrucous hemangioma: A clinico-pathological and immunohistochemical analysis of 74 cases. *J Cutan Pathol.* 2014;41(11):823–30.
- Beijnen UEA, Saldanha F, Ganske I, Upton J, Taghinia AH. Verrucous venous malformations of the hand. *J Hand Surg (European Vol).* 2019 Oct 1;44(8):850–5.
- Dhanta A, Chauhan P, Meena D, Hazarika N. Linear verrucous hemangioma—a rare case and dermoscopic clues to diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(1):43–7.
- Nargis T, Pinto M, Bhat S, Shenoy M. M. Linear verrucous hemangioma of the upper limb: A rare case. *Dermatol Online J.* 2017;23(6):4–7.
- Kale TP, Kotrashetti SM, Singh A. Extremely rare isolated and acquired oral presentation – Verrucous hemangioma. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol.* 2016;28(4):331–4.
- Fatani M, Al Otaibi H, Mohammed M, Hegazy O. Verrucous hemangioma treated with electrocautery. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(2):112–7.
- Boccaro O, Ariche-Maman S, Hadj-Rabia S, Chrétien-Marquet B, Frassati-Biaggi A, Zazurca F, dkk. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):e378–81.
- Wang L, Yuan W, Geng S, Xiong Y, Zhang D, Zhao X, dkk. Expression of lymphatic markers in angiokeratomas. *J Cutan Pathol.* 2014;41(7):576–81.
- MacArthur KM, Puttgen K. Vascular tumors. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York; 2019. h. 2042–59.
- Singh J, Sharma P, Tandon S, Sinha S. Multiple verrucous hemangiomas: A case report with new therapeutic insight. In-

- dian Dermatol Online J. 2017;8(4):254.
21. Zaballos P, del Pozo LJ, Argenziano G, Karaarslan IK, Landi C, Vera A, dkk. Dermoscopy of lymphangioma circumscriptum: A morphological study of 45 cases. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):e189–93.
 22. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A review of the structures that facilitate melanoma detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(6):380–90.
 23. Sadick M, Overhoff D, Baessler B, Von Spangenberg N, Krebs L, Wohlgemuth WA. Peripheral vascular anomalies - essentials in periinterventional imaging. *RoFo*. 2020;192(2):150–62.
 24. Wortsman X. *Atlas of Dermatologic ultrasound*. Springer International Publishing; 2018. h.85–113.
 25. Nagarajan K, Banushree C. Usefulness of MRI in delineation of dermal and subcutaneous verrucous hemangioma. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):525.
 26. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokx WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):591–7.
 27. Segura Palacios JM, Boixeda P, Rocha J, González JA, Castro LA, De Daniel Rodríguez C. Laser treatment for verrucous hemangioma. *Lasers Med Sci*. 2012;27(3):681–4.
 28. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, dkk. *OCEBM Levels of Evidence Working Group*. Version 2.1. Oxford:2011.
 29. Yang CH, Ohara K. Successful surgical treatment of verrucous hemangioma: A combined approach. *Dermatologic Surg*. 2002;28(10):913–20.
 30. Patel PA, Barnacle AM, Stuart S, Amaral JG, John PR. Endovenous laser ablation therapy in children: applications and outcomes. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1353–63.

DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA KEKAMBUHAN KUSTA

Caroline Oktarina*, Melani Marissa, Wresti Indriatmi, Sri Linuwih Menaldi

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

ABSTRAK

Kekambuhan kusta didefinisikan sebagai munculnya kembali tanda dan gejala kusta setelah pasien menyelesaikan Multidrug Therapy (MDT) secara adekuat. Indonesia menjadi negara ketiga penyumbang kasus kekambuhan kusta terbanyak, yaitu 284 kasus pada tahun 2018. Faktor yang berperan dalam terjadinya kekambuhan adalah kuman persisters, terapi inadekuat, resistensi obat, terapi yang tidak teratur, monoterapi dapson, indeks bakteriologis awal yang tinggi, jumlah lesi kulit dan saraf yang banyak, hasil tes lepromin negatif, pemberian terapi antireaksi, infeksi human immunodeficiency virus (HIV), dan kehamilan. Apabila memungkinkan, diagnosis kekambuhan dapat ditegakkan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik, serta kriteria histopatologi dan serologis. Dengan kriteria tersebut, diharapkan lebih mudah membedakan kekambuhan dengan reaksi, resistensi, reaktivasi, dan reinfeksi. Tata laksana kekambuhan utamanya adalah pemberian kembali MDT sesuai tipe kekambuhan kusta namun terapi perlu dimodifikasi apabila terjadi resistensi obat. Hal yang penting diperhatikan saat pengobatan kekambuhan adalah tipe kusta, riwayat terapi sebelumnya, dan kemungkinan resistensi obat. Dengan pemahaman dan penegakan diagnosis yang tepat, diharapkan terapi dapat segera diberikan sehingga mencegah kecacatan dan transmisi infeksi.

Kata kunci : kekambuhan, kusta, reaksi, resistensi tata laksana

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LEPROSY RELAPSE

ABSTRACT

Leprosy relapse is defined as the reappearance of leprosy's signs and symptoms following the completion of adequate Multidrug Therapy (MDT) regimen. Indonesia is the third biggest contributor to leprosy relapse with 284 cases in 2018. Several factors contribute to the occurrence of relapse, which include the presence of persisters, history of inadequate therapy, drug resistance, history of irregular treatment, history of dapsone monotherapy, high initial bacteriological index, high number of skin and nerve lesions, negative lepromin test, history of antireaction therapy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pregnancy. Diagnosis of relapse can be established based on clinical, bacteriological, and therapeutic criteria, also histopathological and serological criteria, if possible. With those criteria, it should be easier to differentiate relapse from leprosy reaction, resistance, reactivation, and reinfection. The principal management for leprosy relapse is re-administration of MDT according to the type of relapse; however, therapy should be modified if there are any evidences of drug resistance. Things that are important to be taken into account during relapse treatment are leprosy type, past medication history, and the possibility of drug resistance. With proper knowledge and diagnostic algorithm, it is expected that the treatment can be administered immediately to prevent disability and transmission of infection.

Key word: leprosy, management, reaction, relapse, resistance

Korespondensi:

Jalan Diponegoro No. 71, Jakarta Pusat
Tel: +622131935383
Fax: +62213905072
E-mail: caroline.oktarina17@gmail.com

PENDAHULUAN

Kusta, lepra, atau *morbus* Hansen adalah infeksi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dengan manifestasi klinis pada kulit, sistem saraf tepi, mata, membran mukosa, tulang, dan testis. Infeksi ini menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan walaupun sebenarnya dapat disembuhkan.¹ Sebanyak 159 negara melaporkan 208.619 kasus baru pada tahun 2018 dengan prevalensi 0,24 per 100.000 orang. Indonesia melaporkan 17.017 kasus baru dan merupakan negara ketiga penyumbang kasus terbanyak.²

Salah satu tolok ukur keberhasilan pengobatan kusta adalah laju kekambuhan yang ditentukan dari angka kesembuhan penyakit kusta yang berkaitan erat dengan laju *release from treatment* (RFT). Program yang berjalan perlu dievaluasi lebih lanjut apabila laju kekambuhan melebihi 5%. Risiko kekambuhan 10 kali lebih rendah pada pasien yang menerima *multidrug treatment* (MDT) dibandingkan penerima monoterapi dapson. Berdasarkan estimasi *World Health Organization* (WHO), risiko kekambuhan sembilan tahun setelah MDT dihentikan adalah 0,77% pada kusta multibasilar (MB) dan 1,07% pada kusta pausibasilar (PB).³

Pada tahun 2017, sebanyak 53 negara melaporkan laju RFT lebih dari 85% dari seluruh kasus kusta. Sebanyak 3.361 kasus kekambuhan dilaporkan pada tahun 2018 dengan Brazil dan India sebagai penyumbang kasus terbanyak diikuti Indonesia sebanyak 284 kasus (8,4%) dengan laju kekambuhan 1,7%.² Laju kekambuhan kusta di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta mencapai 1,2% pada tahun 2015-2019, mencakup 0,5% kusta PB dan 0,7% kusta MB.

Laju kekambuhan adalah salah satu tolok ukur yang digunakan untuk menilai keberhasilan tata laksana kusta sehingga penting dilakukan studi untuk mengetahui kasus kekambuhan di dunia dan tata laksana untuk menekan angka kekambuhan. Tinjauan pustaka ini bertujuan menelaah kekambuhan pada penyakit kusta dan tata laksananya.

DEFINISI

Dengan penemuan MDT, definisi kesembuhan pada kusta adalah pasien yang telah menerima MDT secara adekuat. MDT diberikan sebanyak 12 dosis selama 12-18 bulan pada kusta MB dan 6 dosis selama 6-9 bulan pada kusta PB, dengan syarat kapanpun selama terapi, pasien setidaknya mengonsumsi dua per tiga dosis yang seharusnya.³

Definisi kekambuhan kusta mencakup:

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Kusta PB³

Pandian dkk.	Boerrigter dkk.	Linder dkk.
Perluasan lesi kulit	Lesi kulit baru atau bertambah	Tanda penyakit kusta yang kembali aktif
Infiltrasi	besarnya lesi kulit yang sudah ada	setelah selesai diberikan satu periode terapi kusta
Eritema	didukung oleh pemeriksaan klinis dan histopatologi	
Lesi kulit baru	setelah pasien menyelesaikan MDT dan tanpa tanda-tanda RR	
Nyeri saraf		
Paralisis otot yang baru		
Hasil pemeriksaan bakteriologis positif		

Guide to leprosy control (WHO 1988)

Pasien yang telah menyelesaikan MDT secara adekuat namun kembali muncul tanda dan gejala penyakit kusta selama masa pemantauan atau setelahnya. Masa pemantauan didefinisikan dua tahun untuk kusta PB dan lima tahun untuk kusta MB.³

Kriteria Becx-Bleumink

Diagnosis kekambuhan ditegakkan apabila didapat lesi kulit baru, lesi lama kembali aktif, indeks bakteriologis (IB) 2+ atau lebih pada 2 sampel, kehilangan fungsi saraf baru, temuan sesuai kekambuhan pada pemeriksaan histopatologi kulit atau saraf, serta aktivitas lepromatosa pada mata.³

Kekambuhan kusta PB

Kasus kekambuhan kusta PB sulit dibedakan secara klinis dengan reaksi reversal (RR) lanjut, berbeda dengan kasus kekambuhan kusta MB yang mudah dikenali secara klinis.³ Kriteria diagnosis kekambuhan kusta PB ditampilkan pada Tabel 1.³

INTERVAL KEKAMBUHAN

Interval kekambuhan atau masa inkubasi kekambuhan menjadi pedoman untuk penentuan masa pemantauan pasien kusta sesudah RFT. Lebih dari 50% kasus kekambuhan pada pasien yang menerima monoterapi dapson terjadi dalam tiga tahun pada kasus nonlepromatosa, lima tahun pada kasus *borderline*, dan enam tahun pada kasus lepromatosa. Pada penerima MDT, interval kekambuhan kusta PB sama dengan monoterapi dapson sedangkan pada kusta MB median interval kekambuhan adalah sembilan tahun.³

KLASIFIKASI KEKAMBUHAN

Kekambuhan kusta dapat diklasifikasikan menjadi

kekambuhan dini dan lanjut. Kekambuhan dini terjadi dalam 0-3 tahun setelah RFT akibat kesalahan tipe kusta saat awal terapi sehingga durasi terapi tidak adekuat atau terapi tidak teratur. Kekambuhan lanjut terjadi dalam 3-10 tahun setelah RFT akibat resistensi obat atau kuman *persisters* atau reinfeksi.³

FAKTOR PREDISPOSISI KEKAMBUHAN

Kuman *persisters*

Kuman *persisters* adalah organisme yang bertahan pada pejamu secara permanen atau dorman parsial walau telah diberikan terapi. Kuman *persisters* dapat ditemukan pada lokasi yang rentan secara imunologis, seperti saraf dermis, otot polos, kelenjar getah bening, iris, sumsum tulang, dan hati. Kuman *persisters* ditemukan pada 10% pasien kusta MB dan proporsinya semakin meningkat seiring meningkatnya IB.³ Terapi yang lebih lama dikaitkan dengan keparahan dan kuman *persisters*.⁴

Terapi inadekuat

Terapi inadekuat umumnya terjadi akibat kesalahan diagnosis kusta MB sebagai kusta PB.³ Pasien yang diberi enam dosis MDT berisiko 3,62 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan dibandingkan pasien yang menerima 12 dosis MDT, yang mendukung teori kemungkinan kesalahan diagnosis kusta MB sehingga terapi yang diberikan inadekuat.⁴

