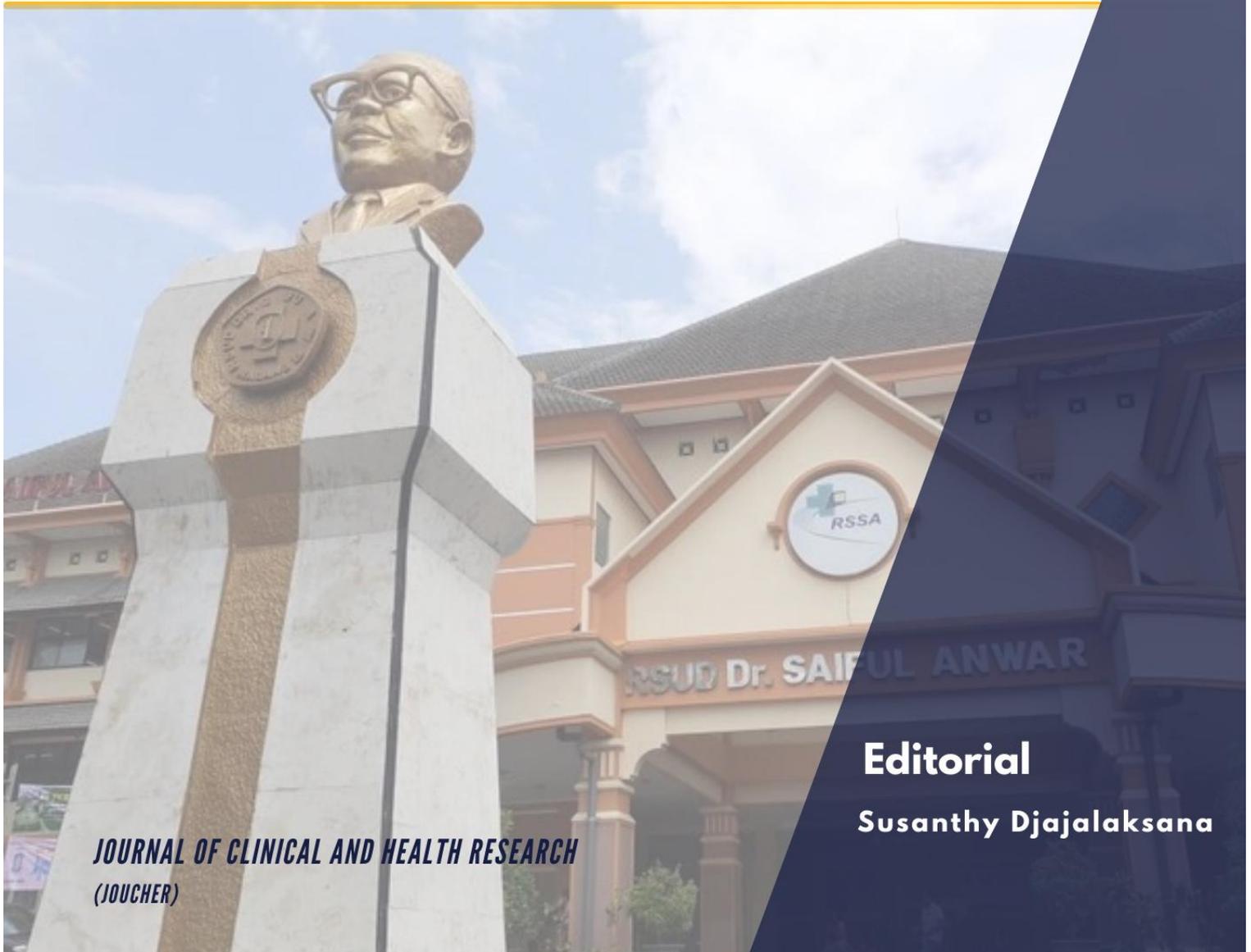


VOLUME 1 | ISSUE 3

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

# JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



**Editorial**

**Susanthy Djajalaksana**

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH  
(JOUCHER)*

# DAFTAR ISI

**1. Eliminasi TB di Era Pandemi Covid yang Belum Usai**

(Susanthi Djajalaksana)

**2. Profil Klinikopatologi Pasien Osteosarcoma di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Periode 2018–2020**

(Teguh Prihantoro, Rose Khasana Dewi, Eviana Norahmawati)

**3. Karakteristik Faal Paru Berdasarkan Pemeriksaan Spirometri pada Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum**

(Suryanti Dwi Pratiwi, Ungky Agus Setyawan, Aditya Sri Listyoko, Intan Kirana)

**4. Peran Centella Asiatica sebagai Moisturizer**

(Anandita Faradila, Lita Setyowatie)

**5. Terapi Asam Tranexamat dalam Bidang Dermatologi**

(Lucky Pratama, Sinta Murlistyarini)

**6. Implan Koklea**

(Aditya Leonard Tandio, Dyah Indrasworo)

**7. Embolisasi Trans Arterial Pra Operasi pada Metastatic Bone Disease dari Renal Cell Carcinoma**

(Putri Amelia Rizqi, Agung Setyawan, Ahmad Bayhaqi NA)

**8. Sebuah Kasus Lucio Phenomenon yang Fatal pada Pasien Lucio's Leprosy**

(Galuh Dyah Puspitasari, Anggun Putri Yuniaswan, Dhany Prafita Ekasari)

### Eliminasi TB di Era Pandemi Covid yang Belum Usai *Elimination of TB in the Unfinished Covid Pandemic Era*

Susanthy Djajalaksana

Penulis Koresponding:

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang,

Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: [susanthydj@gmail.com](mailto:susanthydj@gmail.com)

