



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Refleksi Dermatologi dan Venereologi Memasuki Era Endemi

Hubungan Tingkat Depresi dengan Disfungsi Ereksi pada Komunitas Lelaki Seks Lelaki (LSL)

Kasus *Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Mitis* yang Terdiagnosis pada Saat Lanjut Usia

Satu Kasus Dermatositis Pustular Subkorneal yang Diterapi dengan Kortikosteroid

Tata Laksana Terkini Penyakit Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

Peran Suplementasi Vitamin D pada Tata Laksana Sarkoidosis Kutis

MDVI	Vol. 50	No. 1	Hal. 1-31	Jakarta Jan 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------	---------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Refleksi dermatologi dan venerologi memasuki era endemi	1
<i>Sonia Hanifati</i>	

ARTIKEL ASLI

Hubungan tingkat depresi dengan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki seks lelaki (LSL)	2 - 6
<i>Ervina Rosmarwati*, Irene Ardiani Pramudya Wardani, Winda Wijayanti, Ammarilis Murastami</i>	

LAPORAN KASUS

Kasus <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa-mitis</i> yang terdiagnosis pada saat lanjut usia	7 - 11
<i>Inadia Putri Chairista*, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati, Rahadi Rihatmadja, Rinadewi Astriningrum</i>	
Satu kasus dermatosis pustular subkorneal yang diterapi dengan kortikosteroid	12 - 16
<i>Hyacintha Puspitasari Budi*, Dwi Martina Trisnowati, Shienty Gaspersz, Grace Kapantow, Meilany Durry</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Tata laksana terkini penyakit sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ nekrolisis epidermal toksik (NET)	17 - 24
<i>Dina Kusumawardhani*, Eyleny Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Endi Novianto, Evita Halim Effendi</i>	
Peran suplementasi vitamin D pada tata laksana sarkoidosis kutis	25 - 31
<i>Mutiara Ramadhiani*, Yudo Irawan, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati</i>	

REFLEKSI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI MEMASUKI ERA ENDEMI

Setelah tiga tahun lebih berjuang melawan COVID-19, akhirnya Indonesia resmi memasuki masa transisi menuju endemi. Editorial ini akan digunakan sebagai refleksi singkat mengenai dampak pandemi COVID-19 terhadap bidang dermatologi dan venerologi, serta eksplorasi terhadap tantangan dan peluang yang akan dihadapi oleh para profesional medis memasuki era endemi. Melalui pemahaman mendalam tentang perubahan di lanskap medis dan teknologi, para dokter spesialis dermatologi dan venerologi diharapkan dapat mempersiapkan diri untuk era baru ini dan meningkatkan standard pelayanan yang diberikan.

Pandemi COVID-19 telah mengubah banyak aspek kehidupan, termasuk cara kita memberikan dan menerima pelayanan kesehatan. Transformasi ini cukup signifikan di bidang dermatologi dan venerologi. Telah ada peningkatan dramatis dalam pemanfaatan teknologi kesehatan, seperti telemedicine, sebagai respons terhadap pembatasan fisik selama pandemi. Perubahan paradigma dalam pelaksanaan pelayanan medis ini akan membuka diskusi penting tentang bagaimana kita menjaga kualitas pelayanan, etika, dan komunikasi dokter-pasien dalam paradigma baru ini.

Era endemi juga akan menjadi fase krusial untuk menilai dan merespons dampak jangka panjang COVID-19 terhadap kesehatan kulit dan kelamin, di antaranya efek penggunaan masker dan vaksin terhadap kulit, berbagai penyakit pascainfeksi COVID-19, misalnya alopesia areata dan telogen effluvium, serta perubahan perilaku seksual serta

pengaruhnya terhadap berbagai infeksi menular seksual. Memasuki era ini tentu akan membutuhkan penyesuaian serta pembaruan dalam praktik klinis dan pada masa seperti inilah sangat terbuka berbagai peluang penelitian bagi dokter spesialis dermatologi dan venerologi (SpDV).

Dalam edisi ini, kami menampilkan topik-topik yang diharapkan dapat memperbarui wawasan para dokter SpDV dalam memberikan pelayanan pada masa endemi serta diharapkan dapat memacu ide-ide penelitian baru ke depannya. Edisi ini memuat artikel asli mengenai tingkat depresi dan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki, laporan kasus mengenai recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis, serta satu kasus dermatosis pustular subkorneal. Terdapat dua tinjauan pustaka dalam edisi ini, yaitu mengenai tata laksana terkini Sindrom *Stevens-Johnson*/ Nekrolisis Epidermal Toksik dan peran suplementasi vitamin D pada sarkoidosis kutis. Semoga artikel-artikel edisi ini memberikan manfaat bagi para Sejawat.

*Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI*

HUBUNGAN TINGKAT DEPRESI DENGAN DISFUNGSI EREKSI PADA KOMUNITAS LELAKI SEKS LELAKI (LSL)

Ervina Rosmarwati*, Irene Ardiani Pramudya Wardani, Winda Wijayanti, Ammarilis Murastami

Departemen Dermatologi & Venereologi,
FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta

ABSTRAK

Disfungsi ereksi menjadi perhatian di golongan homoseksual dan sering dikaitkan dengan depresi sebagai salah satu pemicunya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara tingkat depresi dengan kejadian disfungsi ereksi di komunitas Lelaki Seks Lelaki (LSL). Penelitian analitik observasional desain cross-sectional dilakukan di Surakarta periode Juni-Juli 2021. Subjek adalah 41 laki-laki berusia 20-50 tahun, orientasi seksual dengan sesama jenis dan menyetujui untuk mengikuti penelitian. Penilaian tingkat depresi menggunakan kuisioner Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Penilaian disfungsi ereksi menggunakan kuisioner International Index of Erectile Function (IIEF) dalam domain fungsi ereksi. Analisis data menggunakan uji korelasi spearman rank SPSS versi 21 dengan nilai signifikansi $p < 0,05$. Tingkat depresi dan faktor usia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan disfungsi ereksi ($r = 0,158$ dan $p = 0,323$; $r = 0,020$ dan $p = 0,901$). Variabel yang berhubungan signifikan dengan kejadian disfungsi ereksi adalah frekuensi hubungan seksual ($r = -0,389$ dan $p = 0,012$) dimana kejadian disfungsi ereksi menyebabkan subjek semakin jarang berhubungan seksual. Tingkat koefisien korelasi antara frekuensi hubungan seksual terhadap kejadian disfungsi ereksi adalah kategori lemah ($r = 0,200-0,399$). Tingkat depresi tidak berkorelasi terhadap kejadian disfungsi ereksi, namun kejadian disfungsi ereksi berkorelasi negatif dengan frekuensi hubungan seksual pada komunitas LSL.

Kata kunci : depresi, disfungsi ereksi, LSL, seksual

RELATIONSHIP OF DEPRESSION LEVEL TO ERECTILE DYSFUNCTION IN THE MSM COMMUNITY

ABSTRACT

Erectile dysfunction is a concern among homosexuals and is often associated with depression. The objective of this research is to determine the relationship between depression level and erectile dysfunction in the MSM community. Observational analytic cross-sectional design research was conducted at Surakarta from June to July 2021. The subjects were 41 homosexual men aged 20–50 who consented to participate in the study. Assessment of the level of depression using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Assessment of erectile dysfunction using the International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire in the domain of erectile function. Data analysis used the SPSS version 21 Spearman rank correlation test with a significance value of $p < 0.05$. Levels of depression and age were not significantly associated with erectile dysfunction ($r = 0,158$ and $p = 0,323$; $r = 0,020$ and $p = 0,901$). A variable significantly associated with the incidence of erectile dysfunction was the frequency of intercourse ($r = -0.389$ and $p = 0.012$), with the more subjects having erectile dysfunction, the less frequent they were having intercourse. The level of depression is not correlated with the incidence of erectile dysfunction, but the incidence of erectile dysfunction is negatively correlated with the frequency of sexual intercourse in the MSM community.

Korespondensi:

Jl. Kolonel Sutarto, Kota Surakarta, Jawa
Tengah 57126
Telp: +6281390096812
Email: ervinarosm93@gmail.com

Key word: depression, erectile dysfunction, MSM, sexual

PENDAHULUAN

Homoseksualitas dianggap sebagai gangguan mental sampai tahun 1973, kemudian *American Psychiatric Association* (APA) menghapus homoseksualitas sebagai gangguan mental setelah dilakukan penelitian oleh para ahli dan dorongan berbagai organisasi. Stigmatisasi, prasangka, diskriminasi, perasaan negatif, dan penolakan pada homoseksual, termasuk pada lelaki seks dengan lelaki (LSL) mengakibatkan kelompok ini lebih mudah untuk mengalami gangguan terkait dengan kondisi mental seperti depresi, kecemasan, keinginan *suicide*, dan berisiko untuk mengalami pelecehan.¹ Depresi pada kelompok LSL meningkat hingga 3 kali lebih besar dibandingkan kelompok heteroseksual. Depresi pada LSL dikaitkan dengan proses penerimaan masyarakat terhadap kelompok LSL, yaitu homofobia, permasalahan dalam hubungan, dan ketidakadilan. Depresi pada LSL juga berhubungan dengan kondisi disfungsi seksual. Disfungsi seksual yang sering kali ditemui pada kelompok LSL adalah disfungsi ereksi. Disfungsi seksual pada LSL umumnya disebabkan oleh kecenderungan peningkatan rasa cemas yang sering kali dirasakan oleh LSL ketika berhubungan. Peningkatan rasa cemas yang terjadi dapat menyulitkan timbulnya ereksi. Pada kelompok LSL, respon ereksi yang timbul lebih berkaitan dengan proses pembuktian diri sehingga kegagalan akan meningkatkan rasa cemas dan dapat memicu timbulnya depresi pada beberapa individu homoseksual.² WHO menyatakan kejadian depresi kurang lebih 5% dengan 15% diantaranya pria dengan disfungsi ereksi.³ Studi di Belgia (2013) menunjukkan 45% LSL terindikasi memiliki gangguan disfungsi ereksi.⁴ Prevalensi depresi dan disfungsi ereksi pada kelompok LSL di Indonesia belum diketahui secara pasti. Gejala khas disfungsi ereksi pria yaitu ketidakmampuan memulai dan mempertahankan ereksi selama berhubungan seksual. Batasan waktu disfungsi ereksi tidak dideskripsikan secara pasti, namun rata-rata laki-laki normal dapat mempertahankan ereksi selama 25-35 menit saat berhubungan seksual. Penegakkan diagnosis disfungsi ereksi dapat dilakukan melalui prosedur anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Penggunaan kuesioner dapat digunakan dalam membantu menggali informasi, bisa digunakan antara lain *Internal Index Of Erectile Function* (IIEF), *Sexual Encounter Profile* (SEP) dan *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction* (EDITS).⁴ Faktor yang mempengaruhi disfungsi ereksi pada LSL adalah depresi. Rumusan masalah pada penelitian berupa bagaimana hubungan tingkat depresi dengan kejadian disfungsi seksual pada kelompok LSL? dengan hipotesis penelitian berupa semakin tinggi tingkat depresi individu semakin tinggi pula kejadian disfungsi seksual pada individu tersebut. Tujuan penelitian guna mengetahui

hubungan antara tingkat depresi dengan kejadian disfungsi ereksi pada kelompok LSL. Manfaat penelitian berupa meningkatkan pengetahuan dokter spesialis kulit dan kelamin tentang disfungsi ereksi dan faktor-faktor yang mempengaruhinya sehingga dapat memberikan manajemen pengobatan yang tepat serta dapat menjadi acuan literatur untuk kedepannya.

METODE PENELITIAN

Penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* dilakukan di Surakarta periode Juni-Juli 2021. Pada penelitian ini menggunakan *non probability sampling* dengan *purposive sampling* dengan peneliti menentukan kriteria inklusi subjek penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini berupa laki-laki berusia 20-50 tahun, orientasi seksual sesama jenis, mendapatkan penjelasan mengenai prosedur penelitian serta bersedia menandatangani lembar persetujuan. Jumlah sampel dihitung dengan rumus $n = \{(\alpha + Z\beta) / (0,5 \ln((1+r)/(1-r)))\}^2 + 3$ dengan keterangan n merupakan besar sampel, α merupakan kesalahan tipe I sebesar 5% dengan $Z\alpha = 1,96$, β merupakan kesalahan tipe II sebesar 10% dengan $Z\beta = 1,28$, dan r merupakan perkiraan koefisien korelasi sebesar 0,4, dari perhitungan rumus tersebut didapatkan jumlah minimal sampel adalah 51 individu. Pada penelitian ini subjek yang memenuhi kriteria dipilih secara acak, didapatkan subjek penelitian berupa 41 orang yang mana dibawah jumlah minimal sampel. Rendahnya jumlah sampel yang didapatkan disebabkan karena beberapa subjek tidak memenuhi kriteria inklusi berupa menolak menjadi subjek penelitian sebab alasan pribadi.

Pada penelitian ini dilakukan analisis terkait luaran utama, yaitu tingkat depresi dan tingkat disfungsi ereksi pada subjek penelitian serta dilakukan analisis luaran tambahan, yaitu karakteristik subjek penelitian. Penilaian tingkat depresi menggunakan kuisisioner PHQ-9. Interpretasi hasil PHQ-9 adalah skor 0-4 tidak depresi, 5-9 depresi ringan, 10-14 depresi sedang, 15-19 depresi sedang berat dan 20-27 depresi berat. Penilaian disfungsi ereksi dilakukan menggunakan kuisisioner *International Index of Erectile Function* (IIEF) dalam domain fungsi ereksi. Interpretasi hasil kuisisioner IIEF adalah skor 26-30 tidak disfungsi ereksi, 22-25 disfungsi ereksi ringan, 17-21 disfungsi ereksi ringan-sedang, 11-16 disfungsi ereksi sedang dan <11 disfungsi ereksi berat. Kedua kuisisioner ini diberikan dalam bentuk *google form*. Analisis menggunakan analisis bivariat uji korelasi *spearman rank* dengan SPSS versi 21 (signifikansi sebesar $p < 0,05$). Penelitian telah mendapatkan persetujuan komite etik Rumah Sakit Umum No. 955/X/HREC/2021.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Frekuensi (n=41)	Persentase (%) (n=41)
Usia	31,95±5,44	
Frekuensi hubungan seksual 1 bulan		
Tidak berhubungan	15	36,60%
1-4 kali dalam sebulan	9	22,00%
5-8 kali dalam sebulan	12	29,30%
>8 kali dalam sebulan	5	12,20%
Depresi		
Tidak	11	26,80%
Ringan	16	39,00%
Sedang	11	26,80%
Sedang-berat	3	7,30%
Berat	0	0,00%
Disfungsi ereksi		
Tidak	9	22,00%
Ringan	9	22,00%
Ringan-sedang	11	26,80%
Sedang	6	14,60%
Berat	6	14,60%

HASIL PENELITIAN

Pada tabel 1 menunjukkan data karakteristik dari 41 subjek penelitian dalam penelitian ini dengan rerata usia subjek 31,95±5,44 tahun. Sebagian besar subjek tidak berhubungan seksual selama 1 bulan terakhir sejumlah 15 subjek (36,6%), 16 subjek (39,0%) mengalami depresi ringan, serta 11 subjek (26,8%) mengalami disfungsi ereksi ringan-sedang. Pada tabel 2 menunjukkan tingkat depresi dan usia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan disfungsi ereksi (tingkat depresi: $r=0,158$ dan $p=0,323$; usia: $r=0,020$ dan $p=0,901$). Frekuensi hubungan seksual memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian disfungsi ereksi ($r=-0,389$ dan $p=0,012$), korelasi negatif, dan lemah ($r=0,200-0,399$) yang signifikan terhadap kejadian disfungsi ereksi, menunjukkan bahwa kejadian disfungsi ereksi menyebabkan subjek semakin jarang melakukan hubungan seksual.