Resistensi obat

Resistensi primer terjadi akibat infeksi *M. leprae* dengan galur resisten sedangkan resistensi sekunder terjadi akibat terapi tidak teratur atau monoterapi.³ Empat kasus resistensi dilaporkan dari 92 kasus kekambuhan kusta di Brazil dengan median waktu sejak RFT hingga kekambuhan 3,26 tahun pada pasien dengan resistensi obat, yang lebih singkat dibandingkan pasien tanpa resistensi (9,45 tahun).⁵

Terapi tidak teratur

Terapi tidak teratur umumnya disebabkan suplai obat tidak memadai atau ketidakpatuhan pasien.³ Pasien yang mendapatkan terapi yang tidak teratur memiliki risiko 3,8 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan.⁴

Monoterapi dapson

Laju kekambuhan lebih tinggi pada pasien yang menerima monoterapi dapson dibandingkan MDT akibat perkembangbiakan organisme yang resisten terhadap obat.³ Monoterapi dapson dikaitkan dengan banyaknya

kejadian resistensi terhadap dapson. Pada pasien kekambuhan ditemukan 70% kasus resistensi terhadap dapson, lima kasus diantaranya menerima monoterapi dapson.⁶

IB awal tinggi

Pasien dengan IB tinggi sebelum terapi memiliki risiko kekambuhan lebih tinggi. Pasien dengan kusta lepromatosa memiliki imunitas selular yang buruk sehingga lebih sering ditemukan kuman *persisters* yang mudah memicu kekambuhan.³ Pasien dengan IB sebelum terapi $\geq 2+$ memiliki risiko 4,294 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan dibandingkan dengan pasien dengan IB $< 2+$.⁷

Jumlah lesi kulit dan saraf

Laju kekambuhan tinggi dikaitkan dengan banyak lesi kulit dan saraf (lebih dari lima buah dan terdapat pada tiga atau lebih area tubuh). Antibodi mikobakterial telah ditemukan pada pasien kusta tuberkuloid (TT) dan *borderline tuberculoid* (BT) yang memiliki banyak lesi kulit, yang mengindikasikan terdapat banyak organisme. Maka, kasus ini mungkin sebenarnya bukan kusta PB dengan pemberian MDT selama 6 bulan kemungkinan inadekuat.³

Tes lepromin negatif

Pasien dengan kusta tipe *borderline* dan tes lepromin positif ditemukan memiliki laju kekambuhan lebih rendah.³ Pasien dengan kusta tipe selain *borderline* memiliki risiko 7,1 kali lebih besar mengalami kekambuhan dibandingkan seluruh tipe *borderline*.⁴

Terapi antireaksi

Salah satu faktor yang dipikirkan berperan pada reaksi dan kekambuhan adalah kuman *persisters*.³ Pasien yang diberikan terapi antireaksi memiliki risiko 4,881 lebih besar untuk mengalami kekambuhan. Risiko ini tidak terkait supresi imun oleh kortikosteroid tetapi akibat kebanyakan reaksi merupakan eritema nodosum leprosum (ENL) yang ditemukan pada pasien kusta MB dengan *persisters*.⁷

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV)

Risiko kekambuhan meningkat pada pasien dengan koinfeksi HIV dan kusta dilaporkan sebagai penyakit rekonstitusi imun pada pasien yang mendapatkan *highly active antiretroviral treatment* (HAART).³

Kondisi fisiologis

Kehamilan, terutama pada trimester ketiga, seringkali dikaitkan dengan kekambuhan.⁸ Kekambuhan pada kehamilan diduga akibat penurunan imunitas selular yang ditandai dengan penurunan regulasi respons T-helper 1 (Th1) dan penurunan produksi *interleukin-2* (IL2).⁸⁻¹⁰

MANIFESTASI KLINIS

Pada kusta MB, kekambuhan lebih sering terjadi pada usia lanjut sedangkan kasus kusta PB lebih sering ditemukan pada usia muda. Laki-laki cenderung sering mengalami kekambuhan kemungkinan karena prevalensi kusta lebih banyak pada laki-laki. Pada populasi perempuan dengan kusta, kekambuhan lebih sering ditemukan pada ibu hamil dan menyusui.³

Manifestasi kekambuhan kusta PB

Lesi lama yang sudah menyembuh menunjukkan aktivitas baru, seperti eritema, infiltrasi, perluasan, lesi satelit, serta peningkatan jumlah lesi. Saraf sehat menjadi nyeri dan menebal, disertai perluasan area mati rasa dan defisit motorik. Kekambuhan dapat terjadi hanya pada saraf dan dapat disertai perubahan tipe kusta.³ Kusta PB dilaporkan dapat mengalami kekambuhan dalam bentuk MB.¹¹

Manifestasi kekambuhan kusta MB

Infiltrasi muncul di berbagai bagian tubuh yang dapat disertai papul dan nodus subkutan merah muda, lembut, dan mengkilap. Papul dapat membentuk plak dan membesar, serta teraba seperti memiliki selubung. Papul dan nodus dapat ditemukan pada palatum durum, bibir bagian dalam, dan glans penis. Sampel pemeriksaan apusan kulit diambil dari bagian dalam nodul. Pembengkakan nodular dapat ditemukan di sekitar saraf kulit dan saraf perifer disertai dengan kehilangan fungsi, penebalan dan/atau nyeri pada saraf yang sebelumnya sehat, dan area mati rasa bertambah. Kekambuhan dapat berupa kusta histoid. Kusta dengan keterlibatan mata dapat mengalami kekambuhan dalam bentuk mutiara iris atau lepromata.³ Sebuah kasus kekambuhan kusta dilaporkan dengan manifestasi klinis hanya pada saraf tanpa keterlibatan kulit pada pasien kusta MB setelah RFT 6 tahun.¹²

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan mikrobiologi, imunologi, dan histopatologi dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta. Pemeriksaan mikrobiologi

terdiri atas teknik *in-vivo*, *in-vitro*, dan molekular. Teknik *in-vivo* dilakukan dengan menginokulasi bakteri pada kaki mencit. Teknik *in-vitro* mencakup pemeriksaan indeks morfologi, perwarnaan *fluorescein diacetate-ethidium bromide* (FDA-EB), *laser microprobe mass analysis* (LAMMA), pengukuran adenosin trifosfat (ATP), dan pemeriksaan berbasis makrofag. Teknik molekular mencakup pemeriksaan yang menargetkan asam deoksiribonukleat dan asam ribonukleat serta *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan imunologi mencakup pemeriksaan antibody *phenolic glycolipid 1* (PGL-1), *natural disaccharide-octyl-bovine serum albumin enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), dan pemeriksaan berbasis interleukin. Pemeriksaan histopatologi dan mikrobiologi harus dilakukan minimal 1 kali setiap 6 bulan selama pengobatan dan diulang hingga 5 tahun setelah hasilnya negatif.³

KRITERIA DIAGNOSIS KEKAMBUHAN

Diagnosis kekambuhan cukup ditegakkan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik. Kriteria histopatologi dan serologi dapat digunakan jika fasilitas memadai. Diagnosis kekambuhan kusta PB ditegakkan apabila terdapat manifestasi klinis sesuai kusta PB, peningkatan IB, tidak membaik dengan pemberian steroid, temuan histopatologi sesuai kusta PB, atau peningkatan kadar indikator serologis. Kekambuhan kusta MB ditegakkan apabila terdapat manifestasi klinis sesuai kusta MB, peningkatan IB, tidak membaik dengan pemberian steroid, temuan histopatologi sesuai kusta MB, peningkatan kadar indikator serologis, atau skor ≥ 3 pada sistem penilaian Linder.³ IM tidak digunakan karena sulit distandarisasi dan kurang reliabel di lapangan.¹³

Kriteria klinis³

Kriteria klinis dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta PB maupun MB. Kriteria klinis mencakup ukuran dan luas lesi bertambah, timbul lesi baru, eritema dan infiltrasi pada lesi yang telah menyembuh, serta keterlibatan saraf (penebalan atau nyeri).

Kriteria bakteriologis

Kriteria ini digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta MB. Dengan asumsi penurunan IB 0,5-1 log-unit/tahun pada kusta MB, estimasi IB pada akhir terapi dapat dihitung dengan rumus:³

Estimasi IB pada akhir terapi = IB pada awal terapi – jumlah tahun yang dibutuhkan untuk mencapai RFT

Pada pasien dengan IB positif di awal terapi, diagnosis kekambuhan ditegakkan apabila dalam dua kali pemeriksaan berturut-turut setelah RFT terdapat peningkatan IB $>2+$ pada dua lokasi pengambilan, dengan catatan pasien telah mengonsumsi minimal 75% dari obat yang diberikan. Pada pasien dengan hasil negatif sebelumnya, bila hasil pemeriksaan IB positif dalam dua kali pemeriksaan selama masa pemantauan dapat ditegakkan sebagai kekambuhan.³

Kekurangan kriteria ini adalah kekambuhan dengan IB $<2+$ tidak terdiagnosis, yang mungkin terjadi pada pasien dengan imunitas tinggi dan ketika fase awal perkembangbiakan bakteri, serta kualitas pemeriksaan apusan kulit yang beragam.³

Kriteria terapeutik

Kriteria terapeutik dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis kekambuhan kusta PB maupun MB. Apabila pasien yang diduga mengalami RR diberikan prednisolon dengan dosis 1 mg/kg/hari, RR akan sembuh sepenuhnya dalam 2 bulan. Jika dalam 4 minggu setelah pemberian kortikosteroid, gejala tidak membaik atau bertambah parah, diagnosis kekambuhan dapat ditegakkan.¹⁴ Pemberian steroid pada kasus kekambuhan yang tidak terdeteksi dapat menyebabkan perkembangbiakan bakteri.³ Walaupun demikian, Efek imunosupresi steroid tidak dikaitkan dengan meningkatnya risiko kekambuhan, melainkan akibat kebanyakan reaksi terjadi pada kusta MB dengan *persisters*.⁷

Kriteria histopatologi

Kriteria histopatologi untuk kusta PB adalah munculnya granuloma yang telah regresi sebelumnya sedangkan kriteria untuk kusta MB adalah peningkatan infiltrasi makrofag disertai peningkatan IB dan BTA solid.³

Kriteria serologis

Indikator serologis untuk kekambuhan kusta MB, yaitu tipe *lepromatous leprosy* (LL), adalah antibodi IgM PGL-1.³ Pemeriksaan ini digunakan untuk menegaskan diagnosis kekambuhan dan didapatkan peningkatan kadar antibodi setelah sebelumnya menurun saat pasien dinyatakan RFT.¹⁴

Sistem penilaian Linder untuk kekambuhan kusta MB

Sebuah sistem penilaian telah dikembangkan oleh Linder untuk kekambuhan kusta MB (Tabel 2).

Tabel 2. Sistem Penilaian Linder untuk Kekambuhan Kusta MB³

Faktor	Skor
Waktu	
Durasi sejak RFT (dalam bulan)	
≤ 12	0
13-24	1
25-60	2
>60	3
Risiko	
IB awal sebelum terapi ≥ 3	1
Manifestasi klinis saat kekambuhan	
IB pada satu buah lesi $\geq 2+$, lebih tinggi dari estimasi IB (dihitung dengan asumsi penurunan 1 log-unit/tahun)	1
Rerata IB $\geq 2+$ lebih tinggi dari estimasi IB	1
Tidak ada tanda-tanda reaksi kusta	1

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Kriteria ini lebih sensitif dibandingkan kriteria WHO. Kekambuhan didiagnosis jika skor ≥ 3 .³

DIAGNOSIS BANDING

Perbedaan kekambuhan dan reaksi

Kekambuhan dan RR memiliki gambaran granuloma yang serupa pada pemeriksaan histopatologi.^{3,15} Perbedaannya adalah peningkatan IB pada kekambuhan tidak ditemukan pada kasus RR. Terdapat beberapa gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang yang dapat membedakan keduanya (Tabel 3 dan 4).³

Perbedaan kekambuhan dan resistensi

Resistensi terhadap dapson sering ditemukan. Sejak penggunaan MDT, resistensi terhadap rifampisin dan ofloksasin sering terjadi akibat terapi tidak teratur (Tabel 5). Resistensi terhadap klofazimin sangat jarang terjadi sehingga mekanismenya masih belum diketahui. Resistensi terhadap rifampisin ditemukan sebanyak 5,1% pada 1.143 kasus kekambuhan.¹⁶

Perbedaan kekambuhan dan reaktivasi

Reaktivasi terjadi akibat terapi tidak tuntas atau tidak teratur. Reaktivasi timbul segera setelah penyakit membaik sedangkan kekambuhan muncul setelah RFT dan penyakit sembuh selama beberapa saat.³ Reaktivasi sering terjadi pada kusta *borderline* yang tidak stabil secara klinis dan imunologis. Reaktivasi disebabkan oleh produksi sitokin proinflamasi lokal (terutama interferon- γ dan *tumor necrosis factor- α*) yang