Ditengah Pandemi Covid yang belum dinyatakan usai, kita tetap wajib waspada dalam menjaga kesinambungan menurun-kan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit kronik, salah satunya adalah Tuberkulosis (TB). Penyakit tuberkulosis di Indonesia menempati peringkat ketiga setelah India dan Cina dengan jumlah kasus 824 ribu dan kematian 93 ribu per tahun atau setara dengan 11 kematian per jam.<sup>1</sup> Setiap tanggal 24 Maret diperingati sebagai hari TB dunia, tanggal tersebut menandai hari pada tahun 1882 ketika Dr Robert Koch mengumumkan bahwa dia telah menemukan bakteri penyebab TB, yang membuka jalan untuk mendiagnosis dan menyembuhkan penyakit ini.<sup>4</sup> Pemerintah berkomitmen terhadap pemberantasan TB di Indonesia, oleh karena itu pemberantasan TB ini ditetapkan sebagai program nasional yang bertujuan untuk eliminasi TB di Indonesia pada tahun 2030. Untuk menemukan dan mengobati kasus tersebut Kementerian Kesehatan (Kemenkes) RI berencana melakukan skrining besar-besaran yang akan dilaksanakan tahun ini.<sup>1</sup>

TB tetap menjadi salah satu pembunuh menular paling mematikan di dunia. Setiap hari, lebih dari 4.100 orang meninggal karena TB dan hampir 28.000 orang

jatuh sakit karena penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan ini. Upaya global untuk memerangi TB telah menyelamatkan sekitar 66 juta jiwa sejak tahun 2000. Namun, pandemi COVID-19 telah membalikkan kemajuan yang dicapai selama bertahun-tahun dalam perjuangan untuk mengakhiri TB. Untuk pertama kalinya dalam lebih dari satu dekade, kematian akibat TB meningkat pada tahun 2020.

Angka penemuan dan pengobatan Tuberkulosis di Negara kita sebesar 384.025 kasus atau 47% dari target yang ditetapkan yaitu 85% sedangkan angka keberhasilan pengobatan juga masih belum mencapai target yaitu 82,7% dari 90% pada tahun 2020. Permasalahan lain adalah TB laten yaitu orang dengan infeksi TB laten tidak merasa sakit dan tidak menunjukkan gejala apapun.<sup>3</sup> Mereka terinfeksi M. tuberculosis, tetapi tidak memiliki penyakit TB, merupakan tantangan tersendiri dalam upaya penemuan kasus dan pengobatannya.

Tema peringatan hari TB sedunia tahun ini adalah “Investasi untuk Eliminasi Tuberkulosis, Selamatkan Bangsa”, tema ini menekankan dan mengajak seluruh tenaga kesehatan khususnya dan elemen pemerintahan serta masyarakat pada umumnya untuk bersama menangani TB dengan gerakan TOSS TB (Temukan TB dan



Obati Sampai Sembuh).<sup>2</sup>

Banyak peluang untuk penelitian maupun laporan kasus terkait upaya eliminasi TB di Indonesia, mulai dari kebijakan pemerintah, keterlibatan nakes dan masyarakat, keberhasilan pengobatan baik TB sensitive obat maupun TB resisten obat, faktor resiko terjadinya resistensi obat, obat ajuvan yang memperbaiki imunitas pasien TB dan lain-lain.

Salah satu laporan kasus yang dipublikasikan di edisi ini mengangkat kasus lepra yang penyebabnya mempunyai genus yang sama dengan TB yaitu mikobakterium. Sebuah kasus yang menarik karena jarang ditemukan dengan manifestasi yang berat dan prognosis yang buruk.

Laporan kasus lain, penelitian dan tinjauan pustaka di edisi ini juga tidak kalah menarik untuk di baca.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020. Strategi Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020-2024
2. WHO, 2022. World TB Day 2022: Invest to End TB. Save Lives.
3. CDC. CDC Messages and Resources: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation on Latent Tuberculosis Infection. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; January 2018. [https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/CDC\\_USPSTF\\_LTBI\\_Messages\\_and\\_Resources2018.pdf](https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/CDC_USPSTF_LTBI_Messages_and_Resources2018.pdf).
4. Steve M.Blevins, Michael S.Bronze, 2010. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. International Journal of Infectious Diseases, Elsevier volume 14, issue 9 Pages e744-e75.
5. Sharma P, Kumar A, Tuknayat A, Thami GP, Kundu R. Lucio phenomenon: A rare presentation of Hansen's disease. J Clin Aesthet Dermatol. 2019;12(12):35-8.

Laporan Penelitian

**Profil Klinikopatologi Pasien *Osteosarcoma* di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Periode 2018–2020**

***Clinicopathological Profile Of Osteosarcoma Patients In Pathology Department Of Saiful Anwar Hospital Malang From 2018 Until 2020***

Teguh Prihantoro<sup>1</sup>, Rose Khasana Dewi<sup>1</sup>, Eviana Norahmawati<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Diterima 27 Januari 2022; direvisi 24 Januari 2022; publikasi 17 Juni 2022

INFORMASI ARTIKEL

**Penulis Koresponding:**  
Teguh Prihantoro, Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya – RSUD dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia  
Email: [teguhprihantoro1983@gmail.com](mailto:teguhprihantoro1983@gmail.com)

ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Osteosarcoma* merupakan keganasan tulang primer tersering dan memiliki prognosis yang kurang baik. Meskipun tumor primer telah dilakukan pembedahan, pasien tetap berisiko tinggi mengalami metastasis. Sehingga angka kejadian dan karakteristik klinikopatologis *osteosarcoma* perlu diteliti.

**Tujuan:** Mendapatkan data epidemiologi untuk membantu manajemen diagnosis dan tatalaksana pasien *osteosarcoma*.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan secara deskriptif retrospektif. Data didapat dari rekam medik laboratorium patologi anatomi RSU Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2018-2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Variabel yang diteliti meliputi jenis kelamin, usia, lokasi, subtype, *grade*, penilaian *Huvos grading*.