DISKUSI

LSL adalah ketertarikan secara seksual atau perilaku seksual antara laki-laki dengan laki-laki. Di Indonesia LSL secara umum tidak diterima oleh masyarakat, terutama karena bertentangan dengan ajaran agama.² Disfungsi ereksi merupakan kesulitan memulai atau mempertahankan ereksi yang memadai untuk hubungan seksual dengan normal waktu rata-rata ereksi adalah 25-

35 menit saat berhubungan seksual. Proses mencapai ereksi melibatkan berbagai aspek, yaitu psikologis, neurologis dan vaskular. Dilatasi otot polos arteri akan meningkatkan aliran darah ke area sinusoid korpus kavernosum dan mengalami relaksasi sebagai mekanisme kompensasi. Hal ini menghambat aliran darah balik dari penis melalui penekanan vena terhadap tunika albuginea, sehingga terjadi ereksi penis. Penelitian menunjukkan disfungsi ereksi terjadi pada ±150 juta pria berusia 40-70 tahun.⁴

Penelitian Leuillet dkk (2013) melaporkan disfungsi ereksi dan hasrat seksual yang hipoaktif merupakan paling sering terjadi pada populasi LSL.⁵ Penelitian lainnya menunjukkan 97,5% dari 200 LSL mengalami disfungsi seksual dan 52,5% memiliki kekhawatiran disfungsi seksual. Penelitian Vansintean (2013) melaporkan 56% LSL mengalami disfungsi ereksi ringan hingga berat, 15% memiliki gangguan hasrat seksual hipoaktif dan 18% mengeluhkan ejakulasi dini dan anodispareunia.⁴ Studi komparatif (2014) di Portugal melaporkan masalah seksual utama pada LSL adalah hasrat seksual (33,9%), kesulitan orgasme (28,3%), kesulitan ereksi (18,9%) dan ejakulasi dini (18,9%).⁶ Hasil menunjukkan usia tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan disfungsi ereksi. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Bancroft (2005) yang melaporkan faktor usia mempengaruhi frekuensi disfungsi ereksi. Peningkatan usia sebanyak satu standar deviasi meningkatkan risiko disfungsi seksual sebanyak 52,4%.⁷ Penelitian Vansintean memiliki hasil yang serupa.⁴ Perbedaan hasil yang didapatkan dikarenakan komunitas LSL yang dengan mayoritas laki-laki usia produktif. Disfungsi ereksi disebabkan masalah sistem pembuluh darah korpus kavernosum penis yang dikaitkan dengan faktor usia. Masalah vaskular terkait penuaan spesifik tidak disebabkan oleh penyakit arteri, namun diakibatkan oleh disfungsi dan hilangnya sel otot polos pada korpus kavernosum yang merupakan penopang utama rongga sinusoid. Volume otot polos semakin lama semakin berkurang bahkan menghilang seiring usia, 15% dari sel-sel mengalami degenerasi. Otot polos korpus kavernosum mulai menghambat proses penuaan dengan membuat *nitric oxide* (NO) yang bertujuan menurunkan stres oksidatif yang berakibat apoptosis sel otot polos.⁸

Penelitian telah menemukan, peningkatan morbiditas gangguan psikiatri pada populasi LSL. LSL diidentifikasi sebagai faktor risiko signifikan untuk terjadinya episode depresi. Depresi didefinisikan pengalaman mood depresif atau hilangnya minat dan kesenangan pada seluruh aktivitas selama lebih dari 2 minggu dengan gejala yaitu: perubahan berat badan atau nafsu makan, pola tidur dan aktivitas psikomotor seperti anergia, perasaan bersalah, kesulitan konsentrasi atau membuat

Tabel 2. Hasil analisis bivariat menggunakan uji korelasi spearman rank terhadap disfungsi ereksi

Variable	Disfungsi ereksi					Koefisien korelasi (r)	Nilai p
	Tidak	Ringan	Ringan-Sedang	Sedang	Berat		
Usia	29,33±6,56	34,44±3,81	32,45±4,11	33,83±5,34	29,33±6,80	0,02	0,901
Frekuensi Seksual dalam 1 bulan							
Tidak	3	3	5	2		-0,389	0,012
1-4 kali	0	2	1	3			
5-8 kali	1	6	0	1			
>8 kali	5	0	0	0			
Depresi							
Tidak	2	4	1	0		0,158	0,323
Ringan	5	4	1	5			
Sedang	2	2	2	1			
Sedang-	0	1	2	0			
Berat							
Berat	0	0	0	0			

keputusan dan pikiran bunuh diri secara berulang. Pria LSL diperkirakan memiliki risiko depresi 3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pria heteroseksual, meskipun hingga saat ini belum jelas sejauh mana hubungan ini dipengaruhi oleh stigma, tekanan sosial atau kekhawatiran mengenai risiko AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) pada populasi LSL.² Hasil penelitian menunjukkan disfungsi ereksi tidak berhubungan dengan depresi. Hasil pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian Xiao dkk (2023) menunjukkan bahwa individu yang mengalami depresi memiliki kecenderungan mengalami disfungsi ereksi, begitupun sebaliknya. Mekanisme antara depresi dan disfungsi ereksi masih belum pasti. Pasien dengan disfungsi ereksi persisten memiliki emosi negatif/murung dan harapan negatif terkait kinerja seksual mereka. Keadaan mental tersebut mengalihkan perhatian individu tersebut dari sinyal erotis, menyebabkan penghambatan gairah seksual, keadaan ini juga menyebabkan individu lebih memilih menghindari aktivitas seksual yang semakin memperburuk keadaan mereka. Pasien dengan disfungsi ereksi akan mengalami stigma, kelemahan, dan ketakutan yang menyebabkan perburukan fungsi seksual mereka. Pada populasi yang lebih muda, keadaan disfungsi ereksi lebih sulit diatasi karena kelompok usia tersebut lebih rentan mengalami cemas dan depresi akibat peran sosial maupun keluarga.¹⁰ Hasil penelitian berbeda juga ditemui terhadap hasil penelitian McCabe dkk (2014) yang melaporkan berbagai macam gangguan psikis, seperti depresi berkorelasi dengan hormon noradrenaline yang berfungsi menghambat ereksi. Disfungsi ereksi dipengaruhi oleh gangguan psikis seperti stress, kelelahan, depresi, trauma psikis.⁹

Namun, hasil ini sesuai dengan Bozkurt (2013) bahwa disfungsi ereksi dapat merupakan kondisi multifaktorial oleh faktor psikologis (60,2%) dan faktor organik (18,9%), sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa kejadian disfungsi ereksi pada sampel penelitian ini tidak dipicu oleh depresi, tetapi oleh faktor-faktor lainnya.¹¹ Faktor lain yang dapat mempengaruhi perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian lainnya, namun belum diteliti lebih lanjut pada penelitian ini, yaitu ada tidaknya komorbid penyakit jantung dan metabolik, status konsumsi tembakau dan alkohol, profil lipid dan indeks massa tubuh, aktivitas fisik, dan penyakit sistem urinaria (*benign prostate hyperplasia*-BPH) subjek penelitian. Penelitian menunjukkan individu dengan riwayat penyakit jantung koroner post katerisasi cenderung mengalami disfungsi ereksi ($p < 0,05$) sebab individu dengan riwayat jantung koroner berisiko mengalami aterosklerosis. Pada populasi muda disfungsi ereksi dapat berupa tanda awal penyakit jantung dan pembuluh darah. Penelitian menunjukkan 40% laki-laki dengan hipertensi mengalami disfungsi ereksi, keadaan disfungsi ereksi juga didapatkan pada 42% laki-laki dengan hiperlipidemia, 28% laki-laki dengan diabetes tidak terkontrol, 50% laki-laki dengan obesitas, dan 35% laki-laki dengan hipogonadism. Studi sebelumnya menunjukkan konsumsi tembakau menyebabkan stres oksidatif yang mampu merusak endotel pembuluh darah sehingga terjadi disfungsi ereksi, perokok yang sudah berhenti menunjukkan perbaikan disfungsi ereksi hingga 25% dalam 1 tahun, sama hal nya dengan tembakau, konsumsi alkohol juga menyebabkan kerusakan endotel. hilangnya jaringan otot polos penis, dan neuropati dini. Pria dengan BPH memiliki risiko disfungsi ereksi sebesar

72%.¹² Evaluasi terkait hasil penelitian sebelumnya bahwa hubungan depresi dan disfungsi ereksi belum dijelaskan terkait penggunaan anti-depresan pada subjek penelitian sebab menggunakan anti-depresan mampu menginduksi disfungsi ereksi, penelitian menunjukkan disfungsi ereksi merupakan efek samping tersering dalam konsumsi *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRIs) sebesar 20,8-80,3%.¹³

Hasil penelitian menunjukkan frekuensi hubungan seksual memiliki hubungan korelasi negatif yang signifikan terhadap kejadian disfungsi ereksi. Hasil serupa oleh Vansintean yaitu frekuensi hubungan seksual dengan pasangan memiliki hubungan signifikan dengan disfungsi ereksi pada LSL.⁴ Faktor-faktor yang berhubungan dengan disfungsi ereksi diantaranya adalah frekuensi hubungan seksual, masalah ejakulasi dan masalah libido. *Review* oleh Mitchel dan Ziegler (2021) menyatakan bahwa terdapat empat elemen yang dapat menyebabkan disfungsi seksual dan penurunan jumlah hubungan seksual yaitu disfungsi ereksi,

ejakulasi dini, inkontinensia urin dan *anodyspareunia*.¹⁴ Keterbatasan penelitian berupa penilaian tidak dilakukan secara langsung, periode penelitian hanya 1 kali, durasi penelitian yang pendek, jumlah subjek penelitian belum memenuhi jumlah minimal sampel yang dibutuhkan, dan faktor yang mempengaruhi disfungsi ereksi selain depresi belum diteliti lebih lanjut.

KESIMPULAN

Tingkat depresi tidak berkorelasi dengan kejadian disfungsi ereksi pada komunitas LSL, namun disfungsi ereksi berhubungan dengan frekuensi hubungan seksual. Kejadian disfungsi ereksi menyebabkan subjek semakin jarang melakukan hubungan seksual. Disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan subjek yang lebih banyak, dalam periode waktu penelitian yang lebih lama, serta mempertimbangkan lebih banyak variabel yang mempengaruhi disfungsi ereksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Gilmour H. Sexual orientation and complete mental health. *Healh Rep*. 2019;30(11):3–10.
- Lee C, Oliffe JL, Kelly MT, Ferlatte O. Depression and suicidality in gay men: implications for health care providers. *Am J Mens Health*. 2017;11(4):910–919.
- Gebremedhin HT, Mezgebo HM, Geberhiwot GT, et al. Erectile dysfunction and its associated factors among the male population in adigrat town, tigray region, ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0242335.
- Vansintean J, Vandevoorde J, Devroey D. The gay men sex studies: erectile dysfunction among belgian gay men. *Int J Gen Med*. 2013;6:527.
- Leuillet P, Cour F, Droupy S. Male sexual dysfunctions and homosexuality. *Prog Urol*. 2013;23(9):727–733.
- Peixoto MM, Nobre P. Dysfunctional sexual beliefs: a comparative study of heterosexual men and women, gay men, and lesbian women with and without sexual problems. *J Sex Med*. 2014;11(11):2690–2700.
- Nimbi FM, Tripodi F, Rossi R, Navarro-Cremades F, Simonelli C. Male sexual desire: an overview of biological, psychological, sexual, relational, and cultural factors influencing desire. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):59–91.
- Ferrini MG, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Aging related erectile dysfunction—potential mechanism to halt or delay its onset. *Transl Androl Urol*. 2017;6(1):20.
- Mccabe MP, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*. 2014;11(2):347–363.
- Xiao Y, Xie T, Peng J, Zhou X, Long J, Yang M, Zhu H, Yang J. Factors associated with anxiety and depression in patients with erectile dysfunction: a cross-sectional study. *BMC Psychol*. 2023 Feb 4;11(1):36.
- Bozkurt A, Özmenler KN, Karlıdere T, et al. Characteristics of male sexual dysfunction subjects from a sociocultural perspective: Analysis of 18 years. *Yeni Symposium*. 2013; 51(1): 37–45.
- Sooriyamoorthy T, Leslie SW. Erectile Dysfunction. [Updated 2022 Nov 28]. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
- DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Mens Health*. 2016;34(2):89–100.
- Mitchell E, Ziegler E. Sexual dysfunction in gay and bisexual prostate cancer survivors: a concept analysis. *J Homosex*. 2021;69(6):1119–1139.

KASUS *RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA-MITIS* YANG TERDIAGNOSIS PADA SAAT LANJUT USIA

*Inadia Putri Chairista**, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati,
Rahadi Rihatmadja, Rinadewi Astriningrum

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

ABSTRAK

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) merupakan penyakit bulosa langka yang disebabkan oleh mutasi gen COL7A1 yang menyandi kolagen penyusun anchoring fibril untuk mempertahankan integritas kulit. Laki-laki, 67 tahun, menderita lepuh dan luka pada beberapa bagian tubuh, memberat dalam setahun terakhir. Sejak kanak-kanak, diketahui lepuh mudah muncul mengikuti trauma. Vesikel-bula, erosi-ekskoriasi, milia, dan skar atrofik ditemukan pada kedua sisi ketiak, inguinal, dan tungkai, demikian pula hiperkeratosis dan anonikia tangan dan kaki. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan celah subepidermal, milia serta fibrosis, tanpa endapan imunoglobulin pada pemeriksaan imunofluoresens. Berbeda dengan anggapan umum tentang RDEB, lepuh pada varian mitis tidak selalu menimbulkan kerusakan berarti. Menonjolnya gejala saat lanjut usia membuat kerancuan dengan epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Kunci diagnostik RDEB-mitis adalah tidak ditemukan endapan imunoglobulin, yang berarti pembentukan lepuh bukanlah proses autoimun. Pada penyakit mekanobulosa, lepuh terbentuk karena trauma pada kulit yang abnormal akibat mutasi, dan rete ridge mendatar pada lanjut usia. Tiadanya terapi definitif menyebabkan tata laksana bersifat simptomatik. RDEB-mitis dapat luput dipertimbangkan sebagai diagnosis banding erupsi bulosa pada lanjut usia. Diagnosis yang tepat berimplikasi pada terapi karena RDEB-mitis tidak memerlukan imunosupresan, melainkan yang terpenting, pencegahan lepuh yang menghindarkan pasien dari komplikasi.

Kata kunci : lanjut usia, mitis, recessive dystrophic epidermolysis bullosa

CASE OF *RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA-MITIS* DIAGNOSED IN GERIATRIC

ABSTRACT

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) is a rare bullous disease caused by mutations in the COL7A1 gene, which encodes anchoring fibril collagen that maintains skin integrity. A male, 67-year-old, presented with blisters and wounds on various parts of the body, worsening in recent years. They had been known to appear easily after trauma since childhood. Vesicles-bullae, erosions-excoriations, milia, and atrophic scars were found on the axillae, groins, and limbs, as well as hyperkeratosis and anonychia of both hands and feet. A histopathological examination showed subepidermal clefts, milia, and fibrosis without immunoglobulin deposits on immunofluorescence. Contrary to the classical RDEB, blisters in the mitis variant do not always cause impairment. The pronounced symptoms of advanced age might be mistaken for epidermolysis bullosa acquisita. Negative immunoglobulin deposition is the diagnostic key to confirming that blisters do not result from an autoimmune process but rather from trauma to the abnormal skin, more so by the flattening of rete ridges in the elderly. In the absence of definitive therapy, the treatment is symptomatic. The diagnosis of RDEB-mitis might be missed in geriatrics. Correct diagnosis has implications for management because not only does RDEB-mitis require no immunosuppressant, but measures to minimize blister formation are more important to save the patient from complications.

Key word: geriatric, mitis, recessive dystrophic epidermolysis bullosa

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383/087788199016
E-mail: inadiaputri@gmail.com

PENDAHULUAN

Epidermolysis bullosa (EB) adalah kelompok penyakit kulit bawaan yang ditandai dengan lepuh spontan atau akibat trauma. Berdasarkan lokasi ultrastruktur celah yang terbentuk pada kulit, EB dibagi menjadi empat tipe utama, yaitu EB *simplex* (EBS), *junctional* EB (JEB), *dystrophic* EB (DEB), dan sindrom Kindler. Letak celah dapat ditemukan di dalam epidermis (EBS), lamina lusida (JEB), atau sublamina densa (DEB), sedangkan pada sindrom Kindler, celah terdapat pada beberapa lokasi (tipe campuran).^{1,2}

Dystrophic EB dibagi menjadi *recessive dystrophic epidermolysis bullosa* (RDEB) dan *dominant dystrophic epidermolysis bullosa* (DDEB) berdasarkan pola pewarisan genetiknya. Pada kedua tipe tersebut terjadi mutasi gen COL7A1 yang berfungsi menyandi kolagen tipe VII (C7). Mutasi tersebut menyebabkan gangguan sintesis kolagen tipe VII atau pembentukan *anchoring fibrils*, sehingga menghasilkan ikatan epidermis-dermis yang lemah. RDEB dan DDEB memiliki sub tipe lebih lanjut berdasarkan perbedaan mutasi COL7A1 dan memiliki spektrum keparahan klinis yang luas. Umumnya DDEB memiliki fenotipe lebih ringan dibandingkan dengan RDEB.^{1,2}

Sampai saat ini, laporan kasus DEB khususnya tipe resesif masih sangat jarang ditemukan di dunia. Kasus berikut memperlihatkan bahwa gejala RDEB khususnya tipe mitis dapat ringan sehingga pasien tidak mengalami kerusakan berarti saat dewasa aktif dan diagnosis nya relatif baru dipastikan saat berobat ke layanan Dermatologi Geriatrik kami. Laporan kasus langka ini dapat menjadi pelajaran bahwa RDEB perlu dipikirkan sebagai diagnosis banding penyakit bulosa autoimun yang lebih kerap dijumpai pada pasien lanjut usia.

KASUS

Seorang laki-laki, 67 tahun, berobat untuk keluhan lepuh kedua tungkai bawah sejak setahun terakhir. Lepuh tidak terasa gatal, memecah spontan menjadi lecet yang nyeri. Lepuh juga sempat muncul di lengan, tengkuk, pinggang, dan bokong. Ia pernah mendapat metilprednisolon dan salep antibiotik dari dokter. Beberapa lepuh menyembuh namun obat tersebut tidak mencegah munculnya lepuh baru terutama di kedua tungkai bawah. Keluhan ini sebenarnya telah dirasakan sejak kecil, tetapi memberat dalam beberapa tahun terakhir. Lepuh biasanya muncul setelah gesekan dan dapat mereda sendiri tanpa diobati, tetapi tidak pernah separah saat ini. Lepuh yang sembuh membekas sebagai jaringan parut. Banyak kuku jari tangan dan kaki pasien rusak, beberapa telah hilang sejak masih bersekolah. Terdapat pula sariawan yang hilang timbul dan gigi

rapuh. Riwayat lepuh segera setelah lahir tidak diketahui. Riwayat lepuh serupa pada orangtua, saudara kandung, dan anak pasien disangkal. Riwayat pernikahan sedarah pada generasi diatas pasien tidak diketahui.