Tabel 3. Perbedaan kekambuhan dan RR³

Kriteria	Kekambuhan	RR
Awitan penyakit	1 tahun atau lebih setelah RFT	Umumnya 6 bulan setelah RFT dan dapat berulang hingga 2 tahun setelah RFT
Tipe kusta	Semua tipe	Tipe borderline
Lesi kulit	Bertambahnya dan meluasnya lesi, tidak nyeri, konsistensi seperti karet, jarang disertai edema tangan dan kaki	Bertambahnya eritema, bengkak, nyeri dengan penekanan, konsistensi seperti berisi cairan; tipe kusta dapat berubah; edema tangan atau kaki
Ulserasi	Tidak ada	Ada pada reaksi berat
Lesi baru	Sedikit hingga banyak	Sedikit, morfologi sama
Saraf	Keterlibatan saraf yang sebelumnya sehat; tidak ada nyeri spontan; nyeri dengan penekanan, defisit sensorik dan motorik lambat dan merambat	Neuritis akut; nyeri pada saraf; abses pada saraf; paralisis otot tiba-tiba disertai peningkatan area yang baal
Pemeriksaan apusan kulit	Ditemukan hasil BTA positif pada pasien dengan apusan kulit negatif	IB terus menurun disertai peningkatan granularitas basil
Tes lepromin	Reaksi Mitsuda sesuai tipe kusta saat kekambuhan	Reaksi Mitsuda semakin positif
Respons terhadap steroid sistemik	Tidak ada respons atau respons parsial	Lesi menyembuh sepenuhnya dalam 2-4 minggu

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 4. Perbedaan kekambuhan dan reaksi eritema nodosum leprosum (ENL)³

Kriteria	Kekambuhan	Reaksi ENL
Riwayat terapi	Setelah RFT pada kusta borderline borderline (BB), BL, LL	Dalam dua tahun sejak memulai terapi kusta
Awitan	Tidak disadari	Tiba-tiba
Gejala konstitusional	Tidak ada	Ada
Tanda klinis	Papul dan nodul tidak nyeri, tidak hangat, merah muda, tidak memudar warnanya saat ditekan, melingkupi seluruh lapisan kulit	Nodul nyeri, hangat, eritematosa, memudar warnanya saat ditekan, terletak superfisial
Pemeriksaan apusan kulit	IB $\geq 2+$, BTA solid-panjang, globi $\pm$	BTA fragmen, polimorfik
Perjalanan penyakit	Perubahan warna merah muda menjadi sewarna kulit, konsistensi lunak menjadi kenyal dalam hitungan bulan	Perubahan warna merah menjadi kebiruan dan lebih gelap, menghilang dalam 48-72 jam

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 5. Perbedaan kekambuhan dan resistensi³

Kriteria	Kekambuhan	Resistensi
Penyebab	Kuman persisters	Resistensi primer dan sekunder
Awitan	Rekurensi setelah RFT	Diawali perbaikan namun diikuti perburukan klinis
Lesi	Lesi lama kembali aktif	Timbul lesi baru
Perubahan tipe kusta	Tipe kusta jarang menurun	Tipe kusta menurun

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 6. Rekomendasi terapi pada kasus kekambuhan³

Resistensi	Kasus	Rekomendasi Terapi
M. leprae sensitif terhadap seluruh jenis obat	Kekambuhan setelah MDT MB	Pemberian kembali MDT sesuai tipe kusta (MB atau PB)
M. leprae resisten terhadap dapson	Kekambuhan setelah sembuh dengan monoterapi dapson	MDT sesuai WHO
M. leprae resisten terhadap rifampisin atau rifampisin dan dapson	Kasus resistensi dapson primer atau sekunder pada kusta MB yang menerima MDT MB namun tidak mengkonsumsi klofazimin seperti seharusnya (layaknya monoterapi rifampisin)	Klofazimin 50 mg/hari selama 24 bulan ditambah 2 obat berikut ini selama 6 bulan: 1. Ofloksasin 400 mg/hari 2. Minosiklin 100 mg/hari 3. Klaritromisin 500 mg/hari Dilanjutkan ofloksasin 400 mg/hari atau minosiklin 100 mg/hari selama 18 bulan

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

memicu cedera jaringan.¹⁷

Perbedaan kekambuhan dan reinfeksi

Reinfeksi sulit dibuktikan terutama pada daerah endemis. Pasien kusta lepromatosa yang sembuh tidak menjadi imunokompeten sepenuhnya sehingga walaupun risiko reinfeksi rendah, terdapat risiko yang signifikan bagi pasien tersebut. Pasien kusta umumnya tetap tinggal di daerah endemis kusta dan kembali terpajan terhadap *M. leprae* sehingga sering terjadi reinfeksi. Pada reinfeksi, masa inkubasi sulit diduga dan lesi baru kulit maupun saraf tidak menyerupai lesi awal. Namun, ketika ditemukan pasien dengan interval sejak RFT hingga terjadi lesi baru melebihi masa inkubasi (umumnya lebih dari 15 tahun), dapat dipikirkan kemungkinan reinfeksi.^{18,19}

TATA LAKSANA KEKAMBUHAN

Pengobatan kekambuhan harus segera dimulai untuk mencegah kecacatan dan transmisi infeksi. Pasien dengan IB sebelum terapi $\geq 4+$ sebaiknya diberikan terapi dan pemantauan lebih lama. Tata laksana utama kekambuhan kusta adalah MDT sesuai jenis kustanya, yaitu MDT PB untuk kekambuhan kusta PB dan MDT MB untuk kekambuhan kusta MB. Modifikasi MDT perlu dilakukan jika ditemukan resistensi obat.³

Tipe kusta

Pasien kusta umumnya mengalami kekambuhan dengan tipe yang sama. Akan tetapi, pasien kusta PB kadang-kadang mengalami kekambuhan dalam bentuk MB sehingga perlu diberikan MDT MB.³

Riwayat terapi sebelumnya

Pasien yang sebelumnya menerima monoterapi

dapson atau klofazimin ketika mengalami kekambuhan perlu diberikan MDT sesuai tipe kustanya.³

Resistensi obat

Terapi perlu dimodifikasi apabila pasien resisten terhadap rifampisin (Tabel 6).³

KEGAGALAN RESPONS TERAPI

Tidak tampaknya perbaikan klinis maupun bakteriologis meskipun terapi adekuat atau perburukan selama terapi digolongkan sebagai gagal merespons terapi. Kasus ini berpotensi kekambuhan sehingga penanganan perlu diberikan untuk membedakan reaksi atau kegagalan respons terapi. WHO mendefinisikan hasil memuaskan MDT sebagai pasien yang patuh berobat dengan hasil akhir basil mulai menghilang pada kusta MB dan lesi membaik secara umum pada kusta PB dan MB. Lesi kemungkinan belum menghilang seluruhnya ketika terapi dihentikan. Perbaikan yang lambat dapat menandakan kegagalan terapi sehingga pemantauan perlu dilakukan setidaknya dua tahun atau jika memungkinkan sampai lima tahun. Antimikroba alternatif perlu dipertimbangkan pada kasus ini.³

KESIMPULAN

Kekambuhan kusta adalah sebuah hambatan dalam mencapai target eliminasi kusta. Penegakan diagnosis kekambuhan dapat dilakukan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik serta kriteria histopatologi dan serologi jika memungkinkan. Tata laksana kekambuhan kusta bergantung pada tipe kusta saat kekambuhan dan ada tidaknya resistensi obat. Kekambuhan kusta diharapkan dapat segera ditangani dan menurunkan angka morbiditas pasien kusta dengan pemahaman yang baik mengenai hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:80–94.
- Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. 2019. Dalam: *Weekly epidemiological record* [Internet]. Geneva: World Health Organization; [389–412]. Diunduh dari: https://www.who.int/wer/2019/wer9435_36/en/.
- Thappa D, Kaimal S, Gupta D. Relapse in Leprosy. Dalam: Kumar B, Kar H, penyunting. *IAL Textbook of Leprosy*. Edisi ke-2. India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2017. h. 562–72.
- Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Revista de Saúde Pública.* 2011;45:756–64.
- da Silva Rocha A, Cunha M, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1912–7.
- Cardona-Castro N. Leprosy in Colombia. *Curr Trop Med Rep.* 2018;5:85–90.
- Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, Leon-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* 2012;83:247–60.
- Sarkar R, Pradhan S. Leprosy and women. *Int J Womens Dermatol.* 2016;2:117–21.
- Nogueira PSF, Moura ERF, Dias AA, Américo CF, Aguiar LR, Valente MMQP. Characteristics of pregnant and lactating women with leprosy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2015;48:96–8.
- Ozturk Z, Tatliparmak A. Leprosy treatment during pregnancy and breastfeeding: A case report and brief review of literature. *Dermatol Ther.* 2017;30.
- Shen J, Yan L, Sun P. Clinical features of relapse after multi-drug therapy for leprosy in China. *Lepr Rev.* 2015;86:165–9.
- Teixeira LO, Silva CM, Akamatsu HT, Barreto JA, Soares CT. Neural relapse in multibacillary leprosy 6 years after end of treatment. *An Bras Dermatol.* 2012;87:305–8.
- Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: The AMFES cohort. *Lepr Rev.* 2000;71:325–31.
- Saar M, Hanus I, Huber K, Beissner M, Loscher T, Bretzel G. Report on an unusual case of leprosy from Germany: just an exception of the rule? *Infection.* 2019;47:1065–9.
- Naafs B, van Hees CL. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin Dermatol.* 2016;34:37–50.
- Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suflys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1305–10.
- Sales-Marques C, Cardoso CC, Alvarado-Arnez LE, Il-laramendi X, Sales AM, Hacker MA, et al. Genetic polymorphisms of the IL6 and NOD2 genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005754.
- Goncalves FG, Belone AFF, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:460.
- Gitte SV, Nigam C, Chakraborty AB, Kamble K, Soni M, Gahlot R. Profile of Person Affected by Leprosy with Clinical Relapse among in High Endemic State of India. *J Microbiol Infect Dis.* 2018:103–7.

DAMPAK PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS ANTIRETROVIRAL ORAL TERHADAP INFEKSI MENULAR SEKSUAL

Noer Kamila*, Yudo Irawan, Hanny Nilasari

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

ABSTRAK

World Health Organization (WHO) menganjurkan penggunaan pre-exposure prophylaxis (PrEP) pada pasien HIV negatif sejak tahun 2015. Terapi PrEP menggunakan obat antiretroviral (ARV) dapat diberikan pada kelompok yang memiliki risiko tinggi dengan dosis tunggal harian atau dosis intermiten. Rekomendasi WHO penggunaan PrEP secara spesifik harus menggunakan tenofovir tunggal atau dapat dikombinasikan dengan obat ARV lainnya. Beberapa penelitian melaporkan efektivitas PrEP mampu menurunkan insiden kasus baru HIV hingga 92%. Terdapat potensi yang perlu diperhatikan mengenai pemberian PrEP, yaitu peningkatan perilaku seksual yang tidak aman, peningkatan insiden infeksi menular seksual (IMS), potensi resistensi virus, dan kecenderungan untuk melakukan hubungan aktifitas seksual berisiko lebih sering. Hal tersebut ditunjang oleh beberapa studi yang melaporkan peningkatan insiden IMS setelah era PrEP pada kelompok berisiko dan penurunan penggunaan kondom pada kelompok PrEP. Peningkatan kasus terjadi hampir di seluruh penyakit IMS yang disebabkan oleh bakteri sedangkan untuk penyakit IMS yang disebabkan oleh virus relatif menetap. Pemberian PrEP harus disertai dengan konseling dan pemeriksaan kesehatan berkala khususnya terkait infeksi menular seksual. Tinjauan pustaka ini disusun untuk memahami dampak pemberian PrEP terhadap angka kejadian IMS.

Kata kunci : IMS, perilaku seksual, Pre-exposure prophylaxis (PrEP)

THE IMPACT OF ORAL ANTIRETROVIRAL PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

ABSTRACT

World Health Organization has recommended the use of Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in HIV negative patients since 2015. PrEP therapy using antiretroviral drugs (ARV) is given to high-risk groups with single daily or intermittent doses. WHO recommendation for PrEP is to use tenofovir alone or in combination with other ARV drugs. In several studies, the effectiveness of PrEP was able to reduce the incidence of new HIV cases by up to 92%. There are some potential concerns about the provision of PrEP, namely the increase in unsafe sexual behavior, the incidence of sexually transmitted infections (STIs), potential for viral resistance, and a tendency to engage in more sexual activity. This is supported by the existence of several studies that reported an increased incidence of STIs after the PrEP era in the at-risk group and decreased condom use in the PrEP group. Increased incidence occurred in almost all STI diseases caused by bacteria, while for STIs caused by viruses, it was relatively unchanged. Therefore, the provision of PrEP must be accompanied by counseling and periodical health examinations, especially those related to sexually transmitted infections. Therefore, this literature review aims to understand the impact of PrEP on the incidence of STIs.

Key word: Pre-exposure prophylaxis (PrEP), sexual behavior, STI.