**Hasil:** Didapatkan 68 kasus *osteosarcoma* yang memenuhi kriteria. Sebanyak 23 kasus di tahun 2018, 23 kasus di tahun 2019, dan 22 kasus di tahun 2020. Didapatkan dari pemeriksaan FNA sebanyak 43, HPA sebanyak 23, dan dari IHK 2 kasus. Penderita terbanyak laki-laki (52.94%). Usia penderita mulai 8 tahun hingga 79 tahun. Dengan rata-rata usia 24,56 tahun, median usia 16 tahun, dan terbanyak pada rentang usia 11-20 tahun. Lokasi tersering pada ekstremitas inferior (82.35%). Subtype terbanyak adalah *osteosarcoma NOS* (94.12%). *Grade* terbanyak merupakan *High grade* (94.12%). Dari keseluruhan kasus *osteosarcoma*, didapatkan 3 kasus yang dilakukan *huvos grading*, didapatkan 1 kasus merupakan *grade 1*, dan sebanyak 2 kasus merupakan *grade 2*.

**Kesimpulan:** Penderita *osteosarcoma* terbanyak laki-laki, tersering pada rentang usia 11-20 tahun. Lokasi tersering pada ekstremitas inferior, subtype terbanyak *osteosarcoma NOS*, *grade* terbanyak *high grade*. Sebagian besar kasus tidak dilakukan *huvos grading*.

**Kata Kunci:** *Osteosarcoma*; klinikopatologi; epidemiologi.

ABSTRACT

**Background:** *Osteosarcoma* is the most common primary bone malignancy. Although the primary tumor has been resected, the patient remains at high risk of metastases. The incidence and clinicopathological characteristics of *osteosarcoma* need to be studied.

**Aim:** To obtain epidemiological data that can help in diagnosis and management of *osteosarcoma*.

**Methods:** This research was conducted in a retrospective descriptive manner. The data obtained from medical records at the Anatomical Pathology Laboratory, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang in 2018-2020 which met the inclusion criteria and exclusion criteria. The variables studied included gender, age, location, subtype, *grade*, *Huvos assessment*.

**Results:** There were 68 cases of *osteosarcoma* that met the criterias. Most of the patients were male (52.94%). The age of the patients was spread from 8 years to 79 years. With average age was 24.56 years, the median age was 16 years, and the most



---

in the age range of 11-25 years. The most common location was the lower extremity (82.35%). The most subtype was osteosarcoma NOS (94.12%). The most cases were high grade (94.12%). From all of cases, 3 cases were huvo graded, 1 case were grade 1, and 2 cases were grade 2.

**Conclusion:** Most Osteosarcoma patient are men, most often in the age range of 11-25 years. The most common location is in the lower extremities, the most subtype is osteosarcoma NOS, the most grade is High grade. Most of the cases were not carried out by huvo grading.

**Keyword:** Osteosarcoma; clinicopatologi; epidemiology.

---

## PENDAHULUAN

*Osteosarcoma* merupakan tumor primer tersering pada tulang.<sup>1</sup> Secara historis dilaporkan angka kejadiannya lebih tinggi pada pria daripada wanita, dengan tingkat insiden 5,4 kasus per tahun per juta pria dan 4 kasus per tahun per juta wanita.<sup>2</sup> *Osteosarcoma* memiliki distribusi usia bimodal, tersering pada usia 14 dan 18 tahun, serta puncak kedua pada usia lebih dari 40 tahun.<sup>3</sup>

Penderita *osteosarcoma* memiliki prognosis yang kurang baik. Meskipun tumor primer telah direseksi dengan pembedahan, pasien tetap berisiko tinggi dan dapat berkembang menjadi metastasis paru.<sup>4</sup> Hal ini berkaitan dengan terjadinya peningkatan angiogenesis dan neovaskularisasi yang memudahkan invasi sel tumor ke pembuluh darah sehingga berujung pada metastasis jauh.<sup>5</sup> Meskipun telah menjalani kemoterapi multimodal, 30%-40% pasien saat ini masih meninggal, terutama karena penyakit yang sulit disembuhkan dan atau berulang.<sup>6</sup> Sehingga sangat penting untuk dapat mendiagnosis *osteosarcoma* sedini mungkin sebelum terjadinya metastasis. Sementara itu, di Indonesia, sebagian besar pasien *osteosarcoma* datang dalam keadaan terlambat, karena masih rendahnya angka deteksi dini *osteosarcoma*.<sup>7</sup> Dengan keterlambatan ini tentunya akan semakin memperburuk prognosis dan mempersulit penatalaksanaannya. Untuk itu diperlukan ketepatan dan kecepatan diagnosis yang tinggi untuk menegakkan diagnosis *osteosarcoma*, sehingga pasien dapat ditangani dengan terapi yang tepat dan dapat meningkatkan *survival rate* nya.

*Osteosarcoma* sering menunjukkan

gambaran histopatologis yang bervariasi sehingga dikelompokkan menjadi beberapa subtype.<sup>3</sup> Dari beberapa subtype *osteosarcoma* ini, tipe tersering adalah *osteosarcoma NOS*. Secara histopatologi, memiliki variasi tipe yang mirip lesi non ganas seperti *chondroblastoma like osteosarcoma*, *osteoblastoma like osteosarcoma*, dan *giant cell rich osteosarcoma*. Pada *osteosarcoma* derajat rendah, sulit dibedakan dengan lesi jinak lain seperti *fibrous dysplasia*, *ossifying/ cemento-ossifying fibroma*, *periapical cemento-osseous dysplasia*, dan *giant cell rich lesions* karena memiliki gejala klinis dan gambaran morfologis yang mirip.<sup>2</sup> Angka kejadian dan karakteristik klinikopatologis *osteosarcoma* perlu diteliti untuk mendapatkan data epidemiologi yang bermanfaat dalam manajemen diagnosis dan tatalaksana pasien *osteosarcoma*. Sehingga diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai angka kejadian dan karakteristik *osteosarcoma*, dan bagi klinisi serta ahli patologi anatomi diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan evaluasi untuk meningkatkan ketepatan diagnosis dan terapi, serta diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian lebih lanjut tentang diagnosis dan terapi *osteosarcoma*.