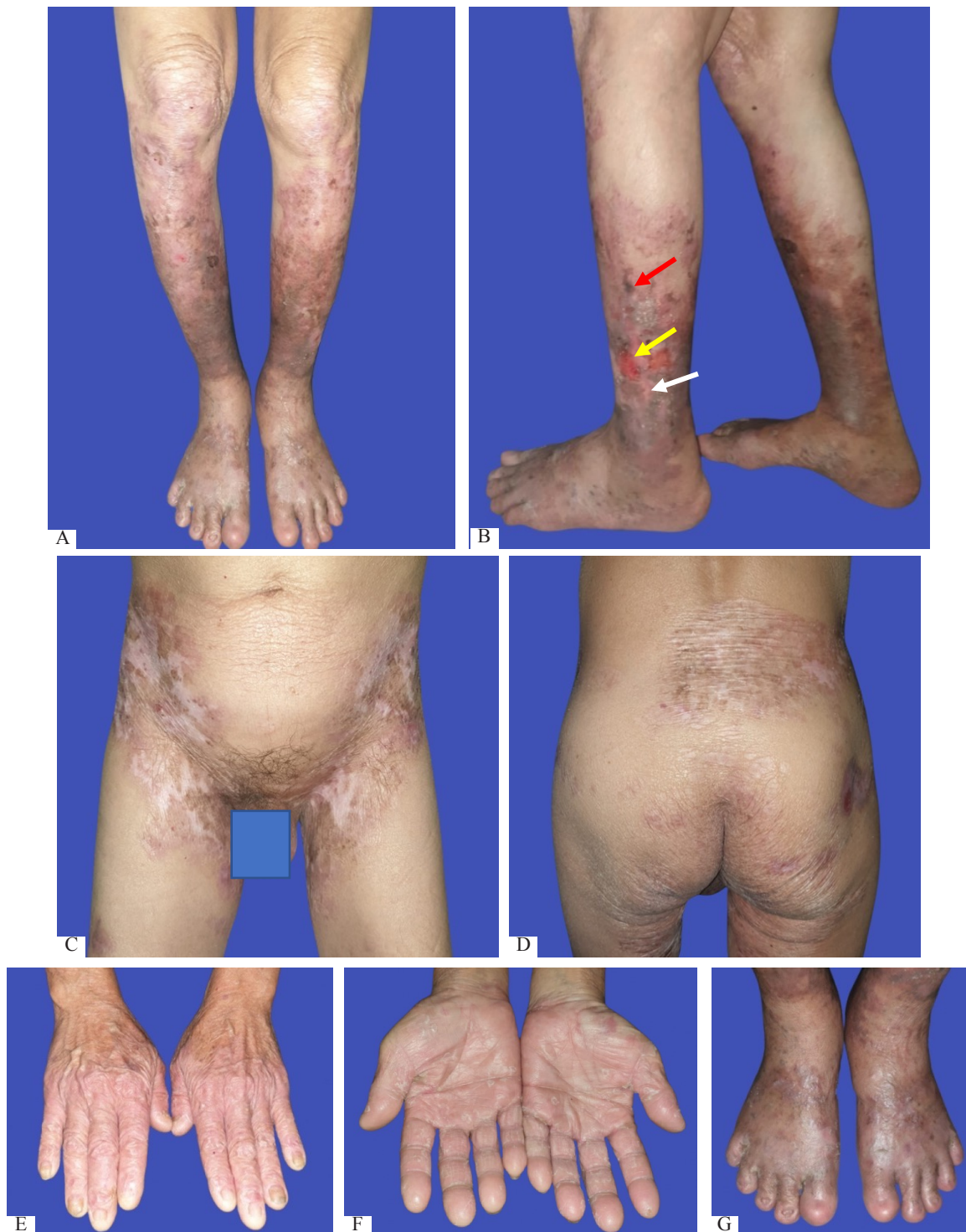
Pada pemeriksaan fisis, beberapa vesikel, erosi, dan ekskoriasi ditemukan pada kedua tungkai bawah (Gambar 1a); dasar lesi eritematosa hingga hiperpigmentasi, milia ditemukan di beberapa bagian kulit. Terdapat jaringan parut atrofik merah muda yang tersebar di tengkuk, pinggang, bokong, lipat paha, dan kedua tungkai. (Gambar 1b-c). Kedua telapak tangan dan kaki hiperkeratotik dengan anonikia pada beberapa jari. (Gambar 1d). Pada tubuh pasien tidak ditemukan lesi. Pada bagian mulut tidak tampak erosi, gigi berwarna kuning kecoklatan. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening inguinal maupun kelainan organ lainnya.

Hasil pemeriksaan laboratorium yang bermakna adalah leukosit 7570 μ L, laju endap darah 65 mm/jam, dan kolesterol total 234 mg/dL, sedangkan parameter hati dan ginjal dalam batas normal. Pemeriksaan histopatologi dari lesi vesikel di tungkai bawah kiri memperlihatkan celah subepidermal, dengan sebaran eosinofil dan limfosit dalam jumlah banyak, disertai fibrosis dan milia (Gambar 2). Pemeriksaan imunofluoresensi tidak menemukan endapan IgM, IgA, IgG, C3, C1q, dan fibrinogen. Pada pemeriksaan radiologi terlihat kardiomegali dan infiltrat di apeks paru kanan. Hasil USG doppler kedua tungkai sesuai dengan insufisiensi vena kronis bilateral.

Pasien didiagnosis dengan RDEB, luka lecet bekas lepuh diberi kompres NaCl 0,9% dan krim asam fusidat 2%. Ia mendapatkan simvastatin untuk dislipidemia dan rejimen antituberkulosis. Untuk insufisiensi vena kronik pasien diberikan obat bebas mengandung flavonoid dan stoking kompresi. Pasien juga diajarkan untuk menghindari garukan dan trauma lainnya (misalnya benturan, gesekan dengan pakaian ketat) untuk mencegah lesi baru. Pasien kontrol teratur setiap dua minggu dan mematuhi pengobatan, keluhan pada kedua tungkai membaik. Tidak ada keluhan muncul luka baru.

DISKUSI

Epidermolysis bullosa (EB) mengacu kepada kelompok penyakit kongenital mekanobulosa akibat mutasi gen penyandi protein struktural kulit. Mutasi tersebut menyebabkan pemisahan lapisan epidermis atau antara epidermis dan dermis mengikuti trauma. Pemeriksaan mikroskop elektron dapat menunjukkan lokasi celah dengan tepat guna memilah sub tipe EB pada suatu kasus, tetapi prosedur rutin anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan histopatologi kurang lebih dapat memperkirakannya jika pemeriksaan canggih tersebut tidak tersedia.¹⁻³



Gambar 1. (A-B) vesikel (panah merah), erosi-ekskoriasi (panah kuning), milia (panah putih), dan skar atrofik; (C-D) bekas lepuh yang sembuh menjadi skar atrofik; (E-F) hiperkeratosis palmar; (G) dan anonikia, pada seorang laki-laki berusia 67 tahun; lepuh timbul mengikuti trauma sejak masa anak-anak. (Foto diambil sesuai persetujuan dan izin pasien).

Pada kasus ini, melalui anamnesis diperkirakan lepuh disebabkan oleh suatu penyakit genetik, tetapi karena sifatnya yang temporer dan ringan, dan baru memberat ketika lanjut usia, terdapat keraguan apakah kasus ini merupakan penyakit bulosa autoimun, khususnya *epidermolysis bullosa acquisita* (EBA). *Epidermolysis bullosa acquisita*, sebagaimana EB, dapat dianggap sebagai kelainan mekanobulosa, meskipun didasari oleh proses autoimun yang membentuk IgG terhadap COL7A.⁴ Lepuh mudah terjadi pada lokasi rawan trauma seperti yang diamati pada pasien kami. Kelainan kuku dan mukosa lazim terjadi, demikian pula dengan jaringan parut dan milia. Umumnya EBA terjadi saat dewasa, namun dilaporkan dapat terjadi juga pada anak-anak.⁵

Tidak terdapatnya keluhan serupa pada keluarga tidak menyingkirkan kemungkinan genodermatosis, khususnya yang diwariskan secara resesif. Konsanguinitas atau pernikahan sedarah pada generasi di atas *proband* (pasien) tidak dapat dikesampingkan, karena ia berasal dari suku dengan adat yang memungkinkan perkawinan antar kerabat, sedangkan penelusuran pada lanjut usia seperti ini hampir mustahil dilaksanakan.

Pemeriksaan histopatologi vesikel yang dibiopsi dari tungkai bawah kiri menunjukkan fitur celah subepidermal dengan milia dan fibrosis yang dapat sesuai dengan DEB maupun EBA. Sebaran limfosit dan eosinofil bukanlah temuan yang spesifik. Walaupun eosinofil khas ditemukan pada EBA tipe *bullous pemphigoid-like*, kondisi klinis pasien tidaklah sesuai. Terlebih pemeriksaan imunofluoresens tidak memperlihatkan endapan antibodi dan komplemen.^{3,6} Maka, diagnosis lebih condong kepada DEB.

Pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya dapat membedakan celah intraepidermal dan subepidermal, tetapi tidak cukup sensitif dalam membedakan sub tipe JEB dan DEB. Pada keduanya, letak lepuh terlihat di subepidermal, sehingga pemeriksaan yang dianjurkan adalah mikroskop elektron dan/atau pemetaan

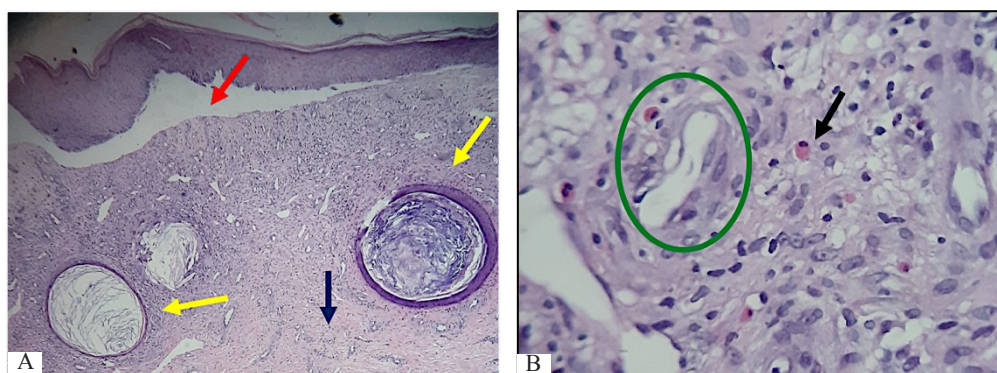
imunofluoresens.^{1,3} Sayangnya pemeriksaan tersebut tidak tersedia untuk pelayanan rutin di institusi kami. Analisis mutasi gen juga direkomendasikan untuk diagnosis definitif sub tipe EB,¹ namun pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut karena keterbatasan biaya dan alat pemeriksaan. Penentuan sub tipe EB selanjutnya dibuat berdasarkan karakteristik klinis.

Junctional EB biasanya fatal, disertai anemia, retardasi pertumbuhan, sinekia, dan alopesia sikatrik. *Dominant* DEB dapat disingkirkan karena tidak terdapatnya keluhan pada anak dan cucu pasien. *Recessive dystrophic EB* (RDEB) tipe Hallopeau-Siemens merupakan bentuk yang paling berat, umumnya anak tidak mencapai usia dewasa. Pada bentuk ini dapat ditemukan fusi jari tangan dan kaki (*pseudosyndactyly*), stenosis esofagus, anemia, retardasi pertumbuhan, dan jaringan parut atrofik.¹⁻³

Recessive dystrophic EB tipe *intermediate* atau disebut mitis, merupakan sub tipe DEB yang lebih ringan dan umumnya tanpa disertai deformitas. Gambaran klinisnya sangat bervariasi, mulai dari bentuk yang terlokalisasi sampai tersebar luas (*generalized*). Lesi menyembuh meninggalkan jaringan parut dan milia.³ Manifestasi gigi, kuku, dan rambut mirip seperti tipe *severe*, namun tetap dalam bentuk yang lebih ringan.⁷ Pasien sub tipe ini memiliki prognosis yang sedikit lebih baik dengan median usia kelangsungan hidup 55-65 tahun.⁸ Kasus kami lebih sesuai dengan RDEB-mitis.

Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk DEB, sehingga terapi yang diberikan bersifat simptomatik. Aspek penting dalam tata laksana pasien adalah mencegah lepuh baru dan perawatan luka yang baik.³ Antibiotik topikal dan oral diberikan dengan pertimbangan infeksi pada luka bekas lepuh yang ditandai dengan keluhan nyeri dan kemerahan di sekitarnya. Pada beberapa kasus, pemberian antibiotik topikal dianjurkan pada kondisi luka kronis dan luka yang terinfeksi bakteri.⁹

Tata laksana multidisiplin diperlukan dalam



Gambar 2. Gambaran histopatologi vesikel pada tungkai kiri memperlihatkan (A) celah subepidermal (panah merah), sebaran padat sel radang di dermis superfisial, milia (panah kuning), fibrosis (panah biru) (HE, 100X); (B) endotel pembuluh darah menebal (lingkaran hijau), sebaran limfosit dan eosinofil (hitam) (HE, 400X).

menangani komorbid yang sering menyertai EB, seperti karies gigi, striktur esofagus, deformitas, defisiensi nutrisi, dan gangguan psikososial.¹⁰ Pada pasien ini ditemukan kondisi dislipidemia, TB paru, dan insufisiensi vena kronik. Pasien sudah dikonsultasikan ke bagian terkait untuk tata laksana kondisi tersebut. Perlu diperhatikan salah satu terapi yang diberikan oleh bagian vaskular untuk mengatasi insufisiensi vena tungkai adalah pemakaian stoking kompresi. Pemakaian stoking yang terlalu ketat harus dihindari karena dapat menginduksi munculnya lepuh baru pada kedua tungkai. Meskipun saat ini tidak ditemukan kelainan organ dalam yang berkaitan langsung dengan kondisi RDEB-mitis pasien, skrining rutin kanker kulit perlu dilakukan untuk menghindari risiko transformasi lesi kronik menjadi karsinoma sel skuamosa.¹¹

Pola pewarisan penyakit RDEB-mitis berupa autosomal resesif juga penting untuk diketahui oleh pasien dan keluarga melalui konseling genetik. Berdasarkan anamnesis tidak terdapat keluhan lepuh serupa pada seluruh anak pasien, namun mungkin saja

RDEB ditemukan pada generasi-generasi berikutnya.³

KESIMPULAN

Recessive dystrophic EB-mitis, merupakan suatu genodermatosis langka sub tipe DEB. Sifatnya yang ringan seringkali baru terlihat memberat saat usia lanjut, membuat penegakan diagnosis menjadi sulit karena menyerupai penyakit bulosa autoimun, khususnya EBA. Pemeriksaan histopatologis menunjukkan celah subepidermal dengan milia dan fibrosis yang juga dapat ditemukan pada EBA, sehingga pemeriksaan imunofluoresens dapat membantu penegakan diagnosis. Selanjutnya pemeriksaan mikroskop elektron, pemetaan imunofluoresens, dan analisis mutasi gen, bila tersedia dapat dilakukan untuk diagnosis definitif sub tipe EB. Terapi untuk DEB saat ini terbatas pada perawatan luka, penghindaran trauma, skrining aktif untuk karsinoma sel skuamosa, dan perawatan suportif dengan pendekatan multidisiplin.

DAFTAR PUSTAKA

- Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: Update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–69.
- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, dkk. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–27.
- Marinkovich MP. Inherited epidermolysis bullosa. 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. 1011–30.
- Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):786–95.
- Hignett E, Sami N. Pediatric epidermolysis bullosa acquisita: A review. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1047–50.
- Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. 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. 927–79.
- Rigoni Gürtler TG, Diniz LM, De Souza Filho JB. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis - Case report. *An Bras Dermatol*. 2005;80(5):503–8.
- Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A review of disease pathogenesis and update on future therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):41–6.
- Rashidghamat E, McGrath JA. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(1):6–20.
- Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, dkk. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1).
- Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DF. Epidemiology and outcome of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):70–6.

SATU KASUS DERMATOSIS PUSTULAR SUBKORNEAL YANG DITERAPI DENGAN KORTIKOSTEROID

Hyacintha Puspitasari Budi^{1*}, Dwi Martina Trisnowati¹, Shienty Gaspersz¹, Grace Kapantow¹, Meilany Durry²

¹Bagian Dermatologi dan Venereologi

²Bagian Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi / Lab PA RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado

ABSTRAK

Dermatitis pustular subkorneal (DPS) atau Sneddon-Wilkinson disease adalah kelainan kulit berupa erupsi pustular; dengan gambaran histopatologi berupa pustul subkorneal dengan banyak neutrofil. Penyebabnya masih belum diketahui, diduga adanya infeksi dan mekanisme autoimun yang menjadi faktor pemicu timbulnya penyakit ini. Terapi utama DPS adalah dapson, namun beberapa kasus merespon dengan kortikosteroid dosis tinggi. Laki-laki berusia 60 tahun dengan keluhan bintil-bintil bernanah disertai gatal hampir di seluruh tubuh sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Riwayat konsumsi obat sebelumnya disangkal. Riwayat oles daun herbal (+). Status dermatologis ditemukan pustul multipel di atas makula eritematosa. Pemeriksaan histopatologi mendukung diagnosis dermatitis pustular subkorneal. Pasien menunjukkan adanya perbaikan setelah diterapi dengan kortikosteroid sistemik dan topikal. Awalnya, pasien diterapi dengan kortikosteroid injeksi 31.25 mg namun karena masih ada lesi baru, dosis dinaikkan menjadi 62.5 mg yang kemudian ditapering off setiap 3 hari sebanyak 12.5 mg dan menunjukkan perbaikan. Pasien juga diberikan kortikosteroid topikal poten yang diturunkan potensinya setelah menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan. Telah dilaporkan satu kasus dermatitis pustular subkorneal (DPS) pada seorang laki-laki berusia 60 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan histopatologi. Pasien diberikan terapi kortikosteroid dan menunjukkan adanya perbaikan selama kurang lebih 4-5 minggu.