Korespondensi:

Jalan Diponegoro nomor 71, Jakarta Pusat
Tel: +622131935383
E-mail: kamilaajeng@gmail.com

PENDAHULUAN

Terdapat lebih dari satu juta kasus infeksi menular seksual (IMS) pada kelompok usia 15–49 tahun dengan laporan kasus baru hanya terdiri atas empat jenis IMS yaitu klamidia, gonore, sifilis, dan trikomoniasis. Penyakit-penyakit tersebut juga berhubungan erat dengan peningkatan risiko penularan *human immunodeficiency virus* (HIV). *World Health Organization* (WHO) telah menguraikan target global utama, yaitu mengakhiri epidemi IMS sebagai masalah kesehatan masyarakat pada tahun 2030.¹ Di Indonesia, terdapat total keseluruhan kasus HIV sebanyak 398.784 orang per Juni 2020 dengan jumlah kasus *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) sebanyak 125.587 orang. Jumlah kasus yang ditemukan itu diduga masih 62,3% dari jumlah kasus HIV yang ada.²

Telah dilakukan penelitian untuk identifikasi perilaku dan strategi biomedik untuk mencegah HIV selama dua dekade terakhir. Efektivitas beberapa strategi baru telah dibuktikan termasuk penggunaan *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) oral.³ Penggunaan PrEP sebagai salah satu upaya mengontrol insiden IMS masih terus dievaluasi. Beberapa negara di Asia telah menggunakan PrEP sebagai upaya untuk mengurangi angka kasus HIV baru, tetapi program pencegahan ini belum direkomendasikan dan diterapkan di Indonesia. Telah banyak penelitian yang membuktikan adanya pengaruh PrEP terhadap perilaku seksual seseorang dan insiden IMS akibat bakteri dan virus. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini disusun untuk dapat memahami lebih lanjut dampak dari PrEP, serta mengevaluasi program pencegahan ini agar dapat memberikan manfaat khususnya dalam bidang IMS.

PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP)

Hasil penelitian terbaru mengemukakan bahwa penggunaan antiretroviral (ARV) yang sebelumnya hanya sebagai pengobatan pada pasien HIV dapat pula berfungsi sebagai media pencegahan.⁴ Tujuan PrEP adalah mencegah transmisi HIV pada kelompok risiko tinggi terpapar virus tersebut. Metode PrEP dilakukan dengan konsumsi terapi ARV pada kelompok risiko tinggi dengan dosis harian ataupun intermiten.⁵

Pada tahun 2012 WHO pertama kali mengenalkan panduan PrEP dosis harian pada tahun 2012 untuk kelompok pria dan wanita transgender yang berhubungan seksual dengan pria dan pasangan heteroseksual dengan status HIV berbeda. WHO kemudian memperluas penggunaan PrEP pada kelompok lelaki seks dengan lelaki (LSL) pada tahun 2014. Dasar dari rekomendasi tersebut adalah studi *pre-exposure prophylaxis initiative* (iPrEx) fase ketiga yang melakukan evaluasi keamanan

Tabel 1. Rekomendasi pemberian PrEP.⁴

Nama generik	Merek dagang	Dosis	Frekuensi
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Viread®	300 mg	Satu kali sehari
Emtricitabine (FTC)	Emtriva®	200 mg	Satu kali sehari
TDF + FTC	Truvada®	300 mg/200 mg	Satu kali sehari

dan efikasi PrEP dosis harian di enam negara. PrEP dapat menurunkan risiko infeksi hingga 44% berdasarkan studi tersebut.^{4,6} Tahun 2015 terdapat dua studi kritis lain yaitu studi acak terbuka *pre-exposure option for reducing HIV* (PROUD) di Inggris dan studi *Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays* (Ipergay) di Kanada dan Prancis, yang melaporkan penurunan risiko infeksi HIV hingga 86%. WHO kemudian melakukan telaah sistematis berdasarkan studi-studi tersebut dan beberapa studi lain yang menjadi dasar rekomendasi penggunaan PrEP untuk setiap individu yang berisiko tertular HIV tanpa melihat jenis kelamin pada tahun 2015.⁶ Sebuah telaah sistematis pada tahun 2019 oleh Chou melaporkan adanya penurunan risiko terinfeksi HIV hingga 60% pada kelompok PrEP bila dibandingkan dengan plasebo. Peningkatan kepatuhan penggunaan PrEP juga sangat berhubungan dengan efektivitas pencegahan yang lebih baik.⁷

Berdasarkan rekomendasi WHO, implementasi PrEP secara spesifik harus menggunakan tenofovir disoproxil fumarate (TDF) yang dapat digunakan tunggal atau dikombinasikan dengan jenis obat lain bergantung pada kebijakan di negara masing-masing (Tabel 1). Pengobatan tersebut terbukti aman dan efektif dan saat ini telah diterima oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) dengan kombinasi dosis tetap TDF dan emtricitabine (FTC).⁴

Pemberian PrEP juga dapat ditempuh melalui dosis intermiten pada perilaku berisiko jangka pendek atau jarang terpapar risiko HIV, dan mampu merencanakan serta menunda hubungan seksual. Dosis intermiten dapat dilakukan dengan metode *event driven* atau yang lebih dikenal dengan “2+1+1” yang memiliki makna konsumsi dua pil pada 2 hingga 24 jam sebelum berhubungan seksual, dilanjutkan dengan konsumsi satu pil 24 jam setelah pil pertama dan satu pil 48 jam setelah pil pertama. Perlu diperhatikan bahwa efektivitas dosis intermiten baru diketahui pada kelompok LSL dan transgender.⁸

Beberapa negara di Asia telah menyediakan PrEP dan sebagian dari negara tersebut telah memasukan PrEP ke dalam program pemerintah. Saat ini di Indonesia PrEP belum direkomendasikan sebagai salah satu upaya dalam

pencegahan transmisi HIV. Meskipun demikian, PrEP telah tersedia di beberapa kota besar di Indonesia dengan akses yang terbatas. Dari hasil pencarian daring terdapat beberapa klinik swasta yang telah menyediakan PrEP khususnya di Jakarta dan Bali.

PENGARUH *PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS* PADA PASIEN IMS

Pada era perluasan penggunaan PrEP, terdapat sorotan terhadap jumlah kasus IMS pada berbagai negara yang telah menganut kebijakan PrEP sebagai salah satu upaya dalam pencegahan HIV. Terdapat laporan peningkatan prevalensi IMS pada awal inisiasi PrEP dan selama penggunaan PrEP.⁹ Peningkatan kasus IMS dapat menyebabkan konsekuensi serius pada kesehatan, misalnya pada kasus IMS bakterial meskipun cukup mudah untuk diobati. Namun, hal ini dapat menimbulkan masalah apabila tidak ditangani dengan baik dan dapat terjadi resistensi obat khususnya pada gonore. Kasus IMS dengan penyebab virus, misalnya herpes, kutil anogenital, hepatitis B, dan hepatitis C juga menjadi perhatian khusus terutama pada kasus hepatitis dan *human papillomavirus* (HPV) yang dapat berisiko kanker.¹⁰

Peningkatan kasus IMS sudah mulai tampak saat terapi ARV dinilai dapat menurunkan kekhawatiran transmisi HIV. Kasus IMS meningkat dengan cepat sejak tahun 2013-2014 ketika efikasi PrEP mulai dikenal. Belum ada kejelasan dasar epidemiologi mengenai apakah PrEP memiliki peranan terhadap peningkatan IMS atau kasus IMS sudah cenderung tinggi pada orang yang menggunakan PrEP. Beberapa data studi acak maupun kohort menemukan bukti terdapat peningkatan IMS setelah inisiasi PrEP, sebagian studi tidak menemukan peningkatan, dan pada sebagian lain terdapat insiden IMS yang tinggi mendahului penggunaan PrEP. Studi acak terbuka di Inggris *pre-exposure option for reducing HIV* (PROUD) menemukan angka kejadian IMS bakterial pada pengguna PrEP sebesar 57%, sedangkan pada studi lain didapatkan angka kejadian hingga 100%. Meskipun demikian bukan berarti semua pengguna PrEP terpajan IMS bakterial. Melainkan angka kejadian IMS bakterial menyamai jumlah pengguna PrEP.¹⁰ WHO kemudian melakukan telaah sistematis pada 88 studi pada tahun 2018 mengenai insiden IMS pada pengguna PrEP yang menyimpulkan bahwa prevalensi IMS sudah tinggi sebelum memulai PrEP.¹

Perubahan perilaku seksual di era PrEP

Penggunaan kondom bukan merupakan satu-satunya media untuk mencegah transmisi HIV khususnya pada kelompok LSL. Terdapat alternatif pencegahan transmisi HIV lain yang dikenal sebagai

“*Undetectable=Untransmittable*” di mana penderita HIV dalam pengobatan ARV dengan jumlah virus tidak terdeteksi atau dibawah 200/ml dalam darah dianggap tidak dapat menularkan HIV secara seksual. Metode lainnya adalah perilaku *seroadaptive*.¹⁰ *Seroadaptive* adalah strategi mengurangi potensi menularkan ataupun ditularkan HIV dengan beragam perilaku berdasarkan status HIV untuk pengambilan keputusan seksual, termasuk diantaranya adalah *serosorting*. *Serosorting* adalah seseorang yang memilih pasangan seksualnya dengan status serologi HIV yang sama untuk melakukan hubungan seks tanpa kondom.¹¹

Pada LSL yang mendapatkan terapi PrEP lebih merasa “terlindungi”, sehingga terdapat perilaku kompensasi risiko seperti berkurangnya penggunaan kondom dan peningkatan jumlah pasangan seksual yang akan memberikan fasilitas transmisi IMS. Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat oleh Montano, dkk. pada kelompok LSL menunjukkan peningkatan hubungan seksual tanpa kondom, hubungan seksual dengan status HIV berbeda, dan jumlah kasus IMS setelah 12 bulan penggunaan PrEP bila dibandingkan dengan kunjungan awal PrEP.¹² Diagnosis IMS lebih tinggi yang berhubungan dengan peningkatan jumlah pasangan seksual dan aktivitas seks berkelompok pada pengguna PrEP juga didapatkan pada studi lain di Australia.¹³ Angka kejadian IMS lebih tinggi pada pengguna PrEP dosis harian bila dibandingkan dengan pengguna PrEP dosis intermiten. Hal ini sejalan di mana peningkatan perilaku seksual berisiko lebih tinggi pada pengguna PrEP dosis harian.¹⁴

Peranan PrEP pada penyakit IMS yang disebabkan oleh bakteri

Berdasarkan data surveilans selama 100 tahun mengenai kasus IMS khususnya gonore dan sifilis di Inggris yang dikumpulkan sejak tahun 1917 melaporkan terdapat peningkatan diagnosis gonore dan sifilis sejak tahun 1918. Hal tersebut dipengaruhi oleh sosial, ekonomi, dan tren teknologi. Terlihat peningkatan kasus gonore dan sifilis hingga 35.000 kasus pada akhir perang dunia pertama yang diikuti dengan penurunan jumlah kasus secara cepat selama dua dekade dikarenakan produksi masal penisilin. Tahun 2017 dan 2018 jumlah kasus gonore diperkirakan sebanyak 45.000 dan 46.000 kasus dan merupakan jumlah kasus tertinggi sejak tahun 1986.¹⁵ Pada tahun 2004 hingga 2010 adalah era tersedianya terapi kombinasi ARV untuk pengobatan HIV dan disertai jumlah kasus gonore yang mulai meningkat hingga 2017. Terdapat peningkatan 22% dibandingkan dengan tahun sebelumnya dan peningkatan relatif 8% dari tahun 2015.¹⁶

Studi metaanalisis dilakukan oleh Werner, dkk. pada LSL tahun 2018 melaporkan insiden gonore tanpa mementingkan lokasi infeksi pada kelompok LSL yang menggunakan PrEP adalah 13,3–43,0 per 100 orang pertahun.¹⁷ Hal ini sejalan dengan studi kohort yang dilakukan oleh Traeger tahun 2019 melaporkan insiden gonore sebanyak 39 per 100 orang per tahun. Tampak juga peningkatan tajam kasus gonore selama satu tahun dari 194 menjadi 1.242 kasus. Lokasi infeksi gonore yang paling sering dijumpai adalah rektal diikuti dengan faring dan uretra.¹³ Studi lain oleh Jason, dkk. membandingkan prevalensi gonore sebelum dan sesudah penggunaan PrEP pada seluruh kelompok risiko tinggi HIV menunjukkan peningkatan kasus gonore pada pengguna PrEP dengan mayoritas lokasi infeksi sama dengan yang diuraikan di atas.¹⁸