## METODE

### Sampel

Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif. Sampel dan teknik pemilihan sampel memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua penderita *osteosarcoma* yang telah diperiksa sediaan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB), histopatologi (HPA), maupun imunohistokimia

(IHK) dari operasi maupun biopsi, di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Mulai bulan Januari 2018 hingga Desember 2020. Apabila didapatkan hasil pemeriksaan FNAB dan HPA pada pasien yang sama, maka dipilih hasil HPA saja. Apabila didapatkan hasil pemeriksaan HPA dan IHK pada pasien yang sama maka dipilih hasil IHK saja. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita *osteosarcoma* yang tidak lengkap identitasnya, sediaan dengan diagnosis histopatologi yang belum final oleh karena masih dilakukan potong ulang blok atau potong ulang gross namun tidak ditemukan hasil potong ulangnya.

### Definisi Operasional

1. *Osteosarcoma* adalah neoplasma ganas primer pada tulang yang berasal dari sel mesenkimal yang memproduksi tulang.<sup>8</sup>
2. Pemeriksaan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) adalah pemeriksaan terhadap sel-sel tumor yang perolehan spesimennya didapatkan dari aspirasi jaringan pada *localized nodule* menggunakan jarum halus berukuran 27G-23G.<sup>9</sup>
3. Pemeriksaan histopatologi (HPA) ialah pemeriksaan mikroskopis terhadap perubahan patologis yang terjadi pada jaringan tubuh untuk menentukan adanya kelainan atau penyakit.<sup>9</sup>
4. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) adalah suatu metode pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan antigen spesifik di dalam sel suatu jaringan dengan menggunakan prinsip pengikatan antibodi dengan antigen pada jaringan hidup.<sup>9</sup>
5. Karakteristik Klinikopatologi adalah komponen-komponen yang akan diteliti dari penderita yang meliputi:
  - Angka kejadian  
Adalah angka kejadian *osteosarcoma* diantara lesi tulang lainnya.
  - Jenis kelamin

Adalah jenis kelamin penderita yang diketahui dari formulir permintaan pemeriksaan PA

- Usia  
Usia pasien saat terdiagnosis, dikategorikan dalam satuan tahun.
- Lokasi  
Adalah lokasi lesi yang diketahui dari formulir permintaan pemeriksaan PA
- Subtipe *osteosarcoma*  
Adalah jenis *osteosarcoma* berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi
- Grade *osteosarcoma*  
Adalah derajat *osteosarcoma* berdasar pemeriksaan HPA menurut klasifikasi WHO tahun 2020.<sup>3</sup>
- *Huvos grade*  
Adalah metode untuk mengevaluasi respon terhadap kemoterapi pada *osteosarcoma*.<sup>10</sup>

### HASIL

#### Angka kejadian *osteosarcoma*

Setelah dilakukan penghitungan data rekam medis FNAB, HPA, dan IHK di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang periode tahun 2018 hingga 2020, didapatkan data jumlah lesi pada tulang sebanyak 253 kasus. Dari jumlah tersebut sebanyak 186 (73,52%) kasus merupakan lesi ganas, dan sebanyak 67 (26,48%) kasus merupakan lesi tidak ganas.

Diantara total 253 kasus tersebut, diagnosis terbanyak adalah bone metastasis sebanyak 75 (29,64%) kasus, dan diagnosis terbanyak kedua adalah *osteosarcoma* sebanyak 68 (26,88%) kasus. Dengan demikian, *osteosarcoma* merupakan lesi ganas primer terbanyak pada tulang di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020. Secara lebih rinci, jenis diagnosis sediaan jaringan tulang dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Diagnosis Sediaan Jaringan Tulang di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

Diagnosis PA	FNAB n=95(%)	HPA n=142 (%)	IHK n=16 (%)	N=253 (%)
<i>Benign Cystic tumor</i>		3 (2,11)		3 (1,19)
<i>Bone metastases</i>	26 (27,37)	44 (30,99)	5 (31,25)	75 (29,64)
<i>Chondroblastoma</i>		2 (1,41)	1 (6,25)	3 (1,19)
<i>Chondroma</i>	1 (1,05)	2 (1,41)		3 (1,19)
<i>Chondromyxoid fibroma periosteal</i>		1 (0,70)		1 (0,40)
<i>Chondrosarcoma</i>	5 (5,26)	5 (3,52)		10 (3,95)
<i>Chordoma</i>	1 (1,05)	4 (2,82)		5 (1,98)
<i>Desmoplastic fibroma</i>		1 (0,70)		1 (0,40)
<i>Enchondroma</i>	1 (1,05)	1 (0,70)		2 (0,79)
<i>Enostosis</i>		1 (0,70)		1 (0,40)
<i>Ewing sarcoma</i>	1 (1,05)	1 (0,70)	2 (12,5)	4 (1,58)
<i>Fibrous dysplasia</i>		2 (1,41)		2 (0,79)
<i>Giant cell tumor of the bone</i>	9 (9,47)	17 (11,97)		26 (10,28)
<i>Hemangioma</i>	1 (1,05)			1 (0,40)
<i>Langerhans cell histiocytosis</i>			1 (6,25)	1 (0,40)
<i>Malignancy in giant cell tumor of bone</i>		1 (0,70)		1 (0,40)
<i>Malignant small round cell tumor</i>	3 (3,16)	6 (4,23)	1 (6,25)	10 (3,95)
<i>Non hodgkin lymphoma</i>	1 (1,05)		1 (6,25)	2 (0,79)
<i>Non Ossifying Fibroma</i>		2 (1,41)		2 (0,79)
<i>Osteoblastoma</i>		2 (1,41)		2 (0,79)
<i>Osteochondroma</i>	1 (1,05)	13 (9,15)		14 (5,53)
<i>Osteofibrous dysplasia</i>		1 (0,70)		1 (0,40)
<i>Osteoma</i>		6 (4,23)		6 (2,37)
<i>Osteosarcoma</i>	43 (45,26)	23 (16,20)	2 (12,5)	68 (26,88)
<i>Plasmacell myeloma</i>	2 (2,11)	4 (2,82)	3 (18,75)	9 (3,56)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*.