Kata kunci : dermatitis pustular subkorneal, kortikosteroid

SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATOSIS TREATED WITH CORTICOSTEROID

ABSTRACT

Subcorneal pustular dermatitis (SPD) or Sneddon-Wilkinson disease is a skin disorder characterized by pustular eruption and subcorneal pustules containing abundant neutrophils. The etiology of disease is not clear; infections and autoimmune mechanisms have been proposed. The main therapy for DPS was dapsone, but some cases respond to higher doses of corticosteroids. A 60-year-old man presented to the hospital with a pustular eruption on his body that had been accompanied by itching for one week. The patient had never taken a drug before. history of using herbal leaves (+) A dermatology examination revealed multiple pustules on the erythematous skin. Histopathological examination supports the diagnosis of subcorneal pustular dermatitis. patient showed improvement after being treated with systemic and topical corticosteroids. The patient was initially treated with 31.25 mg corticosteroid injections, but because there were still new lesions, the doses were increased to 62.5 mg, then tapered off by 12.5 mg every 3 days, and the patient improved. The patient was also given potent topical corticosteroids, the potency of which was reduced after significant improvement. A case of subcorneal pustular dermatitis (SPD) has been reported in a 60-year-old man. The diagnosis is based on anamnesis, physical examination, and histopathological examination. The patient was given corticosteroids and improved after about 4-5 weeks of treatment.

Key words: subcorneal pustular dermatitis, corticosteroids

Korespondensi:

Jalan Raya Tanawangko no. 56 Manado
Telp: +6287851342742
Email: hyacinthapuspitasari@gmail.com

PENDAHULUAN

Dermatosis pustular subkorneal (DPS) merupakan kelainan kulit berupa erupsi pustular yang jarang terjadi, bersifat kronik dan rekuren.¹ Nama lain penyakit ini adalah *Sneddon Wilkinson disease*.² Kasus DPS dapat ditemukan pada berbagai usia dan ras, namun lebih sering ditemukan pada usia di atas 40 tahun.¹ Banyak teori, seperti infeksi dan mekanisme autoimun yang diduga menjadi faktor pemicu timbulnya penyakit ini. Namun, masih belum dapat dipastikan hingga saat ini.³

Manifestasi klinis DPS berupa adanya pustul yang kendur, mudah ruptur dan mengering. Erupsi cenderung simetris, dengan distribusi di badan, aksila, lipat paha, lipat payudara, dan bagian fleksor tungkai, namun jarang mengenai wajah dan membran mukosa.^{1,2} Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis pada DPS yaitu dengan pemeriksaan histopatologi.¹ Diagnosis banding untuk penyakit ini adalah pustulosis eksantema generalisata akut dan psoriasis pustulosa generalisata akut.⁴

Terapi lini pertama untuk DPS adalah dapson dengan dosis 50-150 mg/hari. Respons terapi biasanya lambat, membutuhkan waktu berbulan-bulan sampai bertahun-tahun.¹ Pemberian kortikosteroid sistemik sendiri kurang efektif, walaupun dapat merespon ketika diberikan dengan dosis tinggi.¹

Berikut ini akan dilaporkan satu kasus dermatosis pustular subkorneal pada seorang laki-laki berusia 60 tahun yang menunjukkan perbaikan setelah diterapi dengan kortikosteroid. Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk mengetahui dan memahami manifestasi klinis DPS karena merupakan kasus yang jarang terjadi, sehingga dapat mendiagnosis dan memberi tatalaksana yang tepat.

ILUSTRASI KASUS

Pasien seorang laki-laki berusia 60 tahun, suku Minahasa, datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado dengan keluhan bintil-bintil bernanah hampir di seluruh tubuh. Pada anamnesis, sejak satu minggu lalu muncul bercak kemerahan di dada dan sekitar ketiak, yang kemudian dengan cepat berubah menjadi bintil bernanah di atas dasar kemerahan. Bintil-bintil bernanah tersebut bertambah banyak dan menyebar hampir ke seluruh tubuh. Keluhan ini disertai dengan rasa gatal. Riwayat demam, batuk dan pilek disangkal. Riwayat konsumsi obat sebelumnya disangkal. Terdapat riwayat oles daun herbal di tangan kanan dan kiri sejak 5 hari yang lalu. Tidak ada diare, nyeri perut, dan penurunan berat badan turun. Buang air besar dan buang air kecil normal.

Pada pemeriksaan fisik, status generalis didapatkan

keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, tanda vital dalam batas normal. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pada pemeriksaan dermatologi didapatkan pada regio aksilaris dekstra dan sinistra, abdominalis, torakalis anterior/posterior berupa pustul multipel di atas makula eritematosa. Pada brakialis dan antebrakialis dekstra dan sinistra didapatkan erosi dan krusta. Pada femoralis dan kruris dekstra dan sinistra didapatkan makula eritematosa, multipel, batas difus, papul-plak eritematosa (Gambar 1).

Pemeriksaan laboratorium saat masuk rumah sakit didapatkan leukosit 31.000/uL, sedangkan yang lain dalam batas normal. Pemeriksaan dengan perwarnaan gram pada pustul menunjukkan adanya leukosit PMN. Diagnosis kerja adalah dermatosis pustular subkorneal dengan diagnosis banding pustulosis eksantema generalisata akut dan psoriasis pustulosa generalisata akut.

Selama menunggu hasil pemeriksaan histopatologi, pasien mendapatkan injeksi metilprednisolone 31.25 mg, injeksi *ceftriaxone*, *cetirizine*, krim desoksimesasone, kompres NaCl, dan krim asam fusidat. Pada perawatan hari ke-3, muncul bintil bernanah baru di daerah dada dengan rasa gatal sehingga dosis metilprednisolon dinaikkan menjadi 62.5 mg. Pada perawatan hari ke-6 didapatkan perbaikan, yaitu tidak didapatkan bintil bernanah baru dan luka sudah mulai mengering. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit 10.800/uL. Selama pasien dirawat, pemberian kortikosteroid injeksi diturunkan setiap 3 hari dan pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan.

Pasien keluar dari rumah sakit setelah dirawat selama 12 hari (Gambar 3). Hasil pemeriksaan laboratorium terakhir didapatkan leukosit 9.600/uL. Untuk pengobatan di rumah, pasien mendapatkan antihistamin oral, kortikosteroid oral dan topikal. Pada kunjungan kontrol pertama, tidak didapatkan pustul baru sehingga pengobatan dilanjutkan dengan tetap menurunkan dosis steroid. Dosis kortikosteroid oral diturunkan 8 mg setiap 1 minggu, potensi kortikosteroid topikal diturunkan setelah ada perbaikan. Pada kunjungan kontrol berikutnya, pasien mengalami perbaikan klinis dimana tidak lagi didapatkan pustul dan ditemukan makula hiperpigmentasi pada bekas lesi sekitar minggu ke 4-5 pengobatan (Gambar 4).

DISKUSI

Dermatosis pustular subkorneal (DPS) dapat ditemukan pada berbagai usia dan ras, lebih sering pada usia di atas 40 tahun.¹ Pada laporan kasus ini, pasien adalah seorang laki-laki berusia 60 tahun. Lesi awal berupa pustul kecil, ber dinding kendur, tersebar diskret dan

biasanya muncul dalam jumlah banyak di atas kulit yang normal atau eritematosa. Erupsi kulit cenderung simetris, dapat mengenai aksila, badan, lipatan paha, perut, bagian bawah payudara, dan flektor tungkai. Jarang timbul pada wajah dan membran mukosa.^{1,5} Pada pemeriksaan fisik awal di regio aksilaris dekstra dan sinistra, abdominalis, torakalis anterior dan posterior ditemukan pustul multipel di atas makula eritematosa. Tidak ditemukan lesi di wajah, telapak tangan maupun telapak kaki. Pasien tidak mengalami demam, batuk dan pilek. Riwayat konsumsi obat sebelumnya juga disangkal.

Pemeriksaan rutin laboratorium biasanya tidak didapatkan kelainan, kecuali ada infeksi lain yang menyertai.¹ Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien ini adalah pemeriksaan dengan pewarnaan gram pada pustul, hematologi lengkap dan histopatologi. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan imunofluoresensi karena keterbatasan sarana. Pada pemeriksaan dengan pewarnaan gram pada pustul hanya didapatkan leukosit PMN. Pemeriksaan hematologi lengkap menunjukkan

leukositosis. Leukositosis ini mungkin timbul karena adanya infeksi sekunder pada pasien akibat riwayat oles daun herbal pada lesi.

Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien ini didapatkan jaringan kulit dilapisi epidermis dengan parakeratosis ringan, tampak beberapa pustul berada di bawah lapisan korneum, berisi beberapa sel radang limfosit, PMN dan eosinofil. Pada daerah subepidermis tampak stroma jaringan ikat dan diantaranya terdapat banyak kapiler darah berdilatasi, dan sekitarnya banyak sel-sel radang limfosit dan beberapa sel radang PMN. Hasil ini mendukung diagnosis dermatitis pustular subkorneal (Gambar 5 dan 6).

Diagnosis banding antara lain pustulosis eksantema generalisata akut dan psoriasis pustulosa generalisata akut.² Pustulosis eksantema generalisata akut (PEGA) merupakan erupsi pustul steril non folikular yang timbul setelah konsumsi obat yang diawali oleh demam, mual dan malaise.^{1,6,7} Pada pasien ini tidak didapatkan riwayat minum obat dan pemeriksaan histopatologi mendukung



Gambar 1. Sebelum pengobatan. Didapatkan pustul multipel di atas makula eritematosa



Gambar 2. Pustul yang lebih jelas terlihat



Gambar 3. Perawatan hari ke-12, terdapat perbaikan pada pasien

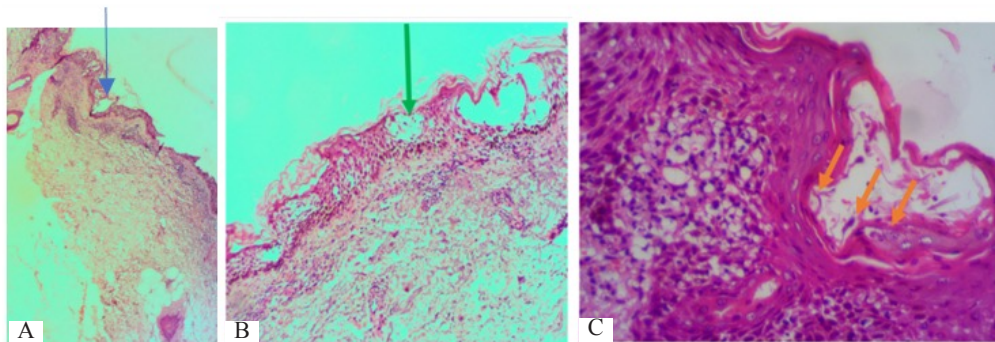
diagnosis DPS. Psoriasis Pustulosa Generalisata Akut (PPGA) merupakan erupsi pustular generalisata yang disertai dengan gejala sistemik (demam, malaise, leukositosis). Pustula bersifat steril dengan ukuran 2-3mm, tersebar pada batang tubuh dan ekstremitas, lesi kulit menunjukkan gambaran *lake of pustules*⁸ dan pada pemeriksaan histopatologi didapatkan *spongiform pustule of Kojog* sampai lapisan korneum membentuk mikroabses *Monroe*.^{1,7} Pada pasien ini lesi yang timbul tidak menunjukkan adanya gambaran *lake of pustules*, selain itu tidak didahului gejala prodromal sehingga diagnosis PPGA dapat disingkirkan.

Obat pilihan utama adalah dapson dengan dosis 50-150 mg/hari. Beberapa kasus berespon terhadap kortikosteroid topikal poten atau oral kortikosteroid dosis tinggi, meskipun umumnya penggunaan steroid tidak efektif.^{1,2} Namun, penggunaan kortikosteroid oral saja maupun yang dikombinasikan dengan dapson, dapat berespons baik dan merupakan pilihan pengobatan pada

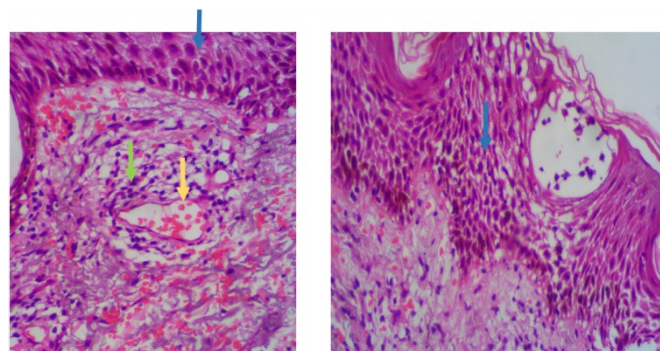
pasien yang memang membutuhkan penanganan dengan kortikosteroid.⁹ Oleh karena dapson sulit didapat, maka pasien ini diterapi dengan kortikosteroid. Awalnya pasien diterapi dengan kortikosteroid injeksi 31.25 mg namun karena masih timbul lesi baru sehingga dosis dinaikkan menjadi 62.5 mg yang kemudian di *tapering off* setiap 3 hari sebanyak 12.5 mg. Pemberian terapi kortikosteroid pada pasien ini selama kurang lebih 1 bulan dan tidak ada efek samping yang timbul pada pasien. Kemungkinan pemberian kortikosteroid awal belum menunjukkan perbaikan, karena sesuai kepustakaan diperlukan kortikosteroid dosis tinggi. Selain itu, pasien juga diberikan kortikosteroid topikal poten yang diturunkan potensinya setelah menunjukkan perbaikan yang signifikan. Pasien ini juga diberikan antibiotik *ceftriaxone* karena merupakan antibiotik spektrum luas generasi ketiga sefalosporin dengan potensi antibakteri yang tinggi, spektrum aktivitas yang luas dan potensi rendah untuk toksisitas.¹⁰ Pemberian kompres NaCl



Gambar 4. Perawatan hari ke-30



Gambar 5. (A) Vesikel subkorneal; (B) sel radang dalam vesikel/pustul; (C) dasar pustul terdapat sel akantolitik



Gambar 6. Tampak spongiosis (panah biru); Pada dermis tampak kapiler melebar (panah kuning), sekitar kapiler ada sel sel radang limfosit (panah hijau)

untuk mengangkat sisa daun herbal pada kedua tangan dan krim asam fusidat dioleskan pada luka di kedua tangan.

Berdasarkan kepustakaan prognosis DPS adalah baik, karena kesembuhan akan terjadi dalam beberapa hari sampai minggu, namun dapat residif.⁷ Prognosis pada pasien ini *quo ad vitam* dan *functionam* adalah *bonam*, sedangkan *quo ad sanationam* adalah *dubia ad bonam*. Pasien memerlukan *follow up* karena DPS merupakan kelainan yang bersifat kronik dan residif.

Kesimpulan

Telah dilaporkan satu kasus dermatitis pustular subkorneal (DPS) pada seorang laki-laki berusia 60 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan histopatologi. Terapi lini pertama adalah dapson, namun karena dapson sulit didapat, maka pada kasus ini pasien diterapi dengan kortikosteroid dan menunjukkan perbaikan setelah pengobatan selama kurang lebih 4-5 minggu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trautinger F, Honingsmann H. Subcorneal pustular dermatosis (sneddon-wilkinson disease). In: Kang S, Amagai M, Bruckner A L, et al, editor. Fitzpatrick's Dermatology. 9th edition. New York : McGraw Hill Companies; 2019. p.617.
2. Ormerod AD, Hampton PJ. Neutrophilic Dermatoses. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al, editor. Rooks Textbook of Dermatology. 9th edition. United Kingdom: Wiley-blackwell; 2016. p.1390.
3. Keseroglu HO, Kaya NE, Gokce A, Gonul M. A Case of Subcorneal Pustular Dermatitis Successfully Treated with Acitretin Oral. iMedPub Journals. 2016;1(1).
4. Soundarya S, Srinivasan MS. Sneddon-Wilkinson Disease in Three Different Ages – A Case Series and Review of Literature. Chettinad Health City Medical Journal. 2019;8(1).
5. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory Pustular Neutrophilic Diseases. Dermatol Clin 31. 2013. 31(3):405–25.
6. Scalvenzi M, Palmisno F, Annunziata MC, Mezza E, Cozzolino I, Costa C. Subcorneal Pustular Dermatitis in Childhood : A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dermatol Med. 2013;2013:424797.
7. Darmawan H, Diba S. Pustulosis Eksantema Generalisata Akut. Tarumanagara Medical Journal. 2019;1(2):449–259.
8. Djuanda A. Dermatitis Pustular Subkorneal. In: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th edition. Jakarta: FKUI; 2017. p. 405.
9. Johan R, Hamzah RA. Gejala Klinis dan Terapi Psoriasis Pustulosa Generalisata tipe von Zumbach. CDK-237. 2016;43(2).
10. Watts PJ, Khachemoune A. Subcorneal pustular dermatosis : A review of 30 years of progress. Am J Clin Dermatol. 2016;17(6):653–271.