Insiden sifilis pada LSL yang menggunakan PrEP 9,1 per 100 orang per tahun, sedangkan insiden sifilis pada kelompok risiko tinggi tanpa PrEP 11,2 per 100 orang per tahun. Terdapat peningkatan insiden sifilis bermakna antara sebelum dan sesudah penggunaan PrEP pada kelompok risiko tinggi.¹⁷ Insiden klamidia pada pengguna PrEP 21,5 per 100 orang pertahun. Lokasi infeksi klamidia tertinggi adalah anorektal diikuti dengan genital dan orofaring. Bila dibandingkan dengan lokasi infeksi gonore, infeksi klamidia di genital lebih sering terjadi.¹⁸ Dibandingkan dengan kelompok yang sebelum menggunakan PrEP, insiden klamidia meningkat 21,3 per 100 orang per tahun baik pada anorektal, genital, dan orofaring.¹³

Penelitian juga dilakukan oleh Jose, dkk. di Amerika Serikat untuk mengetahui hubungan PrEP dengan fenomena IMS melalui tiga analisis. Analisis pertama membandingkan prevalensi IMS di Amerika Serikat sebelum dan sesudah implementasi PrEP, analisis kedua menentukan korelasi jumlah orang yang menggunakan PrEP dengan jumlah kasus IMS dari tahun 2012 hingga 2017, sedangkan analisis ketiga menentukan korelasi orang yang menggunakan PrEP dengan jumlah kasus IMS pada setiap daerah di Amerika Serikat. Pada analisis pertama, implementasi PrEP berhubungan dengan peningkatan infeksi sifilis dan gonore. Peningkatan sifilis pada semua stadium, gonore, dan klamidia berhubungan dengan jumlah pengguna PrEP. Korelasi orang yang menggunakan PrEP dengan jumlah kasus IMS pada setiap daerah di Amerika Serikat didapatkan korelasi positif signifikan antara jumlah pengguna PrEP dengan semua stadium sifilis, gonore dan klamidia.¹⁹

Salah satu hipotesis peningkatan kasus IMS pada era PrEP adalah peningkatan skrining IMS pada kelompok risiko tinggi yang mendapatkan PrEP. Peningkatan tidak hanya terjadi pada keseluruhan jumlah pemeriksaan, melainkan lebih mendalam pada beberapa lokasi

anatomi yang biasanya tidak dikeluhkan. Gonore dan klamidia sering kali asimtomatik dan dapat sembuh dengan sendirinya dengan sistem imun, meskipun hal ini tidak selalu terjadi. Sifilis tidak dapat sembuh dengan sendirinya, akan tetapi pada stadium awal sering kali terlewatkan. Peningkatan skrining mengakibatkan lebih banyak kasus IMS asimtomatik terdeteksi dini. Hal ini didukung oleh data lapangan di Inggris dan Australia yang melaporkan adanya peningkatan skrining IMS masing-masing sebesar 17,5% dan 71% pada era PrEP.¹⁰

Peranan PrEP pada penyakit IMS yang disebabkan oleh virus

IMS yang disebabkan oleh virus tidak meningkat seperti IMS bakterial yang telah diuraikan di atas. Diagnosis herpes genital meningkat 11% pada 10 tahun terakhir akan tetapi cenderung menetap pada 6 tahun terakhir dengan perkiraan kasus 32.000. Kasus kutil anogenital yang disebabkan oleh HPV mengalami penurunan 28% pada periode 2008–2017, dari 78.000 kasus menjadi 59.000 kasus. Penurunan ini terlihat terutama dewasa muda baik perempuan maupun laki-laki sebagai akibat vaksinasi HPV pada remaja perempuan imunisasi dan *herd immunity* pada pria. Penurunan ini tidak terlihat pada kelompok LSL yang saat itu belum direkomendasikan untuk vaksinasi HPV sehingga vaksinasi HPV diperluas untuk remaja pria di Inggris sejak Juli 2018.^{10,15}

Terdapat studi potong lintang yang menilai prevalensi infeksi HPV risiko tinggi anal dan oral pada kelompok LSL yang menggunakan PrEP minimal selama 12 bulan di Perancis tahun 2018. Studi tersebut dilakukan pada 61 LSL yang mendapatkan PrEP namun belum divaksinasi. Prevalensi HPV anus pada kelompok LSL dari studi ini sebanyak 93,4%. Karier atau pembawa dari HPV risiko tinggi sebanyak 81,9%. Mayoritas mendapatkan infeksi multipel dari genotipe HPV 73,8% dengan hampir setengahnya merupakan infeksi multipel HPV risiko tinggi dengan rata-rata tiga genotipe. Tingginya infeksi HPV risiko tinggi dan karier HPV pada kelompok ini dihubungkan dengan seringnya hubungan seksual tanpa kondom dan riwayat gonore rektal yang menunjukkan adanya perilaku seksual risiko tinggi.²⁰

Studi oleh Celum, dkk. melakukan analisis tentang efektivitas PrEP dengan kejadian herpes genital. Hasil dari studi tersebut mengemukakan bahwa pemberian TDF oral mampu menurunkan angka infeksi herpes simplex virus tipe 2 (HSV-2) hingga 30% dibandingkan dengan plasebo pada seronegatif HSV-2. Studi ini merupakan bukti efikasi pertama PrEP TDF oral dosis harian yang menawarkan proteksi terhadap HSV-2 pada populasi dengan ketaatan penggunaan PrEP yang tinggi. Terdapat

penelitian lain dengan pemberian TDF 1% gel secara topikal mampu mengurangi infeksi HSV-2 hingga 51% dan kadar TDF vaginal berhubungan dengan efek proteksi terhadap infeksi HSV-1 dan HSV-2. TDF terbukti dapat menghambat replikasi HSV-2 baik secara *in vitro* maupun *ex vivo*, meskipun efektivitas kurang bila dibandingkan dengan asiklovir dan adeflovir. Penggunaan TDF oral maupun topikal perlu disertai dengan kepatuhan yang tinggi untuk mencapai efek perlindungan maksimal.²¹

KESIMPULAN

PrEP merupakan salah satu upaya pencegahan primer HIV yang telah terbukti efektif untuk populasi dengan

risiko tinggi. Dampak PrEP terhadap angka kejadian IMS masih akan terus dievaluasi mengenai keterkaitannya. Oleh karena itu, pemberian PrEP harus disertai dengan program komprehensif dari komponen pencegahan primer dan sekunder serta pemberian terapi IMS lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Prevention and control of sexually transmitted infections (STIs) in the era of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV. Geneva: WHO; 2019:5-8.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan perkembangan HIV AIDS dan penyakit infeksi menular seksual (PIMS) triwulan II tahun 2020. 2020. [Disitasi 30 November 2021]. Tersedia di: https://siha.kemkes.go.id/portal/files_upload/Cover_TW_II_2020_FINAL_OK_050820_1.pdf.
3. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the HIV/AIDS pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:413–6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: a clinical practice guideline. United states: CDC; 2018: 45-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention. US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: clinical providers supplement. United States: CDC; 2018:10.
6. Hodges-Mameletzis I, Dalal S, Msimanga-Radebe B, Rodolph M, Baggaley R. Going global: The adoption of the World Health Organization's enabling recommendation on oral pre-exposure prophylaxis for HIV. *Sexual Health*. 2018. 489–500.
7. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatso C, et al. PPreexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *J Am Med Assoc*. 2019;321:2214–30.
8. World Health Organization. What's the 2+1+1? event driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva; 2019;9-10.
9. US Preventive Service Task Force. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection US preventive service task force recommendation statement. *J Am Med Assoc*. 2019;321:2203–13.
10. Cairns G. PrEP and sexually transmitted infections : a research briefing. Aidsmap. 2019. [Disitasi 3 Februari 2020]. Tersedia di: <http://www.aidsmap.com/about-hiv/prep-and-sexually-transmitted-infections-research-briefing>
11. Bird JDP, Morris JA, Koester KA, Pollack LM, Binson D, Woods WJ. "Knowing Your Status and Knowing Your Partner's Status Is Really Where It Starts": A qualitative exploration of the process by which a sexual partner's HIV status can influence sexual decision making. *J Sex Res*. 2017;54:784–94.
12. Montañó MA, Dombrowski JC, Dasgupta S, Golden MR, Duerr A, Manhart LE, et al. Changes in Sexual Behavior and STI Diagnoses Among MSM Initiating PrEP in a Clinic Setting. *AIDS Behav*. 2019;23:548–55.
13. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *J Am Med Assoc*. 2019;321:1380–90.
14. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, Matser A, Schim van der Loeff MF, Boyd A, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a

- demonstration study. *Lancet HIV*. 2019;6:447–55.
15. Mohammed H, Blomquist P, Ogaz D, Duffell S, Furegato M, Checchi M, et al. 100 Years of STIs in the UK: A review of national surveillance data. *Sex Transm Infect*. 2018;94:553–8.
 16. Public Health England. Sexually transmitted infections and screening for chlamydia in England, 2018. *Heal Prot Rep*. 2019[Disitasi 5 Februari 2020]. Tersedia di: <https://www.gov.uk/government/statistics/sexually-transmitted-infections-stis-annual-data-tables>
 17. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One*. 2018;13:1–24.
 18. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global Epidemiologic Characteristics of Sexually Transmitted Infections Among Individuals Using Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2019;2:1-17.
 19. Serpa JA, Huynh GN, Nickell JB M. HIV pre-exposure prophylaxis and increased incidence of sexually transmitted infections in the united states. *Clin Infect Dis*. 2019;53:1689–99.
 20. Bouassa RSM, Bélec L, Gubavu C, Péré H, Matta M, Maka A, et al. High prevalence of anal and oral high-risk human papillomavirus in human immunodeficiency virus-uninfected french men who have sex with men and use preexposure prophylaxis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:1–9.
 21. Celum C, Morrow RA, Donnell D, Hong T, Hendrix CW, Thomas KK, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:11–9.

ULKUS GENITAL: ETIOLOGI DAN DIAGNOSIS

Tiar Marina Octyvani, Izazi H Purwoko, Mutia Devi, Yulia F Yahya, Fitriani Fitriani*

*Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin, Palembang*

ABSTRAK

Ulkus genital merupakan kerusakan yang terjadi pada lapisan epidermis hingga dermis atau lebih dalam di pada permukaan genitalia. Ulkus genital dikelompokkan berdasarkan etiologi menjadi ulkus dengan penyebab infeksi dan non-infeksi. Ulkus genital umumnya disebabkan oleh infeksi menular seksual, yaitu herpes genital, sifilis, chancroid, granuloma inguinale, dan limfogranuloma venereum. Pada kasus tertentu, misalnya pada pasien yang tidak aktif secara seksual dan mikroorganisme penyebab infeksi tidak ditemukan, perlu dipikirkan etiologi non-infeksi misalnya ulkus aftosa, penyakit Crohn, penyakit Behcet, fixed drug eruption, hidradenitis suppurativa, pioderma gangrenosum, dan keganasan. Diagnosis ulkus genital ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Gejala nyeri pada ulkus sangat membantu untuk menyingkirkan berbagai diagnosis banding. Selain itu, terdapat gejala khas pada ulkus genital yang dapat mengarahkan kepada diagnosis dan etiologi tertentu. Pendekatan sistematis penting untuk mempermudah penegakan diagnosis. Tinjauan pustaka ini membahas gambaran klinis ulkus genital, pemeriksaan yang dibutuhkan, dan pendekatan sistematis untuk mendiagnosis etiologi ulkus genital sehingga penanganan dapat dilakukan dengan tepat sesuai etiologi.

Kata kunci : infeksi, keganasan, non-infeksi, ulkus genital

GENITAL ULCER: ETIOLOGY AND DIAGNOSIS

ABSTRACT

Genital ulcers are defects of the epidermis to the dermis or deeper in the genitalia. Based on the etiology, genital ulcers are classified into ulcers with infectious and non-infectious causes. Genital ulcers are usually caused by sexually transmitted infections, including genital herpes, syphilis, chancroid, granuloma inguinale, and lymphogranuloma venereum. In some cases, e.g. in patients that are not sexually active, the infectious etiologies are absent. The non-infectious etiology should be considered, including aphthous ulcers, Crohn's disease, Behcet's disease, fixed drug eruption, hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, and malignancy. The diagnosis of genital ulcers is established by clinical and laboratory examinations. The symptom of pain is very helpful in determining various differential diagnoses. There are also some characteristic symptoms that may be associated with a specific etiology. A systematic approach is important in establishing the diagnosis. This literature review aims to describe the clinical features of genital ulcers, the necessary examinations, as well as the systematic approach to diagnose the etiology of genital ulcers so accurate treatment based on etiology may be performed.