Distribusi kasus *osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang per-tahun adalah sebanyak 23 kasus terjadi pada tahun 2018, 23 kasus terjadi pada tahun 2019, dan 22 kasus terjadi pada tahun 2020. Jumlah kasus *osteosarcoma* tersebut didapat dari pemeriksaan FNAB, HPA, maupun IHK. Jumlah kasus yang berasal dari pemeriksaan FNA sebanyak 43 kasus, dari pemeriksaan HPA sebanyak 23 kasus, dan dari pemeriksaan IHK sebanyak 2 kasus. Jumlah kasus *osteosarcoma* berdasar jenis pemeriksaannya tersebut dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut

**Tabel 2.** Jumlah kasus *osteosarcoma* berdasar jenis pemeriksaan di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

Jenis sediaan	n = 68 (%)
FNAB	43 (63,24)
HPA	23 (23,38)
IHK	2 (2,94)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*.

### Distribusi jenis kelamin

Penderita *osteosarcoma* didapatkan pada semua jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan. Dengan jumlah penderita terbanyak adalah laki-laki, sebanyak 36 (52.94%), dan 32 (47.06%) kasus lainnya merupakan penderita perempuan

### Distribusi Usia

Dari 68 kasus *osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020, usia penderita tersebar mulai usia 8 tahun hingga 79 tahun. Dengan rata-rata usia penderita adalah 24,56 tahun, median usia 16 tahun, dan penderita terbanyak pada rentang usia 11-20 tahun sejumlah 39 (57,35%) penderita. Secara lebih detail, sebaran usia penderita *osteosarcoma* ini dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Distribusi usia penderita *osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

Rentang Usia	n(%)
0-10	6 (8,82)
11-20	39 (57,35)
21-30	5 (7,35)
31-40	3 (4,41)
41-50	6 (8,82)
51-60	7 (10,29)
61-70	0 (0,00)
71-80	2 (2,94)

### Distribusi Lokasi

Pada penelitian ini didapatkan lokasi *osteosarcoma* tersering adalah pada ekstremitas inferior, yaitu sebanyak 56 (82.35%) kasus, kemudian pada ekstremitas superior sebanyak 9 (13.24%) kasus, seperti terlihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Distribusi Lokasi *Osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

LOKASI	FNAB, n(%)	HPA, n(%)	IHK, n(%)	n(%)
Ekstremitas inferior	37 (86,05)	18 (78,26)	1 (50,00)	56 (82,35)
Ekstremitas superior	6 (13,95)	3 (13,04)		9 (13,24)
Skull		2 (8,70)	1 (50,00)	3 (4,41)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*

### Subtipe *osteosarcoma*

Dari 68 kasus *osteosarcoma* didapatkan subtipe terbanyak adalah *osteosarcoma NOS* sebanyak 64 (94.12%) kasus yang didalamnya meliputi *conventional osteosarcoma*, *chondroblastic osteosarcoma*, *epitheloid type osteosarcoma*, *fibroblastic type osteosarcoma*, *giant cell rich osteosar-*

*coma*, *osteoblastic osteosarcoma*, *small cell osteosarcoma*. Sebanyak 3 kasus merupakan *low grade central osteosarcoma*, dan 1 kasus merupakan *intermediate grade osteosarcoma*. Secara detail distribusi subtipe *osteosarcoma* ini dapat dilihat pada tabel 5 sebagai berikut.

**Tabel 5.** Diagnosis Subtipe *Osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

Subtipe	FNAB, n(%)	HPA, n(%)	IHK, n(%)	n(%)
<i>Chondroblastic Osteosarcoma</i>	4 (9,30)			4 (5,88)
<i>Conventional Osteosarcoma</i>	32 (74,42)	16 (69,57)		48 (69,12)
<i>Epitheloid Type Osteosarcoma</i>		1 (4,35)		1 (1,47)
<i>Fibroblastic Type</i>		1 (4,35)		1 (1,47)
<i>Giant Cell Rich Osteosarcoma</i>	6 (13,95)	2 (8,70)		8 (11,76)
<i>Low Grade Central Osteosarcoma</i>		1 (4,35)	2 (100)	3 (4,41)
<i>Intermediate Grade Osteosarcoma</i>	1 (2,33)			1 (1,47)
<i>Osteoblastic Osteosarcoma</i>		1 (4,35)		1 (1,47)
<i>Small Cell Osteosarcoma</i>	4 (9,30)	1 (4,35)		1 (1,47)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*

### Distribusi grade

Dari 68 kasus *osteosarcoma* didapatkan sebagian besar kasus merupakan *High grade*, sebanyak 64 (94.12%) ka-

sus, 1 kasus (1.47%) *intermediate grade*, dan 3 (4.41%) kasus merupakan *low grade*, seperti ditunjukkan pada tabel 6.

**Tabel 6.** Distribusi *grade osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

Grade	FNAB, n(%)	HPA, n(%)	IHK, n(%)	n(%)
<i>High Grade</i>	42 (97,67)	21 (95,45)		64 (94,12)
<i>Intermediate Grade</i>	1 (2,33)			1 (1,47)
<i>Low Grade</i>	42 (97,67)	1 (4,55)	2 (100)	3 (4,41)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*

### Distribusi *Huvos grade*

Dari keseluruhan kasus *osteosarcoma*, didapatkan 3 kasus yang ditentukan *huvos grade* nya, yaitu didapatkan 1 (1.47%) kasus merupakan *grade 1*, dan

sebanyak 2 (2.94%) kasus merupakan *grade 2*, dan sisanya sebanyak 65 (95.59%) kasus tidak diperiksa *huvos grade* nya, seperti terlihat pada tabel 7.