TATA LAKSANA TERKINI PENYAKIT SINDROM STEVENS-JOHNSON (SSJ)/ NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK (NET)

Dina Kusumawardhani, Eylene Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti,
Endi Novianto, Evita Halim Effendi*

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

ABSTRAK

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan penyakit yang mengancam nyawa, ditandai oleh adanya ruam dan lepuh yang nyeri, disertai lepasnya lapisan epidermis, atau ulkus pada mukosa mulut, mata, dan genital. SSJ/NET merupakan spektrum terberat dari reaksi efek samping obat yang dimediasi imun, terutama oleh sel T, dan termasuk reaksi hipersensitivitas tipe IVc. SSJ dan NET adalah penyakit yang sama, dibedakan berdasarkan persentase permukaan kulit yang terlibat yaitu SSJ (<10%), SSJ/NET overlap (10%-30%), dan NET (>30%). SSJ/NET sering disertai keterlibatan multiorgan dengan rerata mortalitas 1-5% pada SSJ dan 25-35% pada NET. Tata laksana optimal SSJ/NET meliputi diagnosis dini, identifikasi dan penghentian obat tersangka, mempertimbangkan kemungkinan adanya infeksi sebagai pencetus, serta terapi suportif sedini mungkin. Terapi suportif yang dilakukan oleh tim multidisiplin merupakan tata laksana utama. Terapi suportif yang baik terbukti dapat memperbaiki kondisi klinis pasien. Rekomendasi penggunaan terapi sistemik berupa kortikosteroid, siklosporin, intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmaferesis, dan terapi target, hingga saat ini sangat bervariasi karena belum terdapat bukti efikasi berdasarkan penelitian randomized controlled trial.

Kata kunci : Sindrom Steven-Johnson (SSJ), nekrolisis epidermal toksik (NET), tata laksana

CURRENT MANAGEMENT OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS)/ TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are urgent, life-threatening diseases characterized by a painful blistering skin rash with skin loss and severe ulcers in the mouth, eyes, and genital areas. SJS/TEN are the severest in the spectrum of immunologically mediated adverse drug reactions (IM-ADRs) that are considered to be primarily T cell-mediated, which is hypersensitivity type IVc. SJS and TEN are thought to be the same disease across a severity spectrum defined by the percentage of skin detachment related to body surface area (BSA), with SJS (10%), SJS/TEN overlap (10–30%), and TEN (>30%). SJS/TEN is often associated with multiorgan involvement, and the average mortality rate is 1–5% for SSJ and 25–35% for TEN. Optimal medical management of SJS and TEN requires early diagnosis, identification, and immediate discontinuation of the causative drug(s), consideration of infection as the trigger, and rapid initiation of supportive care. General supportive care provided by a multidisciplinary team is the mainstay of treatment. The best evidence for improved outcomes is good supportive care in the right clinical environment. Systemic treatment for SJS and TEN, such as corticosteroids, cyclosporine, intravenous immunoglobulin (IVIg), and targeted therapy, vary widely because there are few evidence-based recommendations.

Key word: Stevens-Johnson syndrome (SJS), therapy, toxic epidermal necrolysis (TEN)

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 081399121212
Email: dinawardhani.dr@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan reaksi mukokutan akut yang jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa; merupakan reaksi hipersensitivitas tipe IVc yang sering diakibatkan penggunaan obat sistemik. Insidens SSJ/NET sekitar 5-7 kasus per satu juta orang per tahun dengan rerata mortalitas 1-5% pada SSJ dan 25-35% pada NET.^{1,2} Mahri S, dkk. melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2014-2017 di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Hasilnya, dari 30 pasien SSJ/NET didapatkan rerata usia 37,5 tahun dengan angka mortalitas 18,2% pada SSJ, 8,3% pada SSJ/NET, dan 14,3% pada NET.³

SSJ dan NET dibedakan berdasarkan persentase *body surface area* (BSA) yang terlibat yaitu <10% BSA pada SSJ, 10-30% BSA pada SSJ/NET *overlap*, dan >30% BSA pada NET. Manifestasi klinis SSJ/NET diawali oleh gejala prodromal berupa demam, malaise, dan *influenza-like syndrome* 1-3 hari sebelum muncul lesi kulit. Lesi kulit berupa ruam eritema hingga merah keabuan (*dusky red*) yang dapat disertai lesi target atipikal yang datar pada batang tubuh kemudian menyebar ke leher, wajah, dan ekstremitas. Lesi kulit dan mukosa berupa bula atau erosi yang nyeri dengan tanda Nikolsky positif. Manifestasi sistemik yang dapat muncul yaitu demam, limfadenopati, hepatitis, sitopenia, dan kolestasis.^{1,2}

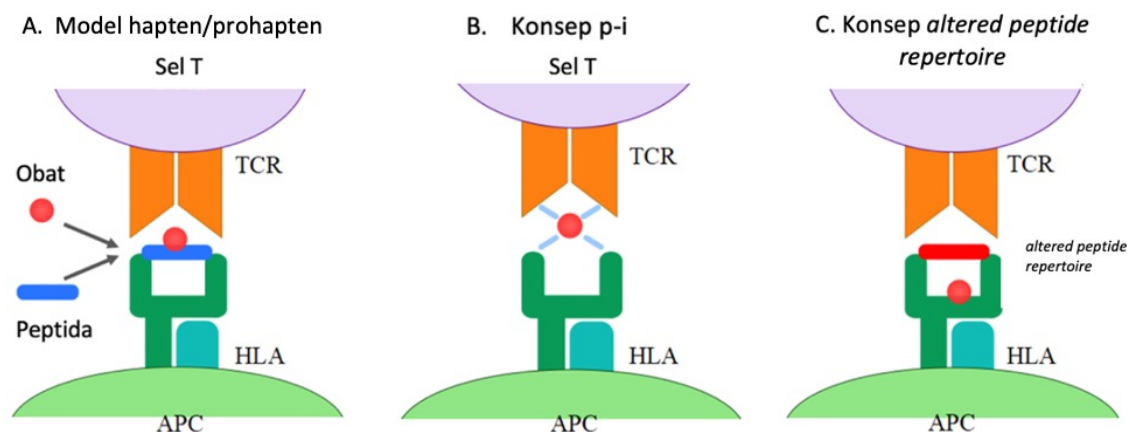
Tata laksana SSJ/NET memerlukan pendekatan multidisiplin disertai penghentian obat tersangka sedini mungkin. Terapi suportif sangat penting dalam penatalaksanaan SSJ/NET fase akut. Hingga saat ini, pilihan terapi sistemik yang pasti dan optimal untuk SSJ/NET masih kontroversial. Kortikosteroid sistemik, siklosporin, dan IVIg, merupakan obat yang paling sering digunakan dalam tata laksana SSJ/NET.⁴

ETIOPATOGENESIS

SSJ/NET dikaitkan dengan faktor genetik, konsumsi obat, dan infeksi. Reaksi hipersensitivitas terhadap obat tertentu juga dikaitkan dengan *human leukocyte antigen* (HLA) yang spesifik (Tabel 1).^{4,5} toxic epidermal necrolysis (TEN) Sekitar 85% kasus SSJ/NET berkaitan dengan konsumsi obat sistemik. *European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions* (EuroSCAR) telah mengklasifikasikan beberapa obat yang diduga sebagai penyebab SSJ/NET menjadi obat risiko tinggi, risiko sedang, dan tidak berisiko (Tabel 2).⁶

Kerentanan genetik berperan penting dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat risiko tinggi pada SSJ/NET. *Food and Drug Association* (FDA) merekomendasikan pemeriksaan *genotyping* untuk HLA-B*1502 untuk seluruh populasi Asia yang akan mendapatkan terapi karbamazepin.² Infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, infeksi virus, dan imunisasi (*measles-mumps rubella*) merupakan penyebab lain SSJ/NET, namun kejadian ini lebih banyak ditemukan pada anak. Keganasan, infeksi *human acquired virus* (HIV), dan penyakit kolagen vaskular, juga meningkatkan risiko SSJ/NET. Pada sepertiga kasus SSJ/NET tidak dapat dibuktikan penyebabnya atau idiopatik.⁷

Patogenesis molekular SSJ/NET hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami. SSJ/NET merupakan reaksi hipersensitivitas tipe IVc. Reaksi ini dimediasi oleh sel T sitotoksik terhadap keratinosit yang menyebabkan apoptosis masif keratinosit. Terdapat tiga hipotesis dalam aktivasi sel T oleh obat (Gambar 1): (1) konsep hapten/prohapten: ikatan kovalen obat dengan peptida seluler; (2) konsep *pharmacological interaction with immune receptors* (*p-i concept*): obat berikatan langsung secara nonkovalen dengan *major histocompatibility complex* (MHC) atau reseptor sel T; dan (3) konsep *altered peptide repertoire*



Gambar 1. Hipotesis aktivasi sel T pada SSJ/NET⁸

TCR, T-cell receptor; HLA, human leukocyte antigen; APC, antigen presenting cell

Tabel 1. Faktor Genetik terkait SSJ/NET^{4,5}

Klasifikasi Obat	Jenis Obat	Alel HLA	Populasi Etnis
Antikonvulsan	Karbamazepin	B*1502	Han Chinese, Taiwan, Thailand, Malaysia, Asia
		A*3101	Han Chinese, Kaukasian, Jepang
		B*1511	Jepang
	Lamotrigin	B*1502	Han Chinese
	Fenitoin	B*1502	Han Chinese, Thailand
Xanthine oxidase inhibitor	Oxcarbazepin	B*1502	Han Chinese
	Allopurinol	B*5801	Han Chinese, Jepang, Korea, Eropa
Antibiotik	Sulfonamid	A29, B12, DR7	Eropa
	Sulfametoksazol	B*38	Eropa
Antiglaukoma	Metazolamid	B*5901, CW*0102	Korea, Jepang
Antivirus	Abacavir	B*5701	Australia, Afrika-Amerika, Brazil, Inggris, India, Iran
	Nevirapin	CYP2B6	Mozambik (Afrika)

peptide repertoire: ikatan obat pada molekul HLA dapat menyebabkan obat memodifikasi molekul HLA sehingga akan terbentuk peptida yang berbeda.^{2,8} fever

Pada pemeriksaan imunopatologi ditemukan sel *natural killer* (NK), NKT dan limfosit CD8+ pada cairan bula. Ditemukan juga monosit, granulosit, dan makrofag. Sel T sitotoksik dapat menyebabkan kematian keratinosit dengan memicu pelepasan mediator apoptosis. Protein sitotoksik dan sitokin yang berperan dalam apoptosis keratinosit diantaranya granulin, *Fas ligand* (Fas-L), perforin, dan granzyme B.⁷

Granulin diduga sebagai mediator utama pemicu apoptosis keratinosit karena ditemukan dengan konsentrasi tertinggi dalam cairan bula pasien SSJ/NET dibandingkan perforin, granzyme B, dan Fas-L. Granulin merupakan protein sitolitik yang diproduksi oleh limfosit T sitotoksik dan sel NK. Kadar *soluble Fas-L* (sFasL) ditemukan meningkat pada serum, namun FasL tidak ditemukan pada permukaan keratinosit. Fas-L berasal dari sel mononuklear darah perifer. Sehingga, Fas-L bukan merupakan mediator utama karena kadar FasL sudah meningkat sebelum terjadi nekrosis. Granzyme B merupakan protease serin, sedangkan perforin merupakan protein yang dapat membentuk pori-pori pada membran sel. Keduanya dihasilkan oleh sel T sitotoksik dan sel NK yang dapat mengaktivasi kaskade caspase dan memicu apoptosis keratinosit.⁷

Hasegawa dkk. pada tahun 2020 melaporkan *annexin A1/formyl peptide receptor 1* (FPR1) memiliki peran dalam menyebabkan nekrosis pada pasien SSJ/NET. Nekrosis merupakan kematian sel terprogram dan menyebabkan nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis melepaskan *damage-associated molecular patterns*

Tabel 2. Klasifikasi Risiko Obat dalam SSJ/NET⁶

Derajat risiko	Jenis Obat
Risiko tinggi	Nevirapin, lamotrigin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, antibiotik golongan sulfonamid, sulfasalazin, allopurinol, dan NSAID (golongan oxicam)
Risiko sedang	Sefalosporin, makrolida, kuinolon, tetrasiklin, dan NSAID golongan asam asetat (diklofenak)
Tidak berisiko	Beta-blocker, ACE-inhibitor, calcium channel blocker, thiazid, sulfonilurea, NSAID golongan asam propionat (ibuprofen)

ACE, *angiotensin-converting enzyme*; NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drug*

(DAMPs), termasuk berbagai sitokin, yang menyebabkan inflamasi.⁴ Selain itu, terdapat sitokin dan kemokin yang terlibat dalam patogenesis SSJ/NET diantaranya *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-2, IL-5, IL-6, IL-10, dan *chemokine ligand* (CCL) 27.⁹

TATA LAKSANA

SSJ/NET merupakan penyakit multiorgan yang membutuhkan tata laksana segera dan optimal. Maka dari itu, diperlukan pendekatan tata laksana multidisiplin untuk mencegah komplikasi dan menurunkan angka mortalitas. Pasien SSJ/NET umumnya membutuhkan perawatan di rumah sakit. Pengkajian awal berupa wawancara medis, riwayat pengobatan, pemeriksaan fisik, termasuk berat badan, tanda vital, dan saturasi

oksigen. Pemeriksaan penunjang yang penting dilakukan antara lain, darah perifer lengkap, fungsi ginjal, fungsi hepar, glukosa, bikarbonat, rontgen thorax, kultur, dan biopsi kulit jika terdapat diagnosis banding.¹⁰

Terapi suportif berperan penting dalam memperbaiki kondisi umum pasien dan mencegah perburukan kondisi penyakit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kortikosteroid sistemik, siklosporin, IVIg, TNF- α inhibitor, dan plasmaferesis memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.⁴

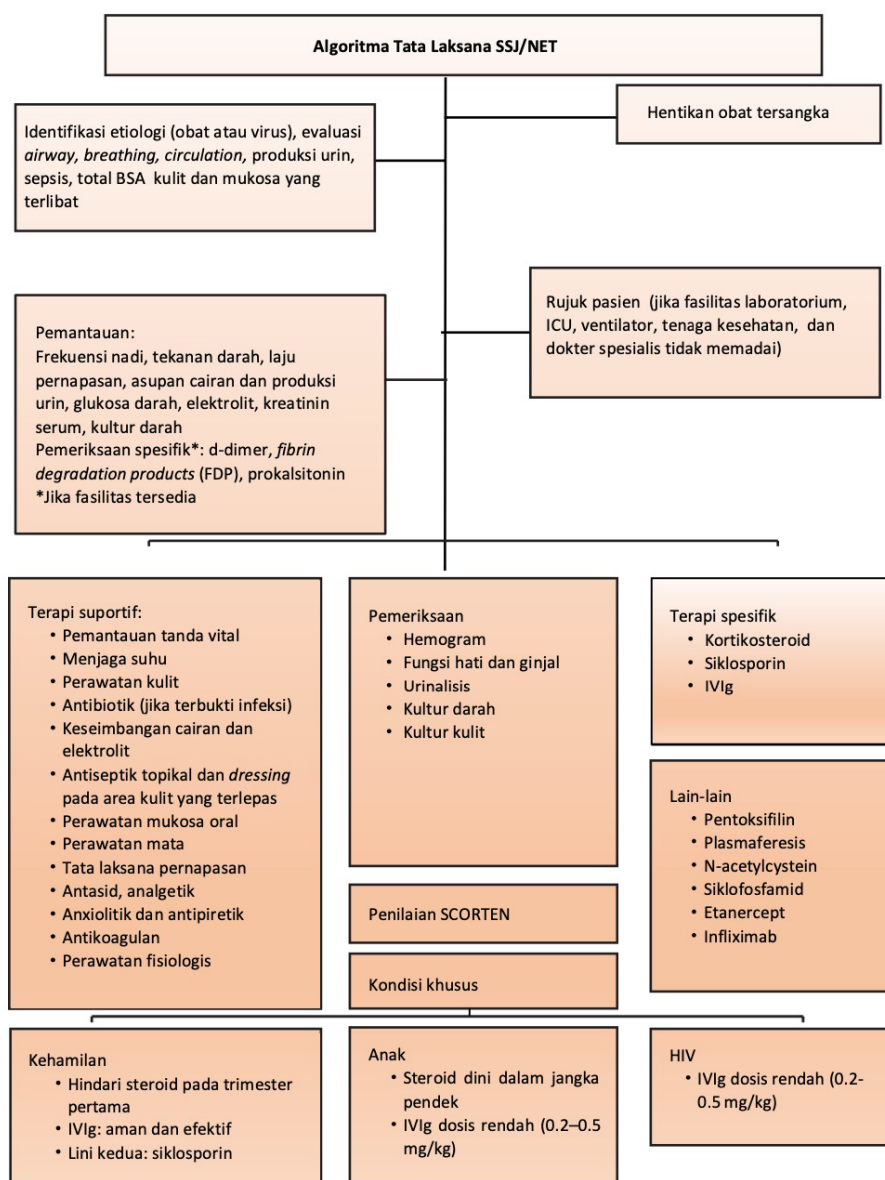
Menghentikan Obat Tersangka

Identifikasi dan penghentian obat tersangka harus dilakukan sedini mungkin (Gambar 2).^{10,11} Jika ragu,

seluruh obat yang dikonsumsi dan tidak bersifat menyelamatkan nyawa dalam delapan minggu terakhir harus dihentikan.¹ Obat yang dicurigai yaitu obat yang dikonsumsi maksimal delapan minggu dan paling sering pada 4-28 hari sebelum awitan. Waktu paruh obat, disfungsi hepar atau renal, dan interaksi obat perlu dipertimbangkan dalam menentukan obat tersangka karena dapat memengaruhi konsentrasi obat di dalam tubuh.^{6,10} *Algorithm for assessment of drug causality in epidermal necrolysis (ALDEN) score* dapat membantu menentukan obat tersangka penyebab SSJ/NET.¹²