Key word: infection, malignancy, non-infection, genital ulcer

Korespondensi:

Jl. Jendral Sudirman Km. 3,5, Palembang
Telepon: 0711-314172
E-mail: octyvani@yahoo.com

PENDAHULUAN

Ulkus genital merupakan kerusakan pada epidermis hingga dermis atau lebih dalam pada permukaan kulit genitalia eksterna atau interna. Ulkus genital dapat terjadi sebagai bentuk tunggal atau sebagai manifestasi penyakit lain. Ulkus terjadi setelah nekrosis jaringan akibat jejas sel yang disebabkan peradangan fokal intens dan proses iskemik. Ulkus genital dikelompokkan berdasarkan etiologi menjadi ulkus dengan penyebab infeksi dan non-infeksi.¹

Sebuah survei tahun 2007-2015 di Afrika Selatan menemukan infeksi menular seksual (IMS) merupakan penyebab tersering ulkus genital dengan etiologi terbanyak adalah virus herpes simpleks (prevalensi 60,7%) dan *Treponema pallidum* (prevalensi 3,9%). Dari survei tersebut ditemukan pada 34,8% kasus ulkus genital tidak didapatkan patogen penyebab IMS.² Pertimbangan terhadap etiologi non-infeksi, misalnya penyakit Behcet perlu dilakukan bila penyebab patogen tidak teridentifikasi.³

Pada populasi tertentu yang tidak terdapat riwayat perilaku seksual, etiologi ulkus genital dapat berbeda. Misalnya, pada anak perempuan penyebab ulkus genital tersering adalah *ulcus vulvae acutum*.⁴⁵ Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan lebih luas untuk diagnosis etiologi ulkus genital perlu dilakukan dengan mempertimbangkan juga etiologi non-infeksi.^{3,6}

Tinjauan pustaka ini akan membahas etiologi tersering ulkus genital berupa etiologi infeksi dan non-infeksi, pendekatan diagnostik ulkus genital, serta algoritma diagnosis. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat membantu diagnosis ulkus genital dalam bidang dermatologi dan venerologi.

ETIOLOGI ULKUS GENITAL

Ulkus genital disebabkan penyakit infeksi dan non-infeksi (**Tabel 1**). Sebagian besar ulkus genital disebabkan infeksi menular seksual.⁶ Berikut akan dibahas etiologi tersering ulkus genital yang berhubungan dengan infeksi menular seksual (IMS), yaitu herpes genital, sifilis, *chancroid*, granuloma inguinale, dan limfogranuloma venereum; dan etiologi non-infeksi berupa ulkus aftosa, penyakit Crohn, penyakit Behcet, *fixed drug eruption*, pioderma gangrenosum, dan keganasan.

Penyakit infeksi

Herpes genital

Setelah terinfeksi HSV, virus akan berada di pejamu seumur hidup. Manifestasi klinis yang muncul berupa infeksi primer dengan gambaran klinis lebih berat

Tabel 1. Diagnosis Banding Ulkus Genital^{1,6}

Infeksi	Non-infeksi
herpes genital	ulkus aftosa
sifilis	penyakit Crohn
<i>chancroid</i>	penyakit Behcet
granuloma inguinale	<i>fixed drug eruption</i>
limfogranuloma venereum	pioderma gangrenosum
	keganasan

dan episode reaktivasi virus yang umumnya ditandai dengan gejala klinis lebih ringan.⁷ HSV-1 diperkirakan menginfeksi 67% orang dewasa berusia kurang dari 50 tahun di seluruh dunia, sedangkan HSV-2 terjadi pada 10-60% populasi umum, dengan perempuan berisiko lebih tinggi daripada laki-laki.¹

Awitan infeksi primer HSV yaitu 4-7 hari setelah kontak dengan HSV-1 atau HSV-2 pada kulit dan mukosa. Lesi awal berbentuk vesikel dan/atau pustul berkelompok dengan dasar eritematosa yang berevolusi menjadi ulkus eritematosa yang nyeri dan membutuhkan 2-3 pekan untuk sembuh. Lesi herpes genital umumnya terjadi pada glans penis atau batang penis (*penile shaft*) serta pada vulva, perineum, bokong, vagina, atau serviks.⁷ Gejala lain yang dapat timbul, yaitu limfadenopati inguinal, disuria, duh vagina dan uretra, dan gejala sistemik misalnya demam, nyeri kepala, dan malaise. Episode berikutnya dapat timbul pada lokasi yang sama atau berbeda dan dapat didahului gejala prodromal berupa nyeri, gatal, sensasi terbakar namun lebih ringan dan lebih singkat. Tanpa pengobatan, lesi rekuren dapat sembuh dalam 6-10 hari dengan rerata kambuh herpes genital 2-4 kali dalam setahun.¹

Baku emas diagnosis infeksi HSV adalah biakan virus dari lesi aktif, namun hanya 60-70% lesi herpes genital yang menunjukkan hasil biakan positif.⁷ Sensitivitas pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) dari pulasan lesi lebih tinggi dibandingkan biakan dan dapat digunakan untuk deteksi HSV pada lesi ulseratif.^{1,7} Pewarnaan antibodi fluoresens langsung dari kerokan lesi dapat digunakan, namun sensitivitasnya lebih rendah dibandingkan biakan virus.⁷

Sifilis

Sifilis adalah infeksi menular seksual yang disebabkan *Treponema pallidum*.⁸ Sifilis lebih umum terjadi pada usia 15-40 tahun dan lebih banyak didapatkan pada laki-laki daripada perempuan.¹

Sifilis yang tidak diobati dapat melalui 4 tahap: primer (ditandai *chancre* berupa ulkus bulat-oval ukuran <2 cm batas tegas dengan indurasi dengan dasar bersih dan tidak nyeri), sekunder, laten, dan tersier.⁸ Lesi awal

sifilis primer berupa papul yang muncul di lokasi kontak pada 10-90 hari setelah pajanan. Papul berkembang menjadi ukuran 0,5-1,5 cm dan dalam kisaran 1 minggu menjadi ulkus yang disebut sebagai *chancre*. *Chancre* berupa ulkus tidak nyeri, soliter, dan indurasi umumnya pada glans penis dan vulva atau serviks. Sifilis primer dapat berbentuk *chancre* multipel, papul atau ulkus yang nyeri namun hal ini jarang terjadi. Umumnya *chancre* dapat sembuh spontan dalam beberapa minggu.^{8,9}

Diagnosis pasti sifilis primer adalah deteksi langsung *spirochaeta* dari eksudat lesi menggunakan mikroskop lapangan gelap namun pemeriksaan ini membutuhkan laboratorium dan pemeriksaan yang kompeten.^{8,9} Uji serologik sifilis terdiri atas nontreponemal dan treponemal yang merupakan metode umum namun memerlukan interpretasi yang tepat pada diagnosis sifilis.⁹

Chancroid

Chancroid atau ulkus mole ditandai dengan ulkus yang nyeri di daerah anogenital dan sering disertai adenitis inguinal (bubo). Ulkus mole disebabkan oleh bakteri gram-negatif *Hemophilus ducreyi*. *Chancroid* terjadi akibat *H. ducreyi* masuk melalui lesi kulit atau mukosa kemudian menimbulkan inflamasi lokal dan aktivasi respons imun.¹⁰

Periode inkubasi *chancroid* berkisar 3-7 hari dan jarang disertai gejala prodromal. Awalnya infeksi *H. ducreyi* terlihat sebagai papul eritematosa yang berubah menjadi pustule dan setelah 24-48 jam pecah menjadi ulkus. Ulkus *chancroid* disertai nyeri dengan batas tegas, tepi bergaung, tanpa indurasi, dengan dasar eritematosa atau ditutupi jaringan nekrotik dan eksudat abu-kekuningan. Sekret purulen dan darah dapat terlihat saat ulkus dikerok. Lesi dapat meluas dengan cara autoinokulasi menyebabkan "*kissing ulcers*" atau gambaran distribusi serpinginosa.¹ Limfadenitis inguinal yang nyeri terjadi pada 50% laki-laki yang terinfeksi dan lebih jarang pada perempuan. Bila tidak diobati, dapat terbentuk bubo yang sewaktu-waktu ruptur dan mengeluarkan pus.¹⁰

Diagnosis definitif *chancroid* berdasarkan identifikasi *H. ducreyi* pada media biakan, namun sensitivitas biakan hanya mencapai 75%. *Haemophilus ducreyi* hanya bertahan beberapa jam pada pulasan, inokulasi dilakukan secara *bedside* pada *plate* biakan diikuti inkubasi yang segera dapat dilakukan untuk menurunkan kerusakan bakteri saat transportasi. Spesimen untuk biakan juga dapat digunakan untuk pemeriksaan PCR.¹⁰

Granuloma inguinale

Granuloma inguinale (GI) disebut juga sebagai donovanosis merupakan infeksi bakteri kronik yang

terjadi pada kulit dan membran mukosa di daerah genital dan kulit perigenital. Lesi GI umumnya diawali nodul yang selanjutnya akan berulserasi. Periode inkubasi GI berkisar 50 hari dengan bakteri penyebab, yaitu bakteri gram negatif *Klebsiella granulomatis*.^{1,11} Bentuk GI paling umum berupa ulserogranuloma ditandai ulkus "*beefy red*" yang mudah berdarah dan dapat ditemukan "*kissing lesion*". Subtipe hipertrofik menunjukkan tepi irregular yang meninggi dan lesi nekrotik berbentuk ulkus dapat mengeluarkan bau busuk. Bentuk dengan lesi sklerotik berupa ulkus dengan jaringan ikat. Keterlibatan ekstrasgenital pada GI dapat terjadi akibat autoinokulasi. Limfadenopati pada GI bukan disebabkan oleh *K. granulomatis* namun akibat infeksi sekunder oleh bakteri.¹¹

Penegakkan diagnosis GI, yaitu dengan menemukan badan inklusi yang disebut badan Donovan di dalam sel mononuklear besar baik pada pulasan lesi atau sediaan biopsi. Pulasan lesi dan biopsi dapat diwarnai dengan Giemsa atau Wright untuk memperlihatkan badan Donovan. Biakan atau serologi tidak berperan penting dalam diagnosis.¹¹

Limfogranuloma venereum

Limfogranuloma venereum (LGV) adalah infeksi menular seksual yang disebabkan *Chlamydia trachomatis* serotipe L1, L2, dan L3, yang masuk ke dalam tubuh melalui lesi kulit dan mukosa. Setelah masuk ke dalam pejamu, *C. trachomatis* akan melalui sistem limfatik menuju kelenjar getah bening regional dan menyebabkan limfadenopati, limfangitis, nekrosis kelenjar getah bening, dan gejala sistemik. Peningkatan kasus LGV terjadi umumnya pada populasi laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki.¹

Gambaran klinis LGV terdiri atas 3 stadium. Terdapat masa inkubasi 3-30 hari setelah infeksi. Stadium primer ditandai oleh papul atau pustul eritematosa tidak nyeri berukuran 5-8 mm yang sewaktu-waktu dapat menjadi erosi dan membentuk ulkus genital. Ulkus primer LGV umumnya sembuh dengan cepat tanpa membentuk jaringan parut. Stadium sekunder umumnya terjadi 2-6 minggu setelah stadium prime akibat penyebaran bakteri ke kelenjar getah bening inguinal atau femoral. Sindrom inguinalis dapat terjadi akibat inflamasi kelenjar getah bening inguinal superfisial dan profunda menyebabkan pembentukan bubo yang nyeri dan selanjutnya dapat ruptur. Sindrom anorektum dapat terjadi ditandai dengan terkenanya kelenjar getah bening perirektum, yang dapat menimbulkan proktitis hemoragik akut dan gejala sistemik. Stadium tersier ditandai dengan striktur dan fibrosis traktus anogenital. Infeksi tersier dapat terjadi akibat LGV yang tidak diobati.¹²

Diagnosis LGV secara definitif memerlukan identifikasi *C. trachomatis* serotipe L1, L2, atau L3. Pemeriksaan PCR dapat dilakukan pada semua spesimen dan merupakan metode diagnostik pilihan, namun beberapa metode PCR yang tersedia tidak memberikan informasi mengenai serotipe. Pemeriksaan yang lebih umum digunakan adalah uji fiksasi komplemen. Pemeriksaan serologik merupakan pemeriksaan yang sensitif namun tidak spesifik karena reaksi silang dengan infeksi klamidia lain dan tidak membedakan infeksi saat ini dengan masa lampau.¹ Pemeriksaan Frei tidak digunakan karena sensitivitas dan spesifisitas yang rendah.^{1,12}

Penyakit non-infeksi

Ulkus aftosa

Ulkus aftosa, dikenal juga sebagai ulkus Lipschutz atau *ulcus vulvae acutum*, merupakan ulkus genital yang sangat nyeri dengan etiologi yang tidak diketahui. Ulkus aftosa awitannya akut dan umumnya tidak berkaitan dengan aktivitas seksual. Insidens pasti ulkus aftosa belum diketahui, namun rerata usia berkisar 29-31 tahun.⁴ Patogenesis ulkus aftosa juga belum diketahui namun diperkirakan berhubungan dengan virus Epstein-Barr (EBV), *cytomegalovirus*, influenza, bakteri *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, dan *Mycoplasma*.^{1,4} Salah satu hipotesis menyebutkan ulkus aftosa disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas terhadap infeksi virus atau bakteri diikuti dengan deposit kompleks imun, aktivasi komplemen, mikrotrombosis, dan iskemia jaringan yang menyebabkan terjadi ulkus. Gambaran histopatologi ulkus aftosa tidak spesifik berupa nekrosis epitel, infiltrat neutrofil, dan CD8+ di dermis.⁴