**Tabel 7.** Distribusi *Huvos grade osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020

<i>Huvos grade</i>	FNAB, n(%)	HPA, n(%)	IHK, n(%)	n(%)
2		1 (4,35)		1 (1,47)
3		2 (8,70)		2 (2,94)
-	43 (100)	20 (86,96)	2 (100)	65 (95,59)

\*Keterangan: FNAB, *Fine Needle Aspiration Biopsy*; HPA, *Histopatologi*; IHK, *Imunohistokimia*.

## PEMBAHASAN

Setelah dilakukan penghitungan data rekam medis FNAB, HPA, dan IHK di Laboratorium Patologi Anatomi RSU dr. Saiful Anwar Malang periode tahun 2018 hingga 2020, *bone metastase* merupakan diagnosis terbanyak, berjumlah 75 (29,64%) kasus, hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa *bone metastase* merupakan kasus tersering pada penderita usia tua.<sup>3</sup> Kemudian didapatkan data bahwa sebanyak 68 (26,88%) kasus dari keseluruhan kasus lesi pada tulang merupakan kasus *osteosarcoma*. Distribusi kasus cukup merata setiap tahunnya, yaitu sebanyak 23 kasus terjadi pada tahun 2018, 23 kasus terjadi pada tahun 2019, dan 22 kasus terjadi pada tahun 2020. Kasus *osteosarcoma* tersebut berasal dari pemeriksaan FNA sebanyak 43 kasus, dari pemeriksaan HPA sebanyak 23 kasus, dan dari pemeriksaan IHK sebanyak 2 kasus. Diagnosis melalui FNA cukup banyak karena FNA memiliki beberapa keunggulan dibandingkan biopsi terbuka karena tidak

terlalu mengganggu tulang, memungkinkan pengambilan sampel ganda tanpa komplikasi dan tidak meninggalkan bekas luka, serta risiko infeksi minimal.<sup>11</sup> Pemeriksaan IHK pada *osteosarcoma* dapat digunakan terutama untuk membantu menyingkirkan lesi lain yang termasuk dalam diagnosis banding.<sup>12</sup> Dari jumlah kasus yang didapat tersebut, dapat disimpulkan bahwa *osteosarcoma* merupakan lesi ganas primer terbanyak pada tulang di Laboratorium Patologi Anatomi RSSA Malang tahun 2018-2020, hal ini juga sesuai dengan yang disebutkan dalam literatur yang menyatakan bahwa *osteosarcoma* merupakan diagnosis tersering untuk tumor primer pada tulang.<sup>1</sup>

Penderita *osteosarcoma* pada penelitian ini didapatkan pada semua jenis kelamin, dengan jumlah penderita terbanyak adalah laki-laki. Hal ini sesuai dengan literatur, yang disebutkan perbandingan angka kejadian pada laki-laki dibanding perempuan adalah 1.3:1.<sup>13</sup> informasi jenis

kelamin ini penting diketahui karena tipe tumor yang spesifik, umumnya menyerang kelompok usia dan lokasi anatomik tertentu.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini didapatkan usia penderita *osteosarcoma* tersebar mulai usia 8 tahun hingga 79 tahun. Dengan rata-rata usia penderita adalah 24,56 tahun, median usia 16 tahun, dan penderita terbanyak adalah pada rentang usia 11-20 tahun. Dalam literatur disebutkan bahwa *osteosarcoma* memiliki distribusi usia bimodal. Puncak awal terjadi pada kelompok usia 14 hingga 18 tahun, sesuai dengan percepatan pertumbuhan pubertas. Pada kelompok ini sebagian besar merupakan *osteosarcoma* primer. Pada rentang usia 0 hingga 24 tahun, angka kejadian *osteosarcoma* pada semua ras dan jenis kelamin adalah 4,4 kasus per tahun per juta orang. Puncak kedua adalah pada orang dewasa yang berusia lebih dari 40 tahun.<sup>3</sup>

Lokasi tersering terjadinya *osteosarcoma* pada penelitian ini adalah pada ekstremitas inferior, kemudian diikuti ekstremitas superior dan skull. Dalam literatur disebutkan bahwa *osteosarcoma* memang banyak terjadi pada area pertumbuhan tulang, terutama pada area metafisis tulang panjang. Lokasi yang paling umum termasuk femur (42%, dengan 75% tumor di bagian distal tulang), tibia (19%, dengan 80% tumor di bagian proksimal tulang), dan humerus (10 %, dengan 90% tumor di bagian proksimal tulang). Lokasi lainnya adalah tengkorak atau rahang (8%) dan panggul (8%).<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, dari 68 kasus *osteosarcoma* didapatkan subtype terbanyak adalah *osteosarcoma NOS* sebanyak 64 (94.12%) kasus yang didalamnya meliputi *conventional osteosarcoma*, *chondroblastic osteosarcoma*, *epitheloid type osteosarcoma*, *fibroblastic type*, *giant cell rich osteosarcoma*, *osteoblastic osteosarcoma*, dan *small cell osteosarcoma*. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa *convention-*

*al osteosarcoma* merupakan subtype terbanyak, sedangkan jenis *telangiectatic osteosarcoma* angka kejadiannya sekitar 2-12%, *low grade central osteosarcoma* 1-2%, *parosteal osteosarcoma* 4%, *periosteal osteosarcoma* <2%, *high grade surface osteosarcoma* <1%, *secondary osteosarcoma* 0.7-6.3% dari keseluruhan kejadian *osteosarcoma*.<sup>3</sup>