Terapi Suportif

Terapi suportif bertujuan untuk menjaga



Gambar 2. Algoritma Tata Laksana SSJ/NET¹²

keseimbangan hemodinamik dan mencegah komplikasi yang mengancam nyawa. Komplikasi akut SSJ/NET yang dapat terjadi diantaranya hipovolemia, gangguan elektrolit, gangguan termoregulasi, sepsis, gangguan metabolik, emboli paru, insufisiensi ginjal, kelainan hematologik, perdarahan saluran cerna, dan kematian.² Selama perawatan di rumah sakit, SCORTEN dapat digunakan untuk mengevaluasi prognosis atau risiko kematian. Evaluasi dilakukan pada hari ke-1 dan 3 perawatan. Pasien dengan nilai SCORTEN 0 atau 1 dapat dirawat di ruang perawatan biasa. Pasien dengan BSA >10% atau dengan risiko mortalitas tinggi dapat dirawat di pusat luka bakar atau ruang perawatan intensif dengan suhu ruangan 28–30°C.^{1,10}

Terapi Cairan (LoE 3)

Pada SSJ/NET terjadi kehilangan cairan yang signifikan akibat erosi yang luas, sehingga dapat menyebabkan hipovolemia, gangguan elektrolit dan termoregulasi, serta syok. Penggantian cairan harus dilakukan sedini mungkin. Kebutuhan volume cairan pada pasien SSJ/NET lebih kecil dibandingkan dengan pasien luka bakar karena tidak terdapat edema interstisial. Langkah tata laksana awal adalah pemasangan jalur intravena. Pemberian cairan melalui intravena lebih direkomendasikan dibandingkan dengan akses vena sentral untuk mengurangi risiko infeksi. Terapi cairan kristaloid diberikan untuk pasien NET dalam 72 jam pertama perawatan dengan formula 2 ml/kgBB/%BSA dan selanjutnya disesuaikan sesuai dengan kondisi pasien. Keseimbangan cairan dinilai berkala dengan target *urine output* 0,5-1,0 ml/kgBB/jam, kadar hemoglobin >7g/dL, dan *mean arterial pressure* (MAP) 60-70 mmHg.¹⁰

Nutrisi (LoE 3)

Pasien SSJ/NET umumnya mengalami gangguan metabolik pada fase akut disertai kehilangan protein dalam jumlah besar melalui eksudat luka atau bula, sehingga asupan protein harus ditingkatkan untuk mempercepat proses penyembuhan luka dan memperbaiki sistem imun. Erosi pada mukosa mulut menyebabkan gangguan mengunyah dan menelan pada pasien SSJ/NET. Pada kondisi ini, nutrisi diberikan secara parenteral dengan *nasogastric tube* (NGT) agar asupan kalori yang dibutuhkan sesuai dan mencegah translokasi bakteri dari saluran gastrointestinal. Kebutuhan kalori pasien SSJ/NET sebesar 20–25 kkal/kgBB pada fase akut (fase katabolik) dan 25–30 kkal/kgBB pada fase pemulihan (fase anabolik).^{1,10,11}

Tata laksana luka (LoE 4)

Lapisan epidermis yang nekrotik mudah terlepas, sehingga gesekan kulit harus dihindari. Penggunaan *air-fluidised bed* dapat mempercepat reepitelisasi, menurunkan risiko infeksi dan ulkus akibat tekanan, serta mengurangi nyeri.¹³ Lapisan epidermis yang terpisah dibiarkan *in situ* karena berperan sebagai *biological dressing*. Untuk bula yang masih utuh dapat dilakukan aspirasi dan atap bula dibiarkan utuh di atas epidermis. Pemberian emolien secara berkala pada fase akut dapat memperbaiki fungsi sawar kulit, mengurangi kehilangan cairan, dan mendorong reepitelisasi.¹⁰

Penggunaan *dressing* yang sesuai dapat mengurangi kehilangan cairan dan protein, mengurangi nyeri, mencegah kolonisasi bakteri, dan mempercepat reepitelisasi. *Nonadherent dressing* yang mengandung silver lebih dipilih karena dapat menjaga kelembapan dan memiliki efek antibakteri. Lesi kulit dapat dibersihkan dengan air bersih, normal salin, atau larutan klorheksidin 1/5000.¹⁰ *Debridement* ekstensif pada epidermis yang nekrotik tidak direkomendasikan.¹

Antibiotik (LoE 4)

Pemeriksaan kultur kulit, darah, dan urin sebaiknya dilakukan.¹ Penggunaan antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan.¹¹ Obat kumur antiseptik atau antijamur dapat digunakan untuk mencegah infeksi pada area mukosa mulut.¹ Pemberian profilaksis antibiotik sistemik tanpa indikasi dapat meningkatkan kolonisasi pada kulit, terutama *Candida albicans*.¹⁰ Infeksi terjadi pada 85% kasus SSJ/NET dan sepsis dilaporkan sebagai penyebab terbanyak kematian. Infeksi tersering pada pasien SSJ/NET adalah infeksi kulit dan paru-paru dengan organisme patogen terbanyak yaitu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Pemilihan antibiotik empirik disesuaikan dengan organisme penyebab, lokasi, keparahan penyakit, dan riwayat alergi obat pada pasien.¹⁴ 60%

Antikoagulan profilaksis (LoE 3)

Pada fase akut, pasien SSJ/NET cenderung tirah baring dalam waktu lama, antikoagulan profilaksis (*low molecular weight heparin*) penting untuk mencegah komplikasi *deep vein thrombosis* (DVT), emboli paru, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Setelah kondisi pasien stabil dan sadar penuh, latihan fisik dapat dilakukan untuk meningkatkan kekuatan otot dan mencegah kontraktur sendi.¹³

Tata laksana untuk keterlibatan mata (LoE 4)

Komplikasi pada mata ditemukan pada 60–100% kasus SSJ/NET berupa hiperemia konjungtiva, keratitis,

hingga kebutaan. Maka dari itu, diperlukan pemeriksaan mata berkala oleh oftalmologis. Emolien, obat tetes mata antibiotik/antiseptik, dan vitamin A diberikan setiap dua jam pada fase akut, dan pembedahan dini untuk sinekia.^{1,13}

Tata laksana nyeri (LoE 4)

Lesi kulit SSJ/NET umumnya nyeri sehingga pasien membutuhkan terapi antinyeri. Evaluasi nyeri menggunakan *visual analog scale* (VAS) setiap 4 jam.¹³ Parasetamol diberikan untuk nyeri ringan, dapat dikombinasi dengan opioid oral.^{11,13} NSAID sebaiknya dihindari karena berpotensi menyebabkan cedera renal dan gaster. Jika nilai VAS lebih dari 4 dan nyeri tidak dapat dikontrol dengan analgetik, maka dapat diberikan morfin dengan pemantauan ketat kesadaran dan pernapasan pasien. Opioid kerja panjang dapat digunakan pada fase subakut atau kronik untuk mengontrol nyeri, sedangkan gabapentin diberikan untuk nyeri neuropatik pada fase kronik.¹³

Terapi Sistemik

Efikasi terapi sistemik bergantung pada fase penyakit. Pada fase akut, terapi immunosupresif bermanfaat dalam menekan inflamasi akibat “badai sitokin” yang terjadi pada pasien. Namun, pada periode puncak saat terjadi pengelupasan kulit, terapi immunosupresif yang kuat dapat mencegah reepitelisasi dan meningkatkan risiko infeksi.⁴ Hingga saat ini belum ada pedoman pasti dalam pemilihan terapi SSJ/NET di negara *United Kingdom* maupun Amerika Serikat. Berbeda dengan kedua negara tersebut, para ahli di Jepang merekomendasikan tiga lini pertama terapi NET yaitu kortikosteroid, IVIg, dan plasmaferesis.¹⁵ Beberapa penelitian juga menunjukkan siklosporin dan TNF- α memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.¹⁰

Kortikosteroid sistemik (LoE 4)

Kortikosteroid telah digunakan sebagai pilihan terapi utama SSJ/NET sejak lama. Kortikosteroid menekan fungsi monosit dan limfosit (baik sel T helper 1 dan 2) dan menekan reaksi imun dengan menghambat sitokin inflamasi.¹ Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien SSJ/NET dapat memperlambat reepitelisasi lesi kulit dan meningkatkan risiko sepsis dan mortalitas jika diberikan selama 2-3 minggu.^{1,8} Namun, Lerch dkk. pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kortikosteroid memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada fase akut SSJ/NET dalam waktu singkat dapat menurunkan mortalitas

tanpa meningkatkan risiko sepsis dan tidak mengganggu reepitelisasi.⁸

Kortikosteroid dosis tinggi (prednisolon 1-2 mg/kgBB atau deksametason 8-16 mg/hari intravena atau intramuskular) dapat diberikan dalam 72 jam pertama, dilanjutkan hingga 7-10 hari, kemudian diturunkan secara perlahan. Steroid dosis denyut juga dapat diberikan sebagai pilihan terapi awal, yaitu metilprednisolon 20-30 mg/kgBB (500-1000 mg/hari (diberikan dalam 2-3 jam) atau deksametason 100 mg selama 3 hari.¹² pada tahun 2015 menilai 6 penelitian kohort retrospektif. Hasilnya hanya 1 dari 6 penelitian yang bermakna secara statistik mengenai efek terapi steroid dalam menurunkan mortalitas pasien SSJ/NET.¹⁶ *Systematic review* dan metaanalisis oleh Zimmerman S, dkk. pada tahun 2017 menyimpulkan terapi glukokortikoid dan siklosporin merupakan terapi yang paling menjanjikan dibandingkan dengan terapi lain, namun hasil yang bermakna secara statistik hanya didapatkan pada satu penelitian.¹⁷

Kortikosteroid juga merupakan pilihan terapi untuk pasien anak dengan SSJ/NET. *Systematic review* pada 128 anak dengan SSJ/NET tahun 2011 oleh Del Pozzo-Magana BR, dkk. yang mendapat kortikosteroid dan IVIg menunjukkan perbaikan klinis yang lebih signifikan dibandingkan dengan terapi suportif saja. Pasien yang hanya mendapat terapi suportif memiliki morbiditas dan mortalitas lebih tinggi.¹⁸ Namun, penelitian retrospektif pada tahun 2018 oleh Chatproedprai S, dkk. pada 36 pasien anak menunjukkan kortikosteroid tidak lebih superior dibandingkan terapi suportif saja.¹⁹

Intravenous immunoglobulin (IVIg) (LoE 4)

IVIg sudah banyak digunakan dalam tata laksana SSJ/NET, meskipun mekanismenya masih belum diketahui pasti. Beberapa penelitian menunjukkan IVIg dapat menurunkan respons sel T-CD4+ yang spesifik terhadap antigen, menekan aktivasi sel T-CD8+, perforin dan CD107. Terapi IVIg juga dapat menurunkan jumlah sel NK di darah perifer dan mengurangi pelepasan granzyme B ke plasma.²⁰ Konsentrasi tinggi immunoglobulin normal diduga dapat menghambat interaksi Fas-FasL dan apoptosis keratinosit secara *in vitro*.^{10,20} Penelitian retrospektif terbesar oleh EuroSCAR pada tahun 2008, menyatakan bahwa IVIg tidak lebih baik dalam menurunkan angka mortalitas secara signifikan daripada terapi suportif saja.⁴ *Systematic review* dan metaanalisis oleh Zimmerman, dkk. pada tahun 2017, juga melaporkan IVIg tidak menunjukkan manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.¹⁷

Hasil berbeda ditemukan pada penelitian metaanalisis pada 361 pasien SSJ/NET oleh Ye LP, dkk. pada tahun 2016 menunjukkan kombinasi kortikosteroid dan

IVIg dosis tinggi (dosis total ≥ 2 g/kgBB/hari) dapat memperpendek masa perawatan dan pemulihan, serta menurunkan mortalitas.²⁰ Penelitian metaanalisis lainnya oleh Tsai TY, dkk. pada tahun 2020 juga menyebutkan kombinasi IVIg dosis tinggi dan kortikosteroid pada pasien SSJ/NET dapat menurunkan mortalitas, terutama pada populasi Asia.²¹

Siklosporin (LoE 4)

Siklosporin merupakan penghambat kalsineurin yang termasuk ke dalam golongan obat immunosupresif dan immunomodulator. Obat ini memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat aktivasi sel limfosit T terutama dengan mengganggu proses pensinyalan reseptor sel-T, sehingga menghambat pembentukan berbagai sitokin proinflamasi. Dosis siklosporin yang diberikan pada umumnya dimulai dengan 3 mg/kgBB/hari.¹

Penelitian kohort retrospektif oleh Lee, HY dkk. pada tahun 2017 melaporkan tidak ada perbedaan bermakna mengenai efektivitas siklosporin pada pasien SSJ/NET dalam menurunkan risiko mortalitas dibandingkan terapi suportif saja.²² Namun, metaanalisis terbaru oleh Ng QX, dkk. tahun 2018 yang menilai pemberian siklosporin pada 252 pasien SSJ/NET mendapatkan siklosporin dapat menurunkan angka mortalitas secara signifikan dan dapat ditoleransi baik oleh sebagian besar pasien dengan sedikit efek samping.²³

Hasil serupa didapatkan dari penelitian retrospektif yang dilakukan pada 28 pasien oleh Mohanty dkk. pada tahun 2017. Penelitian tersebut membandingkan efektivitas, keamanan, dan toleransi siklosporin dengan terapi suportif pada pasien SSJ/NET. Hasilnya terapi siklosporin 5 mg/kgBB/hari selama 10 hari dapat menurunkan mortalitas, mempercepat penyembuhan luka, dan mengurangi masa perawatan. Risiko mortalitas pasien yang mendapat siklosporin 3,3 kali lebih rendah dibandingkan pasien yang hanya mendapatkan terapi suportif.²⁴ Siklosporin dapat diberikan pada pasien dengan kontraindikasi relatif kortikosteroid, misalnya pada pasien dengan tuberkulosis atau hiperglikemia.¹²

Plasmaferesis (LoE 4)

Plasmaferesis (*plasma exchange*) adalah teknik ekstrakorporeal untuk memisahkan plasma dari darah dan menghilangkan faktor patogenik yaitu obat, metabolit obat, dan sitokin/kemokin, antibodi, atau toksin yang berikatan dengan protein.²⁵ Kumpulan laporan kasus dari tahun 1985-2002 melaporkan tidak ada hubungan bermakna antara terapi plasmaferesis pada pasien SSJ/NET dengan mortalitas, lama perawatan, atau reepitelisasi.²⁶ Namun, Irfan dkk. pada tahun 2017 melaporkan perbaikan yang cepat dan signifikan

setelah plasmaferesis pada 2 pasien NET (BSA 40% dan 50%) yang tidak membaik dengan terapi suportif yang optimal.²⁷ Giudice G, dkk. melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2017 pada 12 pasien NET berat dengan rerata BSA 77% dan SCORTEN 4,3 yang tidak responsif terhadap terapi suportif dengan kortikosteroid saja atau kombinasi kortikosteroid dan siklosporin. Pada pasien diberikan terapi kombinasi siklosporin selama 15 hari dan plasmaferesis sebanyak 7 siklus. Rerata respons terapi muncul setelah 4,9 hari, remisi 22 hari, dan lama perawatan 24,8 hari. Tidak ditemukan komplikasi terkait kedua terapi tersebut. Terapi plasmaferesis dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif pada pasien NET berat, terutama jika tidak responsif terhadap terapi inisial, termasuk kortikosteroid dan siklosporin.²⁸

TNF- α inhibitor (LoE 4)

Lesi kulit dan cairan bula pasien SSJ/NET mengandung TNF- α dalam jumlah besar. TNF- α inhibitor (etanercept dan infliximab) dilaporkan memiliki peran dalam tata laksana SSJ/NET. Namun, hanya sedikit laporan kasus dan penelitian mengenai pemberian TNF- α inhibitor pada pasien SSJ/NET.⁴ Penelitian observasional oleh Paradisi dkk. pada tahun 2014, melaporkan 10 pasien SSJ/NET yang diberikan terapi etanercept 50 mg subkutan dosis tunggal. Seluruh pasien berespons baik dengan rerata reepitelisasi terjadi dalam 8,5 hari. Tidak ada pasien yang meninggal, meskipun rerata risiko mortalitas berdasarkan SCORTEN sebesar 50%.²⁹ Uji acak tersamar ganda oleh Wang CW, dkk. di Taiwan pada tahun 2018 mengenai efikasi etanercept untuk pasien SSJ/NET yang melibatkan lima pasien anak berusia 6–13 tahun menunjukkan bahwa etanercept dapat menurunkan mortalitas dan mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan kortikosteroid.³⁰

PENUTUP

SSJ/NET merupakan penyakit mukokutan akut yang mengancam nyawa. Identifikasi obat penyebab, penghentian obat tersangka sedini mungkin, dan pemberian terapi suportif yang optimal sangat penting untuk mencegah komplikasi dan menurunkan mortalitas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid jangka pendek, siklosporin, TNF- α inhibitor, serta kombinasi IVIg dan kortikosteroid dapat menurunkan mortalitas pasien SSJ/NET. Namun, beberapa penelitian menyatakan hasil yang berbeda, yaitu tidak ada perbedaan bermakna antara terapi obat-obat tersebut dibandingkan terapi suportif. Diperlukan penelitian prospektif, acak, dengan jumlah subjek penelitian yang lebih besar untuk menilai efikasi terapi sistemik pada pasien SSJ/NET.