Lesi awal berupa ulkus vulva soliter atau multipel, tepi merah sampai *violaceous* dengan dasar nekrotik, dan awitan mendadak. Ukuran ulkus umumnya besar (>1cm) berlokasi di labia minor, labia mayor, perineum, dan vagina bagian bawah serta dapat ditemukan ulkus simetris parsial, atau "*kissing lesions*". Ulkus aftosa di vulva terasa sangat nyeri dan pasien sering mengeluh disuria, limfadenopati inguinal, dan pembengkakan labia. Demam, malaise, peningkatan enzim hati, limfadenopati, dan tonsillitis dapat menjadi gejala prodromal.⁴

Belum ada baku emas diagnosis ulkus aftosa. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan eksklusi penyebab ulkus genital lain.¹³ Sebuah *systematic review* tahun 2019 mengusulkan kriteria diagnosis ulkus aftosa. Kriteria mayor terdiri atas *flare* pertama ulkus genital akut; usia kurang dari 20 tahun; tidak ada kontak seksual dalam 3 bulan terakhir; tidak ada imunodefisiensi. Kriteria minor terdiri atas: ulkus multipel, profunda, berbatas tegas, nyeri, dengan dasar nekrotik; dan pola

"*kissing lesion*". Kriteria eksklusi terdiri atas: riwayat aftosa genital atau infeksi menular seksual; bukti klinis atau mikrobiologi herpes genital atau infeksi menular seksual lain; dan imunodefisiensi.⁴

Penyakit Crohn

Penyakit Crohn (PC) merupakan penyakit inflamasi kronik yang menyerang usus halus dan usus besar, namun dapat disertai manifestasi ekstraintestinal termasuk genital. Penyakit Crohn di vulva berbentuk ulkus, fisura, edema vulva, namun jarang terjadi. Terdapat beberapa kelainan genetik yang dapat memicu peningkatan respons sel-T terhadap berbagai bakteri komensal usus dan *clearance* bakteri yang inadekuat. Penyakit Crohn didominasi oleh respons sel T-helper 1(Th1) dan Th17 dengan peningkatan kadar interleukin-23 (IL-23) dan IL-17 pada jaringan yang terlibat.¹

Ulkus PC berbentuk seperti sayatan pisau (*knife-cut*). Pasien mengeluh gatal, nyeri tekan vulva, duh tubuh, dan dispareunia. Saat pemeriksaan fisis vulva ditemukan 4 tanda utama: edema vulva, ulserasi, lesi hipertrofik, dan/atau supuratif. Gejala pada ulkus beragam, dapat sangat nyeri atau tidak nyeri, dalam atau superfisial, soliter atau multipel. Lesi hipertrofik dapat timbul lokal atau terjadi di seluruh labia. Lesi kronik supuratif dapat menyerupai hidradenitis supurativa, abses, dan bartolinitis. Edema vulva merupakan proses inflamasi yang umumnya asimetris dan dapat menyerang labia minor maupun mayor.^{1,14}

Lesi klinis PC tidak spesifik dan sering dianggap sebagai infeksi atau trauma, sehingga harus dilakukan pemeriksaan biopsi histopatologi. Bila ditemukan infiltrat subakut atau kronik, ulserasi epidermis, dan gambaran granuloma tuberkuloid non-kaseosa pada pemeriksaan histopatologi, hal ini sangat kuat mendukung diagnosis.¹⁴ Jika tidak ditemukan granuloma, tidak menyingkirkan diagnosis PC.¹

Penyakit Behcet (PB)

Penyakit Behcet adalah penyakit multisistem langka yang ditandai oleh ulkus genital, keterlibatan gastrointestinal, gangguan neurologik, gangguan mata, lesi kulit, gangguan paru, jantung, ginjal, dan artritis. Penyakit Behcet biasanya menyerang orang dewasa usia 20-40 tahun, namun dapat ditemukan pada anak. Patofisiologi PB masih belum diketahui pasti, akan tetapi berbagai faktor, yaitu faktor genetik, reaksi silang antigen bakteri dan virus, mekanisme imunologik, dan epigenetik dapat dikaitkan dengan patogenesisnya.¹⁵

Ulkus PB berupa ulkus nyeri, bersifat rekuren di membran mukosa genital dan oral. Ulkus umumnya multipel, sangat nyeri, berukuran 1-3 cm, batas tegas

dengan dasar berlapis fibrin, dan jaringan sekitar eritema. Ulkus dapat ditemukan di penis, skrotum, vagina, labia, uretra, anus, perineum, dan inguinal. Ulkus genital umumnya sembuh dalam 4 hari hingga 1 bulan dengan jaringan parut yang khas.¹⁵

Diagnosis PB ditegakkan berdasarkan kriteria penilaian yaitu *aphtae* oral rekuren (nilai 2), ulkus genital rekuren (nilai 2), lesi okular rekuren (nilai 2), lesi kulit rekuren (nilai 1), gejala vaskular (nilai 1), kelainan sistem saraf pusat (nilai 1), dan tes patergi positif (nilai 1). Nilai total ≥ 4 mengindikasikan PB.¹⁴

Fixed drug eruption (FDE)

Fixed drug eruption (FDE) merupakan erupsi kulit yang ditandai dengan bercak eritematosa berbentuk bulat dan/atau oval, soliter/multipel, ukuran bervariasi, dapat berkembang menjadi bula atau ulkus sehingga menyebabkan ulkus genital. Tanda khas FDE, yaitu timbul di lokasi yang sama setiap obat penyebab dikonsumsi. Jumlah dan ukuran lesi dapat meningkat seiring terulangnya paparan. Awitan umumnya 30 menit hingga 8 jam setelah konsumsi obat, terdapat rasa gatal dan/atau terbakar dan dapat sembuh dalam waktu 1-2 pekan dengan krusta dan skuama diikuti hiperpigmentasi yang bertahan hingga beberapa bulan.¹⁶

Fixed drug eruption lebih umum ditemukan di penis daripada vulva. Lokasi FDE biasanya di glans atau sulkus koronarius. Obat penyebab yang tersering menimbulkan FDE di genital laki-laki, yaitu kotrimoksazol, tetrasiklin, dan ampisilin. Gambaran klinis paling umum pada perempuan berupa vulvitis eritematosa simetris bilateral, melibatkan labia minor dan mayor, hingga perineum, jarang melibatkan inguinal dan perianus. Obat penyebab yang tersering menimbulkan FDE genital perempuan yaitu ibuprofen dan *cyclooxygenase-2 inhibitors*.¹⁷

Pioderma gangrenosum (PG)

Pioderma gangrenosum (PG) merupakan penyakit inflamasi kulit neutrofilik ditandai oleh nodul, pustul, atau plak nyeri yang membesar dan pecah membentuk ulkus dengan tepi meninggi, bergaung, keunguan, dan jaringan sekitar eritema.¹⁸ Pioderma gangrenosum dapat ditemukan pada berbagai usia, meskipun paling sering ditemukan pada usia muda dan paruh baya.¹

Penyebab utama inflamasi pada PG tidak diketahui, namun faktor genetik, gangguan fungsi neutrofil, dan inflamasi sistemik dapat berkontribusi terhadap patogenesis. Hubungan yang kuat antara PG dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) dan artritis menunjukkan disregulasi sistem imun yang berperan penting dalam patofisiologi PG.¹⁸ Pioderma Gangrenosum dikelompokkan berdasarkan morfologi

Tabel 2. Kriteria diagnosis pioderma gangrenosum¹⁸

Kriteria mayor	Kriteria minor
Lesi papul, pustul, nodul, sangat nyeri, akut, cepat berubah menjadi ulkus, tanpa demam, toksikemia, atau riwayat penggunaan obat baru	Penyakit sistemik penyerta seperti inflammatory bowel disease, monoclonal gammopathy, penyakit hematologi, artritis, keganasan, hidradenitis supurativa
Dari histopatologi dieksklusi vaskulitis, keganasan, organisme penyebab infeksi	Gambaran histopatologi PG: infiltrat neutrofil dermis
	Nyeri berkurang dan penyembuhan ulkus cepat segera setelah kortikosteroid sistemik dosis tinggi
	Riwayat patergi atau jaringan parut cribriform

menjadi 4 tipe, ulseratif, bulosa, pustular, dan vegetatif. Subtipe PG yang paling umum adalah tipe ulseratif. Awalnya, papul dengan nyeri tekan, pustul, dan vesikel berkembang di lokasi trauma atau kulit normal. Lesi ini meluas dan berdegenerasi menjadi sebuah ulkus. Pioderma gangrenosum genital jarang ditemui dan umumnya tampak sebagai ulkus refrakter. Pioderma gangrenosum genital yang terisolasi cenderung tanpa komplikasi sistemik, dan dengan penatalaksanaan sama dengan PG di lokasi lain, termasuk steroid topikal, intra lesi, atau sistemik, dan imunosupresan. Tidak ada pemeriksaan diagnostik khusus PG, sehingga diagnosis dilakukan berdasarkan kriteria mayor dan paling sedikit 2 kriteria minor (**tabel 2**).¹⁸

Keganasan

Keganasan penis merupakan keganasan yang langka dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Keganasan penis umumnya terjadi pada usia dekade kelima, dengan insidens tertinggi pada usia 50-70 tahun. Gambaran klinis keganasan penis umumnya berupa lesi yang sulit sembuh, dengan indurasi, papul, pustul, atau makula eritematosa, namun 35% bermanifestasi sebagai ulkus yang nyeri, disertai duh tubuh, perdarahan, dan bau busuk.¹⁹ Ulkus membesar perlahan dan menginfiltrasi ke jaringan lebih dalam. Pada berbagai laporan kasus, gambaran histopatologi keganasan penis yang bermanifestasi sebagai ulkus yaitu karsinoma sel skuamosa²⁰ dan eritroplasia Queyrat.¹⁹ Keganasan penis yang berbentuk ulkus lebih rentan bermetastasis ke kelenjar getah bening lebih dini dengan *survival rate* 5-tahun lebih rendah.¹⁹

Keganasan vulva merupakan keganasan ginekologik terbanyak keempat di dunia dan berkontribusi 5%

Tabel 3. Gambaran klinis dan diagnosis pasti ulkus genital^{6,19,22}

Gambaran klinis	Herpes simpleks	Sifilis	Chancroid	Granuloma inguinale	LGV	Ulkus aftosa	Penyakit Crohn	Penyakit Behcet	Pioderma gangrenosum	Keganasan
Periode inkubasi Lesi primer	2-7 hari Vesikel	9-90 hari Papul	1-14 hari Pustul	1-4 pekan (hingga 6 bulan) Papul	3 hari – 6 pekan Papul, pustul, atau vesikel	- Nodul	- Fistula dari anus/rektum, lesi radang non spesifik	- Ulkus	- Nodul, plak, atau pustul	- Papul papilomatosus, gatal
Jumlah lesi	Multipel, dapat konfluens	Umumnya soliter	Umumnya multipel, dapat konfluens	Bervariasi	Umumnya soliter	Multipel, dapat konfluens, dapat simetris ("kissing")	Soliter atau multipel	Multipel, disertai ulkus oral & lesi okular 1-3 cm	Umumnya soliter, dapat multipel	Multipel
Diameter	1-2 mm	5-15 mm	Bervariasi	Bervariasi	2-10 mm	> 1 cm	Bervariasi	Membesar progresif	Batas tegas, meninggi, menggaung, violaceous dengan jaringan sekitar eritema	Bervariasi
Tepi	Eritematosa	Batas tegas, meninggi, bulat atau oval	Menggaung, irregular	Meninggi, irregular	Meninggi, bulat, atau oval	Eritematosa-violaceous	Linear	Sekitar eritematosa	Superfisial atau profunda	Bervariasi
Kedalaman	Superfisial	Superfisial atau profunda	Profunda hingga ekskavasi	Meninggi	Superfisial atau profunda	Profunda	Superfisial atau profunda	Profunda	Superfisial atau profunda	Bervariasi
Dasar	Serosa, eritematosa, tidak vaskular	Rata, tidak purulen, relatif avaskular	Purulen, mudah berdarah	Merah, seperti mudah berdarah	Bervariasi, nonvaskular	Nekrotik tertutup eksudat keabuan	Umumnya bersih	Berlapis-fibrin	Nekrotik, materi purulen	Bervariasi
Indurasi	Tidak ada	Keras	Lunak	Keras	Kadang keras	Tidak	Dapat ada atau tidak	Tidak	Tidak ada	Bervariasi
Nyeri	Sering nyeri	Tidak	Umumnya sangat nyeri	Jarang	Jarang	Tidak	Umumnya nyeri	Sangat nyeri	Sangat nyeri	Bervariasi
Limfadenopati	Keras, nyeri tekan, sering bilateral	Keras, tidak nyeri tekan, bilateral	Nyeri tekan, dapat supurasi, berlokulus, umumnya unilateral	Tidak ada, pseudobubo	Nyeri, supurasi, berlokulus, umumnya unilateral	Bervariasi	Bervariasi	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Diagnosis pasti atau konfirmasi diagnosis	Kultur virus atau PCR	Mikroskopi lapangan gelap, fluoresensi langsung, atau PCR	Kultur	Pewarnaan Giemsa atau Wright jaringan atau pulsan ulkus	Uji fiksasi komplemen atau PCR spesifik serovar	Kriteria diagnosis	Histopatologik	Kriteria diagnosis	Kriteria diagnosis	Histopatologik