Pada sarkoma tulang, jenis subtype histologis akan menentukan perilaku klinis dan juga gradingnya.<sup>3</sup> Dan tentunya subtype histologis ini akan mempengaruhi juga strategi perawatan medis dan bedah yang akan diberikan kepada pasien.<sup>2</sup> Menurut *National Comprehensive Cancer Network's 2020 Guidelines for Management of Osteosarcoma (Version 1.2020)* terapi yang diberikan kepada pasien *low-grade osteosarcoma*, tanpa metastasis adalah OSTE0-1, yaitu *wide excision* saja (pada *intramedullary and surface osteosarcoma*), dan diberikan *neoadjuvant chemotherapy* dahulu kemudian dilanjutkan *wide excision* (pada *periosteal osteosarcoma*). Untuk *high-grade intramedullary* atau *surface osteosarcoma*, tanpa metastasis, diberikan terapi OSTE0-2, yaitu *neoadjuvant chemotherapy* dahulu kemudian dilanjutkan *wide excision* (apabila *resectable*), atau dilakukan *chemotherapy* dan dilanjutkan *radiation therapy* (apabila *unresectable*). Sedangkan untuk lesi yang sudah metastasis diberikan terapi OSTE0-3 yaitu *metastectomy* (pada lesi *resectable*) dilanjutkan OSTE0-2 atau *chemotherapy* dan *radiation therapy* (pada lesi *resectable*).<sup>2</sup>

Grading histologis merupakan upaya untuk memprediksi perilaku tumor ganas berdasarkan gambaran histologisnya. Pada *osteosarcoma*, subtype histologis ini akan menentukan perilaku klinis dan juga gradingnya. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar kasus merupakan *osteosarcoma high grade*. Jenis histologi dan *grade* ini akan menentukan respon terhadap kemoterapi dan prognosa. *Osteosarcoma* dengan *fibroblastic differentiation* merupa-

kan jenis yang memiliki respon paling baik terhadap kemoterapi, sedangkan *chondroid predominant tumor* merupakan jenis yang paling buruk responnya terhadap kemoterapi.<sup>2</sup> Untuk *conventional osteosarcoma* memiliki karakter pertumbuhan lokal yang agresif dan sering bermetastasis secara hematogen, sehingga untuk tipe ini pasien akan lebih sering mengalami lesi sistemik apabila dibandingkan dengan tipe yang lain.<sup>3</sup>

Respon tumor terhadap kemoterapi diukur secara tidak langsung dengan penilaian *huvos grade*. Penilaian dilakukan secara semi kuantitatif dengan membandingkan luasnya area nekrosis terhadap sisa tumor yang *viable*. Jumlah spesimen yang diperiksa untuk penilaian ini minimal sebanyak 20 *coupe*. Sistem penilaian *huvos grade* terdiri dari empat tingkatan. Pada *grade 1*, ada sedikit atau tidak ada bukti nekrosis; pada *grade 2*, ada respon parsial dengan 50-90% nekrosis; di kelas 3, ada 90-99% nekrosis; dan pada *grade 4*, didapatkan nekrosis 100%.<sup>15</sup> Pada penelitian ini didapatkan data terdapat 3 pasien yang ditentukan *huvos grade*, sisanya tidak didapatkan data pemeriksaan *huvos grade* pasca kemoterapi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena beberapa faktor. Diantaranya adalah karena pasien meninggal sebelum dilakukan penilaian *huvos grade*, tidak melanjutkan pengobatan (*drop out*), dan setelah menjalani kemoterapi pasien tidak bersedia untuk dilakukan amputasi atau penilaian *huvos grade*.

## SIMPULAN

Penderita *osteosarcoma* di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode tahun 2018-2020 sebanyak 68 (26,88%) kasus, dan merupakan lesi ganas primer pada tulang terbanyak. *Osteosarcoma* didapatkan pada semua jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan, penderita terbanyak adalah laki-laki, sebanyak 36 (52,94%) kasus.

Memiliki rentang usia 8 tahun hingga 79 tahun, dengan rata-rata usia penderita 24,56 tahun, median usia 16 tahun, dan penderita terbanyak adalah pada rentang usia 11-20 tahun. Pada penelitian ini didapatkan lokasi *osteosarcoma* tersering adalah pada ekstremitas inferior, yaitu sebanyak 56 (82,35%) kasus. Dengan sub-tipe terbanyak adalah *osteosarcoma NOS* sebanyak 64 (94,12%) kasus. Sebagian besar kasus merupakan *high grade*, sebanyak 64 (94,12%) kasus. Dari keseluruhan kasus *osteosarcoma*, didapatkan 3 kasus yang ditentukan *huvos grade*, yaitu didapatkan 1 (1,47%) kasus merupakan *grade 1*, dan sebanyak 2 (2,94%) kasus merupakan *grade 2*. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa secara epidemiologi kejadian *osteosarcoma* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang memiliki kemiripan dengan daerah lain di dunia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sadykova LR, Ntekim AI, Muryangwa-Semenova M, et al. Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma. *Cancer Invest.* 2020;38(5):259-269. doi:10.1080/07357907.2020.1768401
2. Prater S, Mckee B. Cancer , Osteosarcoma. Published online 2020:1-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549868/>
3. IARC. *WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumours*. 5TH ed.; 2020. doi:10.1017/CBO9780511545375.031
4. Wedekind MF, Wagner LM, Cripe TP. Immunotherapy for osteosarcoma: Where do we go from here? *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9):1-9. doi:10.1002/pbc.27227
5. Zhu T, Ye Z. Prognostic role of hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in osteosarcoma: a meta-analysis. Published online 2016:1477-1487.
6. Sui Y, Han Y, Zhao X, Li D, Li G. Long non-coding RNA GCLnc1 promotes tumorigenesis in osteosarcoma by inhibiting p53 signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;507(1-4):36-42. doi:10.1016/j.bbrc.2018.10.135
7. Mahyudin F, Edward M, Basuki MH, Bari YA, Suwandani Y. Osteosarcoma Has Not Become Attention To Society Profile of Osteosarcoma Patients At Dr. Soetomo General Hospital Surabaya "a Retrospective Study." *J Orthop Traumatol Surabaya.* 2019;7(1):20. doi:10.20473/joints.v7i1.2018.20-30
8. Vinay Kumar, Abdul KA. *Robbins Basic*