DAFTAR PUSTAKA

- Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Epidermal necrolysis (stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al. Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition. New York: McGraw-Hill; 2019:732–48.
- Hafner A, Sprecher E. Ulcers. Dalam: Bologna JL, Schaffer J V, Lorenzo C, et al. Fourth Edition Dermatology. New York: Elsevier Ltd; 2018:1841–6.
- Mahri S, Nuary T, Mughni FA, B. WK. A four years retrospective study of stevens johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis treatments in a national tertiary referral hospital. Scitepress. 2021;(RCD 2018):83–7.
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Research. 2020;9:1–12.
- Dao R-L, Su S-C, Chung W-H. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. Asia Pac Allergy. 2015;5:59.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35–44.
- Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. Int J Mol Sci. 2016;17:1–11.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:147–76.
- Abe R. Immunological response in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2015;42:42–8.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, et al. U.K. guidelines for the management of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Br J Dermatol. 2016;174:1194–227.
- PERDOSKI. Panduan Praktik Klinis. Jakarta: PERDOSKI; 2017: 398–402.
- Gupta L, Martin A, Agarwal N, et al. Guidelines for the management of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an indian perspective. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82:603–625.
- Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11:1–17.
- Diao M, Thapa C, Ran X, Ran Y, Lv X. A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatolog Treat. 2020;31:61–5.
- Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. Allergol Int. 2017;66:36–41.
- Law EH, Leung M. Corticosteroids in stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research. Ann Pharmacother. 2015;49:335–42.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatology. 2017;153:514–22.
- Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana L. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011;18:e121–33.
- Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wananukul S. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. Dermatol Res Pract. 2018:1–9.
- Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis. PLoS One. 2016;11:1–17.
- Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2021;84:390–7.
- Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. J Am Acad Dermatol. 2017;76:106–13.
- Ng QX, Lee M, Qing Z. A meta-analysis of cyclosporine treatment for stevens – johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. J Inflamm Res. 2018;11:135–42.
- Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83:312–6.
- Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva (English Ed. 2017;41:174–87.
- Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. Adv Ther. 2017;34:1235–44.
- Irfan M, Azfar NA, Malik LM, Rashid T. Plasmapheresis: an effective treatment in patients of toxic epidermal necrolysis: case report of two patients. J Pakistan Assoc Dermatologists. 2017;27:173–6.
- Giudice G, Maggio G, Bufano L, Memeo G, Vestita M. Management of toxic epidermal necrolysis with plasmapheresis and cyclosporine a: our 10 years' experience. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 2017;5:1–7.
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2014;71:278–3.
- Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SL, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. J Clin Invest. 2018;128:985–96.

PERAN SUPLEMENTASI VITAMIN D PADA TATA LAKSANA SARKOIDOSIS KUTIS

Mutiara Ramadhiani*, Yudo Irawan, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati

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

ABSTRAK

Sarkoidosis merupakan kelainan inflamasi multisistem yang ditandai dengan terbentuknya granuloma dan terjadi pada berbagai organ, terutama paru dan kulit. Granuloma berisi sel imun berupa makrofag yang juga berperan dalam metabolisme vitamin D. Makrofag pada granuloma sarkoidosis terbukti mampu memproduksi 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) di luar ginjal yang berasal dari prekursor 25-hidroksi vitamin D (calcifediol). Selain itu, metabolisme 1,25-dihidroksi vitamin D di makrofag tidak memiliki mekanisme umpan balik yang efektif dalam menjaga keseimbangan kadar vitamin D di tubuh. Penurunan ini dapat mengganggu keseimbangan kadar kalsium pada pasien sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dianggap sebagai terapi adjuvan dalam tata laksana sarkoidosis, namun diketahui dapat menyebabkan hiperkalsemia. Perubahan kadar vitamin D pada sarkoidosis tidak selalu menjadi indikasi pemberian suplementasi vitamin D, diperlukan pemeriksaan laboratorium yang tepat sebelum memberikan suplementasi vitamin D guna mengurangi risiko terjadinya hiperkalsemia pada sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dalam dosis rendah diperbolehkan bagi pasien sarkoidosis yang tidak disertai kondisi hiperkalsemia, namun perlu dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dan kalsium secara rutin.

Kata kunci : granuloma, hiperkalsemia, sarkoidosis, vitamin D

THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN MANAGEMENT OF CUTANEOUS SARCOIDOSIS

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease characterized by the development of granulomas in multiple organs, most commonly the lungs and skin. Granulomas are composed of a variety of immune cells, especially macrophages, which have a role in vitamin D metabolism. Macrophages from sarcoid granulomas proved capable of generating extrarenal 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) from 25-hydroxyvitamin D (calcifediol). Furthermore, this extrarenal metabolism D feedback loop mechanism is less effective at maintaining normal vitamin D concentrations. This change can impair calcium homeostasis in sarcoidosis patients. Vitamin D supplementation is being considered as an adjuvant therapy in sarcoidosis, but on the other hand, it can lead to hypercalcemia. The decline of vitamin D levels in sarcoidosis is not an absolute indication for vitamin D supplementation. An appropriate laboratory screening should be done before prescribing vitamin D to reduce the risk of sarcoidosis associated hypercalcemia. A low dose of vitamin D is allowed for sarcoidosis patients without hypercalcemia, followed by routine evaluation of vitamin D and calcium levels.

Key word: granuloma, hypercalcemia, sarkoidosis, vitamin D

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383
E-mail: mutiaramadhiani@gmail.com

PENDAHULUAN

Sarkoidosis adalah kelainan inflamasi multisistem yang ditandai dengan terbentuknya jaringan granuloma pada berbagai organ tubuh, yaitu paru dan/atau organ di luar paru. Sarkoidosis kutis merupakan istilah yang digunakan bila terdapat manifestasi sarkoidosis di kulit. Keterlibatan kulit pada sarkoidosis merupakan manifestasi klinis di luar paru yang paling sering ditemukan, yaitu sekitar 16-32% dari kasus sarkoidosis.¹

Sebagian besar pasien sarkoidosis memiliki kadar 25(OH)D rendah dan kadar 1,25(OH)D yang meningkat sehingga pemberian suplementasi vitamin D dianggap dapat memperbaiki kondisi ini.² Pada kenyataannya hingga saat ini pemberian suplementasi vitamin D pada pasien sarkoidosis masih dalam perdebatan. Hal tersebut dikarenakan terdapat kondisi hiperkalsemia yang ditemukan pada 4–11% populasi sarkoidosis dan dipengaruhi oleh perubahan metabolisme vitamin D.³ Meskipun terjadi penurunan kadar vitamin D yang diukur melalui kadar 25(OH)D, perbedaan karakteristik kadar metabolit vitamin D dan kalsium dalam serum pasien sarkoidosis menjadi pertimbangan utama pemberian suplementasi vitamin D karena dikhawatirkan dapat menimbulkan hiperkalsemia. Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai kontroversi mengenai peran suplementasi vitamin D pada penyakit sarkoidosis kutis. Hal ini diperlukan sebagai dasar seorang dokter spesialis dermatologi dan venereologi untuk mempertimbangkan pemberian suplementasi vitamin D pada pasien dengan sarkoidosis kutis agar bermanfaat tanpa membahayakan pasien.

SARKOIDOSIS

Sarkoidosis merupakan penyakit multisistem, ditandai dengan terbentuknya inflamasi granulomatosa pada berbagai organ yang dapat mengganggu kondisi anatomi maupun fungsi organ yang terlibat. Penyakit ini diduga sebagai bentuk respons sistem imun tubuh terhadap antigen yang belum diketahui dengan pasti. Perjalanan penyakit berawal saat antigen dikenali oleh tubuh dan respon imun alami menjadi mekanisme pertahanan utama. Makrofag sebagai *antigen-presenting cells* (APC) akan mengenali antigen yang masuk ke dalam tubuh dan selanjutnya akan mempresentasikannya kepada sel T CD4+ sub tipe *T-helper 1* melalui molekul *human leukocyte antigen* (HLA) *class II*. Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan Interleukin 12 (IL-12) serta menginduksi limfosit dan *interferon gamma* (IFN- γ) yang dihasilkan oleh limfosit T. Sel T yang teraktivasi akan mengeluarkan Interleukin 2 (IL-2) serta faktor kemotaktik yang akan membawa monosit dan makrofag menuju jaringan. Makrofag tersebut akan

teraktivasi dan diubah menjadi *giant cell* oleh IFN- γ . Berdasarkan mekanisme tersebut, diketahui bahwa aktivitas *T-helper 1* akan meningkatkan jumlah limfosit dan ekspresi IFN- γ , *tumor necrosis factor α* (TNF- α), IL-12 yang akan merangsang makrofag dan sel dendritik dalam pembentukan granuloma.⁴

Sarkoidosis Kutis

Kulit merupakan organ tersering kedua setelah paru yang menunjukkan gejala klinis sarkoidosis dengan jumlah berkisar 16–32% kasus dari seluruh jumlah kasus sarkoidosis.¹ Lesi kulit pada sarkoidosis dibagi menjadi lesi spesifik dan lesi nonspesifik. Lesi spesifik terbentuk dari granuloma dengan gambaran klinis berupa lesi papular, makulopapular, plak, skar infiltratif, hingga lupus pernio. Papul dan plak tampak berwarna merah kecoklatan hingga ungu. Lesi papular sering ditemukan pada wajah sedangkan lesi makulopapular lebih sering ditemukan pada leher dan punggung. Terdapat beberapa varian lain lesi papular maupun plak, contohnya lesi menyerupai psoriasis, liken planus, veruka, dan lupus.⁵ Pada pemeriksaan diaskopi tampak perubahan warna pada lesi membentuk gambaran "*apple-jelly*". Berbeda dengan lesi spesifik, lesi nonspesifik menunjukkan sebuah proses reaktif, contohnya lesi berbentuk eritema nodosum. Gejala klinis lainnya yang dapat ditemukan berupa lupus pernio yaitu lesi plak berindurasi dan nodul yang berwarna keunguan, tersebar simetris pada hidung, telinga, pipi, dan jari.⁶

Penegakan diagnosis sarkoidosis kutis membutuhkan kesesuaian antara manifestasi klinis, hasil pemeriksaan histopatologi, serta telah menyingkirkan kemungkinan penyakit lain. Gambaran histopatologi khas pada sarkoidosis kutis yaitu terdapat gambaran granuloma epiteloid disertai sedikit atau tanpa limfosit yang sering disebut "*noncaseating granuloma*".^{6,7} Selain pemeriksaan histopatologi untuk diagnosis, terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang bermanfaat pada sarkoidosis. Pemeriksaan kadar *serum-angiotensin-converting enzyme* (SACE) dapat dilakukan untuk menggambarkan perkiraan banyaknya granuloma yang terbentuk di dalam jaringan, sehingga dapat digunakan untuk evaluasi penyakit.^{8,9} Tata laksana utama pada sarkoidosis adalah kortikosteroid, baik berupa obat topikal, injeksi intralesi, dan sistemik. Pilihan terapi lainnya, yaitu takrolimus topikal, metotreksat, serta hidroksiklorokuin.⁶ Prognosis penyakit dipengaruhi oleh luas dan derajat keparahan terkait keterlibatan sistemik. Bentuk lesi kulit juga dapat menentukan prognosis penyakit, contohnya lesi makulopapular dan nodul subkutan cenderung mengalami remisi dalam 2 tahun, namun lupus pernio kerap menjadi pertanda perjalanan

penyakit menjadi kronis.¹⁰

PENGARUH VITAMIN D PADA SARKOIDOSIS

Vitamin D merupakan substansi prohormon turunan steroid bersifat larut lemak yang memiliki peran penting di dalam tubuh manusia. Pembentukan vitamin D diketahui melalui serangkaian proses. Terdapat 2 macam prekursor vitamin D pada tubuh manusia, yaitu vitamin D₃ (kolekalsiferol) dan vitamin D₂ (ergokalsiferol). Produksi vitamin D₃ berasal dari perubahan cincin B yang terdapat pada 7-dehydrocholesterol (7-DHC) akibat pajanan sinar ultraviolet B sehingga bentuk tersebut berubah menjadi pre-vitamin D₃. Selanjutnya pengaruh dari kondisi termal, pre-vitamin D₃ akan diubah menjadi vitamin D₃. Pembentukan vitamin D₂ diketahui berasal dari ergosterol pada tanaman atau jamur yang terpajan oleh sinar ultraviolet B dan masuk ke dalam tubuh melalui asupan makanan. Sintesis vitamin D lebih utama terjadi secara endogen di kulit, yaitu sekitar 80-90%, dibandingkan berasal dari asupan makanan, yaitu 10-20%.⁸

Vitamin D₂ dan D₃ yang dihasilkan dari asupan makanan dan sintesis di kulit akan dibawa ke sirkulasi pembuluh darah melalui ikatan dengan *vitamin D binding protein* (VDBP). Kemudian vitamin D mengalami proses hidroksilasi enzimatis dalam upaya pengaktifan vitamin D. Proses hidroksilasi pertama terjadi di hepatosit dan akan membentuk 25-hidroksi vitamin D atau 25(OH)D (*calcifediol*) oleh enzim D-25-hydroxylase (CYP27A1) yang merupakan enzim sitokrom P450. Hidroksilasi kedua terjadi di tubulus proksimal ginjal dan akan membentuk metabolit bioaktif vitamin D yaitu, 1,25-dihidroksi vitamin D atau 1,25(OH)₂D (kalsitriol), dengan bantuan 25(OH)D-1 α -hydroxylase (enzim CYP27B1). Selanjutnya 1,25(OH)₂D dapat menstimulasi enzim 25(OH)D-24-hydroxylase (CYP24A1) yang berfungsi mendegradasi 1,25(OH)₂D atau 25(OH)D menjadi metabolit inaktif, seperti asam kalsitroat (pada sekeresi asam empedu).⁸

Kalsitriol merupakan metabolit aktif vitamin D yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor vitamin D (VDR). Reseptor vitamin D ditemukan di berbagai organ seperti tulang, ginjal, usus, serta pada sel imun seperti makrofag, monosit, dan limfosit. Salah satu fungsi 1,25(OH)₂D adalah menjaga keseimbangan kadar kalsium dalam tubuh. Kalsitriol berikatan dengan VDR disertai kofaktor *retinoid X receptor* (RXR) sehingga terbentuk kompleks ligan reseptor yang akan meningkatkan ekspresi *vitamin D responsive genes*. Selanjutnya gen ini akan meningkatkan atau menekan berbagai produk yang berperan menjaga kesehatan tulang seperti osteokalsin, hormon paratiroid, *calbindin*,

CYP24A, atau CYP27B1.¹¹⁻¹³ Saat kadar kalsium dalam serum rendah, kelenjar paratiroid terstimulasi untuk menghasilkan hormon paratiroid dan terjadi peningkatan enzim CYP27B1. Peningkatan enzim CYP27B1 akan meningkatkan kadar 1,25(OH)₂D serta meningkatkan absorpsi kalsium di intestinal dan meningkatkan resorpsi tulang.