Tabel 4. Perbedaan kekambuhan dan reaksi eritema nodosum leprosum (ENL)³

	Sifilis	Herpes simpleks	Chancroid	Granuloma inguinale	LGV
Mikroskopi	Lapangan gelap pada sifilis primer sp 100%, sn 50%. <i>Direct immunofluorescent antibody</i> sp & sn lebih baik dari lapangan gelap	Tzank, sensitivitas rendah. <i>Direct immunofluorescence</i> (ulkus genital sn 70-90%, sp >95%)	Pewarnaan-Gram, sn & sp rendah	Pewarnaan Giemsa atau Wright sediaan jaringan atau pulsan ulkus	Tidak tersedia
Kultur	Tidak tersedia kecuali <i>rabbit inoculation</i>	Kultur sel, dari sediaan pulsan isi vesikel. Sp 100%; sn 60-70% pada lesi primer, sn 50% pada episode selanjutnya ³¹	Dari sediaan pulsan ulkus sn 80%, ³¹ pada media selektif	Kultur sel (eksperimental)	Kultur sel, spesimen swab lesi primer
Serologi	RPR/VDRL, FTA-Abs, TPHA, TPPA, ELISA; pada sifilis primer sp 98-99%, sn 80-98% ³¹	ELISA tipe-spesifik (Sn >95%; Sp 62-100%)	Eksperimental	Eksperimental	Uji fiksasi komplemen
Teknik molekular	PCR	PCR (Sn 98%; Sp 100%)	PCR lebih sensitif dari kultur, eksperimental	PCR (eksperimental)	PCR (eksperimental)

LGV, limfogranuloma venereum; sn, sensitivitas; sp, spesifisitas

keganasan genital perempuan. Diperkirakan 80% keganasan vulva didiagnosis pada perempuan >50 tahun.¹⁹ Gejala tersering keganasan vulva berupa pruritus lama, rasa seperti terbakar, perdarahan, ulkus, atau benjolan di vulva. Ulkus pada keganasan vulva umumnya sulit sembuh, unifokal dan berlokasi di labia mayor. Pembesaran kelenjar getah bening lokal dapat ditemukan pada stadium lanjut. Pada serial kasus ditemukan bahwa keganasan vulva berbentuk ulkus menunjukkan gambaran

histopatologik berupa karsinoma sel skuamosa, atau metastasis dari keganasan lain.²¹ Diagnosis keganasan ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Lesi yang dicurigai ganas sebaiknya dibiopsi.^{1,6}

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Diagnosis ulkus genital ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorik. Pada lesi yang

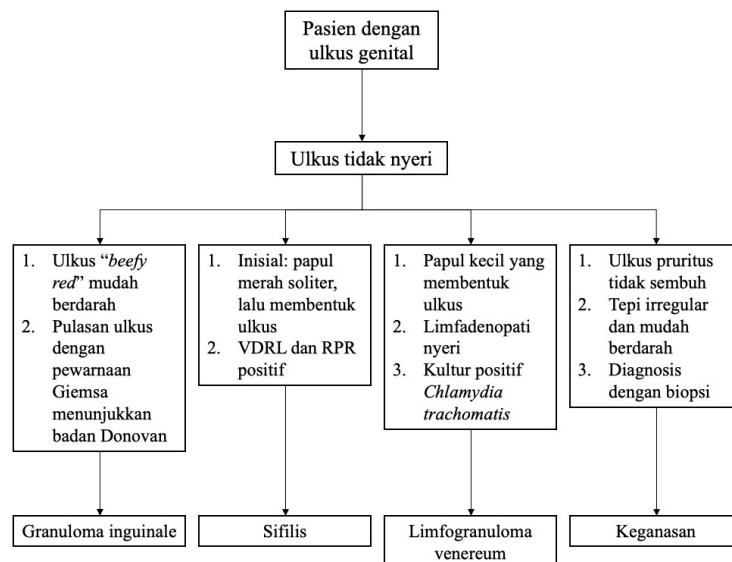
tidak khas atau mengarah ke keganasan, pemeriksaan histopatologi perlu untuk dilakukan.¹

Pemeriksaan klinis terdiri atas anamnesis dan pemeriksaan fisis. Pada pemeriksaan awal, pasien harus dievaluasi mengenai infeksi menular seksual (IMS) sebagai penyebab tersering ulkus genital. Pasien yang sudah diobati sebagai infeksi menular seksual secara empiris namun tidak mengalami perbaikan harus dievaluasi lebih rinci untuk etiologi non-infeksi.⁶ Dengan anamnesis yang tepat, pemeriksaan fisis dapat dilakukan dengan lebih terarah. Gambaran klinis berbagai ulkus genital dijelaskan dalam **Tabel 3**.

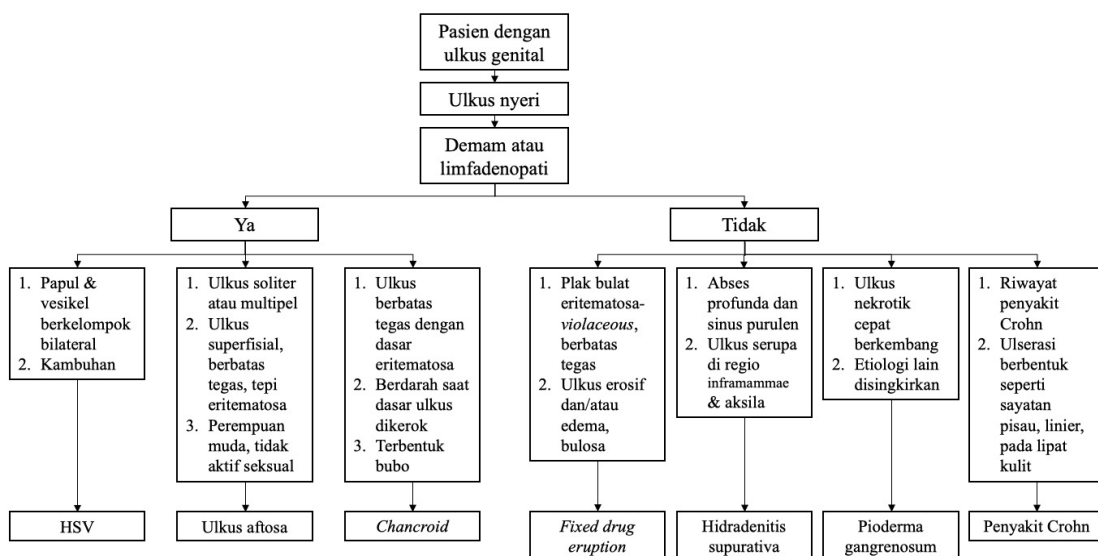
Bila diagnosis hanya berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis sering tidak akurat, terutama pada ulkus yang disebabkan oleh IMS membutuhkan pemeriksaan

laboratorium untuk menegakkan diagnosis (**Tabel 4**). Biakan virus atau PCR dari lesi untuk menyingkirkan infeksi HSV harus dilakukan. Sensitivitas biakan terbatas, sehingga lebih disukai PCR HSV. Untuk diagnosis sifilis, dapat dilakukan pemeriksaan lapangan gelap atau PCR. Bila tidak tersedia pemeriksaan tersebut dapat dilakukan pemeriksaan serologi sifilis. Uji diagnostik terhadap *chancroid* dan limfgranuloma venereum sebaiknya dipertimbangkan sesuai prevalensi demografik.²³

Pemeriksaan antibodi IgG dan IgM terhadap CMV dan IgM terhadap antigen kapsid EBV perlu dilakukan untuk menunjang diagnosis ulkus aftosa pada pasien tanpa riwayat hubungan seksual. Pemeriksaan patergi dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis penyakit Behcet meskipun terkadang dapat memberikan hasil positif



Gambar 1. Algoritma diagnosis ulkus genital tidak nyeri¹



Gambar 2. Algoritma diagnosis ulkus genital nyeri¹

pada penyakit lain, misalnya pioderma gangrenosum. Pemeriksaan histopatologi tidak spesifik namun dapat membantu menegakkan diagnosis keganasan genital.¹ Biopsi juga disarankan pada ulkus dengan klinis tidak spesifik atau tidak menunjukkan respons terhadap terapi awal.²³

ALGORITMA DIAGNOSIS

Diagnosis ulkus genital merupakan tantangan karena dapat disebabkan berbagai penyakit lokal atau sebagai manifestasi penyakit lain. Pendekatan klinis sistematis penting untuk membantu diagnosis. Maliyar dkk. (2019) mengusulkan algoritma diagnosis ulkus genital berdasarkan karakteristik ulkus dan gejala nyeri (**Gambar 1,2**). Algoritma ini mempermudah pemilihan

pemeriksaan penunjang yang akan disarankan, sesuai diagnosis banding ulkus genital.¹

KESIMPULAN

Diagnosis banding ulkus genital cukup bervariasi dengan etiologi ulkus genital mencakup infeksi menular seksual dan penyakit non-seksual. Meskipun penyebab tersering ulkus genital adalah infeksi menular seksual berupa herpes genital dan sifilis, perlu dipikirkan etiologi non-seksual pada kasus dengan manifestasi klinis yang tidak khas dan refrakter terhadap pengobatan. Anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang terarah sangat penting untuk penegakan diagnosis etiologi ulkus genital.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maliyar K, Mufti A, Syed M, Selk A, Dutil M, Bunce PE, dkk. Genital ulcer disease: A review of pathogenesis and clinical features. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(6):624–34.
2. Kularatne RS, Muller EE, Maseko D V, Kufa- T, Lewis DA. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007–2015. *PLoS One*. 2018;13(4):1–13.
3. Roett MA. Genital ulcers: Differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):355–61.
4. Sadoghi B, Stary G, Wolf P, Komericki P. Ulcus vulvae acutum Lipschutz: a systematic literature review and a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):1432–9.
5. Moise A, Nervo P, Doyen J, Kridelka F, Maquet J, Vandenbossche G. Ulcer of Lipschutz, a rare and unknown cause of genital ulceration. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018;10(1):55–7.
6. Rees J, Patel R. Genital ulceration. *Medicine (Baltimore)*. 2018;46(6):331–6.
7. Cohen J. Herpes simplex. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 3021–34.
8. Tuddenham S, Zenilman J. Syphilis. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York; 2019. h. 3145–72.
9. Hook E. Syphilis. *Lancet*. 2017;389:1550–7.
10. Lautenschlager S, Brockmeyer N. Chancroid. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 3086–92.
11. Hoffman M, Pichardo R. Granuloma inguinale. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 3202–6.
12. Brockmeyer N, Lautenschlager S. Lymphogranuloma venereum. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 3193–201.
13. Visentin D, Driul L, Buligan C, Angarkhayeva A, Pinzani C, Martina M Della, dkk. Ulcus vulvae acutum — A case of genital ulcers in adolescent girl. *Case Rep Women's Heal*. 2016;9:4–6.
14. Wells LE, Cohen D. Delayed diagnosis of vulvar Crohn's disease in a patient with no gastrointestinal symptoms. *Case Rep Dermatol*. 2018;10(3):263–7.
15. Zouboulis C. Adamantiades-Behcet disease. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 2567–79.
16. Heelan K, Cathryn S, Shear N. Cutaneous reactions to drugs. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 749–64.
17. Zaouak A, Chabchoub I, Essid D, Ben Jennet S, Hammami H, Fenniche S. Genital involvement in bullous fixed drug eruption. *Skinmed*. 2019;17(5):306–9.
18. Jourabchi N, Lazarus G. Pyoderma gangrenosum. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 3086–92.

- ke-9. New York: McGraw Hill; 2019. h. 605–16.
19. Chipollini J, Rosa A, Azizi M, Shayegan B, Zorn KC, Spiess PE. Patient presentation, differential diagnosis, and management of penile lesions. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(2):2–8.
 20. Marchionne E, Perez C, Hui A, Khachemoune A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):95–9.
 21. Munoz J, Przybycin C, Goje O. Invasive squamous cell carcinoma of the vulva clinically mimicking a diabetic ulcer: A potential diagnostic pitfall. *Clin Res Trials*. 2017;3(3):1–2.
 22. Afzal O. Genital ulcer disease. Dalam: Sperling R, penyunting. *Mount Sinai expert guides: obstetrics and gynecology*. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2020. h. 253–7.
 23. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, dkk. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2021. h. 1–187.