Pembahasan mengenai hubungan antara metabolisme vitamin D dengan sarkoidosis telah diajukan sejak 50 tahun silam. Hal tersebut bermula ketika ditemukan keadaan peningkatan serum kalsium dalam darah pasien sarkoidosis yang dipengaruhi oleh asupan makanan mengandung vitamin D, suplementasi vitamin D, dan pajanan sinar ultraviolet ke kulit.¹⁴ Berbagai studi menunjukkan bahwa terdapat perubahan metabolisme vitamin D dan kalsium yang terjadi pada sarkoidosis, sehingga diperkirakan bahwa vitamin D berperan penting terhadap kejadian hiperkalsemia pada sarkoidosis.¹⁵ Terdapat beberapa tanda yang menunjukkan adanya hubungan metabolisme vitamin D dan kalsium terhadap pembentukan granuloma pada sebuah penyakit, misalnya sarkoidosis. Pada pasien sarkoidosis dengan hiperkalsemia, terjadi peningkatan 1,25(OH)₂D yang tidak biasa, kadar *immunoreactive parathyroid hormone levels* (iPTH) ditekan, dan serum fosfor relatif meningkat. Berbeda dengan peningkatan fisiologi kadar 25(OH)D dalam jumlah sedikit atau sedang yang tidak berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan kadar 1,25(OH)₂D, pada sarkoidosis peningkatan kadar 25(OH)D sangat mudah meningkatkan kadar 1,25(OH)₂D meskipun hanya sedikit. Kadar kalsium dan 1,25(OH)₂D juga diamati memiliki korelasi dengan aktivitas penyakit.¹¹

Peningkatan kadar 1,25(OH)₂D pasien sarkoidosis terbukti berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan bahwa terdapat mekanisme yang berbeda dari metabolisme vitamin D secara fisiologi. Meskipun hidroksilasi 25(OH)D membentuk 1,25(OH)₂D terjadi pada ginjal, ditemukan adanya produksi 1,25(OH)₂D oleh sel lain di luar ginjal, yaitu makrofag. Makrofag yang teraktivasi pada sebuah penyakit, misalnya sarkoidosis atau tuberkulosis, serta plasenta, diketahui mampu menghasilkan 1,25(OH)₂D dalam jumlah yang cukup hingga terdeteksi pada sirkulasi. Kondisi ini berfungsi dalam proses imunoregulasi lokal dan menjaga metabolisme kalsium.¹¹

Makrofag dapat menginduksi ekspresi gen tunggal sehingga enzim CYP27B1 berlebih dihasilkan. Kemudian enzim ini bekerja pada substrat, molekul vitamin D sterol yang memiliki cincin B bebas, seperti pada 25(OH)D dan 24,25(OH)₂D, untuk memulai hidroksilasi membentuk 1,25(OH)₂D. Ketika terjadi ikatan dengan substrat yang sesuai, enzim akan memulai sintesis 1,25(OH)₂D

di makrofag. Meskipun tidak ditemukan perbedaan antara substrat serta afinitas CYP27B1 pada ginjal dan makrofag, sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada makrofag tidak dipengaruhi oleh hormon paratiroid. Mekanisme kontrol enzim CYP27B1 pada makrofag dipengaruhi oleh IFN- γ , yang jumlahnya meningkat pada inflamasi granuloma. Terdapat peran sel lain seperti TNF- α , IL-1 dan IL-2 dalam stimulasi enzim CYP27B1 di makrofag¹¹⁻¹³

Pada proses metabolisme vitamin D fisiologi, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ memiliki kemampuan umpan balik negatif dengan cara menurunkan produksi hormon paratiroid, inhibisi CYP24A1, dan sintesis *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23) yang juga berperan dalam inhibisi CYP27B1 dan stimulasi CYP24A1.³ Berbeda dengan karakteristik enzim CYP27B1 yang dihasilkan di makrofag, umpan balik negatif tersebut tidak efektif, sehingga sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan tetap berlanjut. Keberadaan IFN- γ dapat menghambat proses inhibisi CYP27B1 pada umpan balik negatif, serta mengurangi ekspresi *24-hydroxylase*. Hal ini juga akan menyebabkan jaringan yang banyak mengandung IFN- γ akan terus melanjutkan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Pada makrofag sarkoidosis ditemukan peningkatan ekspresi *PTH-related peptide* (PTHrP) yang akan meningkatkan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan meningkatkan absorpsi kalsium pada intestinal dan resorpsi tulang, sehingga dapat menyebabkan hiperkalsemia.¹⁶ Penegakkan diagnosis hiperkalsemia pada sarkoidosis harus dibedakan dengan penyebab lain yang mendasari seperti kelainan hiperparatiroid, keganasan seperti limfoma, atau karsinoma tulang. Untuk membedakan hiperparatiroid primer dengan etiologi lain dapat dilakukan pemeriksaan *PTH-related peptide* (PTHrP).³ Peningkatan enzim CYP27B1 pada makrofag akan meningkatkan konversi $25(\text{OH})\text{D}$ menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hal tersebut berdampak terhadap penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ sehingga dapat terdeteksi sebagai kondisi insufisiensi hingga defisiensi vitamin D.¹⁷

Berbagai studi menjelaskan mengenai hubungan defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit sarkoidosis. Terdapat hubungan berbeda bermakna antara kondisi defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit sarkoidosis, termasuk sarkoidosis kulit. Defisiensi vitamin D lebih banyak ditemukan pada pasien sarkoidosis kronik dibandingkan akut. Defisiensi vitamin D juga ditemukan pada derajat keparahan lebih besar (*stage* 2-4), dibandingkan derajat keparahan di bawahnya (*stage* 0-1).¹⁸

Studi di Amerika menunjukkan penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ terjadi pada 64% pasien sarkoidosis, peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada 11% pasien sarkoidosis, dan hiperkalsemia pada 3% pasien sarkoidosis, secara bermakna dibandingkan kontrol.¹⁶

Terdapat hubungan berbanding terbalik kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dengan keaktifan penyakit yang diukur berdasarkan pemeriksaan *somatostatin receptor scintigraphy*. Vitamin D merupakan imunomodulator yang baik untuk aktivitas inflamasi sehingga penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dapat meningkatkan aktivitas sarkoidosis.¹⁹ Hubungan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ terhadap keaktifan penyakit sarkoidosis terbukti dengan hubungan antara peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ terhadap perjalanan penyakit sarkoidosis yang bersifat kronik secara bermakna.²⁰

SUPLEMENTASI VITAMIN D PADA SARKOIDOSIS

Makrofag diketahui dapat meregulasi respon imun alami melalui sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ secara autonom. Aktivasi *toll like receptor 2/1* akibat pajanan antigen mikobakterium akan meningkatkan ekspresi CYP27B1 dan VDR pada makrofag sehingga terjadi sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Peningkatan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat menginduksi produksi peptida antimikroba katelisinidin, serta menghambat kerja APC dan aktivasi sel T.^{21,19,22} Studi yang dilakukan Kanchwala dkk. menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi mRNA katelisinidin sebesar 30% pada pasien sarkoidosis berat dan 14% pada sarkoidosis tidak berat dibandingkan dengan orang sehat. Pada pasien sarkoidosis berat nilai $25(\text{OH})\text{D}$ ditemukan yang lebih rendah secara berbeda bermakna dibandingkan pada sarkoidosis tidak berat.²³ Penurunan kadar vitamin D pada sarkoidosis berhubungan dengan perjalanan penyakit menjadi kronik dan tingkat keparahan, hal ini menunjukkan vitamin D memiliki peran penting sebagai imunomodulator pada sarkoidosis.¹⁸ Suplementasi vitamin D diketahui dapat menekan aktivitas granuloma pada sarkoidosis, hal ini sesuai dengan studi Capolongo, dkk. yang menunjukkan terjadi penurunan kadar *serum-angiotensin-converting enzyme* (SACE) pada pasien sarkoidosis setelah mendapat suplementasi vitamin D selama 12 minggu.²⁴

Selain dianggap sebagai imunomodulator, vitamin D juga diberikan untuk pencegahan kerusakan tulang pada penggunaan steroid jangka panjang. Kortikosteroid merupakan tata laksana lini pertama pada sarkoidosis. Terjadi peningkatan risiko kerusakan tulang pada pasien sarkoidosis yang mendapatkan terapi kortikosteroid dalam jangka panjang.²⁵ Pemberian suplementasi vitamin D direkomendasikan pada individu yang mengkonsumsi kortikosteroid dengan dosis prednison 7,5 mg per hari minimal 3 bulan lamanya.²⁶

Penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dimaknai sebagai kondisi insufisiensi atau defisiensi vitamin D dan pemberian suplementasi vitamin D diharapkan dapat memperbaiki kondisi tersebut. Namun pada sarkoidosis,

Tabel 1. Studi mengenai vitamin D pada sarkoidosis

Penulis Tahun	Jumlah Pasien	Desain studi	Dosis Vitamin D	Luaran
Stern, dkk. ²⁷ 1984	23 pasien: 6 pasien sarkoidosis dan 17 pasien normal	Studi kohort	100.000 IU per hari, selama 4 hari	Peningkatan kadar 1,25(OH)D dan kalsium pada grup sarkoidosis secara berbeda bermakna dibandingkan grup kontrol, $p < 0.01$
Bolland, dkk. ¹² 2013	27 pasien sarkoidosis dengan kadar kalsium normal dan 25(OH)D $< 50 \text{ nmol/L}$	Uji acak tersamar ganda	50.000 IU per minggu pada 4 minggu pertama, dilanjutkan 50.000 IU per bulan selama 11 bulan	Tidak terdapat perbedaan bermakna untuk kadar kalsium serum, kalsium urin, bone mineral density (BMD) hormone paratiroid pada kedua kelompok
Kamphuis, dkk. ¹⁹ 2014	301 pasien sarkoidosis	Studi kohort	Rerata: 400 IU per hari	Hiperkalsemia terjadi pada 8% subjek (tidak berbeda bermakna). Peningkatan kadar 1,25(OH)D terjadi pada seluruh subjek.
Capolongo, dkk. ²⁴ 2016	16 pasien sarkoidosis dengan defisiensi vitamin D	Studi kohort	Ergokalsiferol 50.000 IU per minggu	Terjadi peningkatan ringan kadar kalsium dalam darah dan/atau urin pada 3 pasien
El-Laboudi, dkk. ²⁸ 2016	1 pasien sarkoidosis	Laporan kasus	Kalsitriol 0.25 μg per hari dan kolekalsiferol 60.000 IU per minggu selama 6 minggu	Terjadi hiperkalsemia
Sodhi, dkk. ¹⁷ 2016	196 pasien sarkoidosis yang mendapat suplementasi vitamin D dibandingkan dengan 196 pasien sarkoidosis yang tidak mendapat suplementasi vitamin D.	Studi kasus kontrol	Dosis rendah: < 1000 IU per hari Dosis sedang: 1000-4000 IU per hari Dosis tinggi: > 4000 IU per hari	Hiperkalsemia terjadi pada grup suplementasi (42,3%) dibandingkan grup kontrol (18,3%) dengan $p < 0,0001$. Hiperkalsemia sedang dan berat lebih banyak terjadi pada grup suplementasi (12,8%) dibandingkan grup kontrol (3,6%) dengan $p = 0,001$
Robertson, dkk. ²⁹ 2017	1 pasien sarkoidosis	Laporan kasus	Ergokalsiferol 50.000 IU per minggu selama 8 minggu	Terjadi hiperkalsemia
Overton, dkk. ²⁸ 2019	34 pasien sarkoidosis	Studi potong lintang	Dosis rendah: < 50.000 IU per minggu Dosis tinggi: > 50.000 IU per minggu	Hiperkalsemia terjadi pada 100% pasien dengan kadar kalsium awal studi meningkat, dan 8% pada pasien dengan kadar kalsium normal pada awal studi

Tabel 2. Rekomendasi penilaian dan tata laksana vitamin D pada pasien sarkoidosis

Ketentuan Pemberian Suplementasi Vitamin D	
1.	Kadar 25(OH)D dan 1,25(OH) ₂ D harus diukur setidaknya satu kali saat menentukan indikasi pemberian suplemen vitamin D
2.	Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) tidak boleh diberikan dengan tujuan menurunkan risiko penyakit autoimun dan kanker
3.	Pasien sarkoidosis dengan nilai estimated glomerular-filtration rate (eGFR) >60 mL/min/1.73 m ² : - Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) pada osteoporosis dan osteopenia dipertimbangkan hanya bila kadar 1,25(OH)₂D rendah dan terbukti tidak ada hiperkalsiuria (>300 mg/24 jam) atau hiperkalsemia. - Pada pencegahan primer osteoporosis akibat glukokortikoid, bisfosfonat dapat menjadi terapi utama, terapi vitamin D dengan dosis non farmakologis (200-400 IU) atau suplementasi kalsium dapat diberikan apabila pasien tidak terdapat hiperkalsiuria atau hiperkalsemia
4.	Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) tidak boleh diberikan pada pasien dengan kadar eGFR <60 mL/min/1.73 m ² tanpa penilaian rutin kadar kalsium dan konsultasi multidisiplin (ginjal, tulang, dan mineral)

perlu diperhatikan terkait kejadian hiperkalsemia yang bertolak belakang dengan keadaan defisiensi vitamin D. Pemberian suplemen vitamin D dikhawatirkan akan memperburuk kondisi hiperkalsemia. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menjawab kontroversi mengenai pemberian suplemen vitamin D pada pasien sarkoidosis. Berikut merupakan kumpulan studi yang menjelaskan peran vitamin D pada sarkoidosis (Tabel 1).

Sampai saat ini belum terdapat panduan terkait pemberian suplementasi vitamin D pada pasien sarkoidosis kutis. Berbagai studi yang ada menunjukkan hasil yang berbeda satu sama lain, namun terlihat bahwa keberagaman desain studi mempengaruhi hasil yang bervariasi. Studi yang telah dijelaskan sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dengan dosis rendah memiliki risiko yang kecil untuk menimbulkan hiperkalsemia apabila kadar kalsium sebelumnya dalam batas normal, namun perlu dipahami bahwa kondisi setiap individu tidak sama. Oleh sebab itu, perlu evaluasi secara teliti terhadap pasien sarkoidosis. Kondisi penurunan 25(OH)D pada sarkoidosis tidak semata-mata dinilai sebagai keadaan defisiensi vitamin D saja, namun perlu penilaian aspek lain sebelum memutuskan pemberian suplemen vitamin D. Pemeriksaan kadar 1,25(OH)₂D dan kalsium serum menjadi penting selain pemeriksaan kadar 25(OH)D untuk memastikan kondisi pasien sarkoidosis sebelum diberikan suplemen vitamin D. Berikut merupakan rekomendasi yang dapat digunakan sebelum memutuskan pemberian suplementasi pada kondisi sarkoidosis (Tabel 2).³

Apabila kadar 25(OH)D turun, namun kadar 1,25(OH)₂D normal atau meningkat serta kadar kalsium serum normal, pemberian suplemen vitamin D perlu diperhitungkan dengan baik. Berdasarkan studi sebelumnya, pemberian suplemen vitamin D pada kasus sarkoidosis seperti itu tetap dapat diberikan namun dengan dosis rendah dan evaluasi ketat untuk memonitor perubahan kadar vitamin D maupun kalsium, sehingga tidak terjadi hiperkalsemia. Namun apabila telah terjadi hiperkalsemia pada awal pemeriksaan, suplemen vitamin D sebaiknya dihindari untuk mencegah terjadinya perburukan pada pasien.¹⁷ often based on low-measured 25-hydroxy-vitamin D (25-OH-vit D

KESIMPULAN

Disregulasi metabolisme vitamin D pada sarkoidosis tidak menjadi indikasi absolut dalam pemberian suplementasi vitamin D karena terdapat risiko hiperkalsemia. Pemeriksaan laboratorium metabolit vitamin D dan kalsium merupakan hal yang penting untuk memastikan indikasi pemberian vitamin D pada pasien sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dosis rendah pada sarkoidosis dapat mempertahankan kadar vitamin D tanpa menyebabkan hiperkalsemia atau kalsiuria, namun perlu dilakukan evaluasi kadar vitamin D dan kalsium secara rutin. Hingga saat ini belum terdapat pedoman suplementasi vitamin D pada sarkoidosis. Penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan terkait keamanan pemberian suplementasi vitamin D terutama pada sarkoidosis kutis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijsenbeek MS. Comprehensive care for patients with sarcoidosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):390.
2. Baughman RP, Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):476–81.
3. Burke R, Rybicki B, Rao D. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: How to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):474–84.
4. Bennett D, Bargagli E, Refini RM, Rottoli P. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev of Respir Med*. 2019. 981–991 p.
5. Rao DA. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:1–36.
6. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1).
7. Timmermans WMC, van Laar JAM, van Hagen PM, van Zelm MC. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoimmune-inflammatory diseases. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(12):118.
8. Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29.
9. Ungprasert P, Carmona E, Crowson C, Matteson E. Diagnostic utility of angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016;194(1):91–5.
10. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Press Med*. 2012;41(6):355–74.
11. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):95–102.
12. Bolland MJ, Wilsher ML, Grey A, Horne AM, Fenwick S, Gamble GD, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. *BMJ Open*. 2013;3:1–8.
13. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: A helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–39.
14. Conron M, Young C, Beynon HLC. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000;39(7):707–13.
15. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115–24.
16. Papanikolaou IC, Tabila B, Tabila K, Borok Z, Sharma O, Gould MK. Vitamin D status in sarcoidosis: A cross-sectional study. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2018;35(2):154–9.
17. Sodhi A, Aldrich T. Vitamin D supplementation: not so simple in sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2016;352(3):252–7.
18. Kiani A, Abedini A, Adcock IM, Mirenayat MS, Taghavi K, Mortaz E, et al. Association Between Vitamin D deficiencies in sarcoidosis with disease activity, course of disease and stages of lung involvements. *J Med Biochem*. 2018;37(2):103–9.
19. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, Van Laar JA, Van Hagen PM, Van Daele PL. Calcium and Vitamin D in Sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res*. 2014;29(11 S1):2498–503.
20. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104(4):564–70.
21. Liu P, Strenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–3.
22. Richmond BW, Drake WP. Vitamin D, innate immunity, and sarcoidosis granulomatous inflammation: Insights from mycobacterial research. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):461–4.
23. Kanchwala AA, Barna BP, Singh RJ, Culver DA, Malur A, Abraham S, et al. Deficiencies of Cathelicidin and Vitamin D accompany disease severity in sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(4):127.
24. Capolongo G, Xu LHR, Accardo M, Sanduzzi A, Stanziola AA, Colao A, et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1025–34.
25. Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D, Sisti S. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis*. 1988;5(2):93–8.
26. Majumdar SR, Lix LM, Yogendran M, Morin SN, Metge CJ, Leslie WD. Population-based trends in osteoporosis management after new initiations of long-term systemic glucocorticoids (1998-2008). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1236–42.
27. Epstein S, Stern PH, Olazabal JD, Bell NH. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 α ,25-dihydroxyvitamin D in patients with pulmonary tuberculosis and normal calcium metabolism. *Calcif Tissue Int*. 1984;36(1):541–4.
28. Overton C, Iden T, Syed A, Kashiouris M, Syed H. Effect of Vitamin D supplementation on calcium levels in patients with sarcoidosis: a retrospective analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71.
29. Robertson AP, Weinreb A, Weinreb JE. Protection of bone density in sarcoidosis: can we give vitamin D without causing hypercalcemia? *AACE Clin Case Reports*. 2017;3(4):e349–52.