- Pathology, 10th Edition*. 10th ed. elsevier; 2018.
9. Mintaroem K, Prabawati D, Mudjiwiyono, Khasana R. *Patologi Umum Dan Pemeriksaan Patologi*. 2nd ed. (eviana n rachmad s, ed.); 2016.
  10. Kim SH, Shin KH, Moon SH, Kong Y, Suh JS, Yang WI. Location of residual viable tumor cells after neoadjuvant chemotherapy: A new concept with high prognostic performance in osteosarcoma. *J Surg Oncol*. 2017;115(6): 752-759. doi:10.1002/jso.24571
  11. Orell SR. *Orell & Sterrett ' s Fine Needle Aspiration Cytology*, Fifth Edition. Published online 2012.
  12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry Theranostic and Genomic Applications*. Published online 2014.
  13. Valery PC, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1127-1139. doi:10.1007/s10552-015-0607-3
  14. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1279-1288. doi:10.1038/modpathol.2010.124
  15. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. *Panduan Penatalaksanaan Osteosarkoma. Kom Penanggulangan Kanker Nas*. Published online 2015:1-40. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPK-Osteosarkoma.pdf>

Laporan Penelitian

**Karakteristik Faal Paru Berdasarkan Pemeriksaan Spirometri pada Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum**  
*The Characteristic of Lung Physiology Based on Spirometry Examination in Suspect Lung and Mediastinal Tumor Patient*

Suryanti Dwi Pratiwi<sup>1</sup>, Ungky Agus Setyawan<sup>1</sup>, Aditya Sri Listyoko<sup>1</sup>, Intan Kirana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang

<sup>2</sup> Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Diterima 23 Mei 2022; direvisi 18 Mei 2022; publikasi 17 Juni 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Suryanti Dwi Pratiwi,  
Departemen Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi Fakultas  
Kedokteran Universitas Brawijaya-  
RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jl.  
Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang  
65112, Jawa Timur – Indonesia  
Email: [suryanti@ub.ac.id](mailto:suryanti@ub.ac.id)

ABSTRAK

**Pendahuluan:** Keganasan paru merupakan penyakit paru yang memiliki tingkat kematian tertinggi di dunia. Pemeriksaan untuk mengetahui fungsi paru dengan menggunakan spirometri.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi faal paru pasien dengan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum di Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang berdasarkan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan diagnosis.

**Metode:** Penelitian deskriptif analitik, pendekatan *cross-sectional* dengan menggunakan data rekam medis Januari 2018 – Desember 2019 kemudian dilakukan uji *spearman*.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum paling banyak pada rentang usia 51-60 tahun, jenis kelamin terbanyak laki-laki, diagnosis terbanyak tumor paru. Hasil interpretasi pemeriksaan spirometri terbanyak menunjukkan restriksi, dan IMT normal. Hasil analisis hubungan gambaran faal paru memiliki *p-value* pada suspek tumor paru dan mediastinum (0,814), jenis kelamin (0,003), dan IMT (0,360).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran faal paru dengan jenis kelamin dan tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara gambaran faal paru dengan diagnosis dan IMT.

*Kata Kunci:* tumor, paru, mediastinum, spirometri.

ABSTRACT

**Background:** Lung malignancy is a lung disease that has the highest mortality rate in the world. An examination to determine the state of lung function is spirometry.

**Aim:** This study aims to determine the distribution of lung function in patients with suspect of lung and mediastinal tumor at Saiful Anwar Hospital Malang based on age, sex, body mass index (BMI), and diagnosis.

**Methods:** This research is a descriptive analytic, cross-sectional approach using medical record data from January 2018 to December 2019 and then the data would be processed by spearman test.

**Results:** The results showed that patients with suspect lung and mediastinal tumors suffered the most in the age range of 51-60 years, the sexes were mostly male, the most diagnoses were lung tumors. Most of the interpretation results of the spirometry examination showed restriction, and normal body mass index. The results of the analysis of the relationship between pulmonary function descriptions had a *p-value* of 0.814 for diagnosis of suspected lung and mediastinal tumor, 0.003 for gender, and 0.360 for BMI.

**Conclusion:** It can be concluded that there is a significant relationship between



*pulmonary function and gender and there is no significant relationship between pulmonary function with the diagnosis and BMI.*

*Keywords: lung, tumor, mediastinal, spirometry*

---

## PENDAHULUAN

Paru merupakan salah satu organ vital yang berfungsi untuk bernapas guna memenuhi kebutuhan oksigen di seluruh tubuh. Fungsi paru utama sebagai sistem respirasi yaitu memfasilitasi pertukaran gas di dalam darah antara oksigen dengan karbondioksida. Proses ini mampu meregulasi kadar oksigen, karbon dioksida, dan pH di dalam darah.<sup>(1)</sup> Evaluasi fungsi respirasi tersebut diukur dengan menggunakan alat Spirometer.

Tumor rongga toraks dibagi menjadi tiga, yaitu tumor paru, mediastinum, dan dinding dada dimana setiap tumor akan diklasifikasikan menjadi tumor jinak dan ganas. Tumor bisa menyebabkan kerusakan patologi pada pertumbuhan sel yang dikarakterisasi adanya proliferasi sel berlebihan dan abnormal. Ketika pertumbuhan sel terkontrol, maka disebut dengan tumor jinak, sedangkan jika pertumbuhan sel tidak terkontrol disebut dengan tumor ganas atau sel kanker. Penentuan tumor jinak atau ganas, harus dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi atau sitologi dari jaringan tumor tersebut.<sup>(2)</sup>

Kanker paru merupakan penyakit keganasan utama di dunia yang mencapai 13% dari seluruh diagnosis kanker terutama pada laki-laki.<sup>(3)</sup> Kanker paru merupakan jenis kanker yang menyebabkan mortalitas tertinggi di dunia, yaitu sebesar 1,8 juta kematian atau 18,4% dari total kasus.<sup>(4)</sup>

Kanker paru terjadi karena ketidakseimbangan antara aktivator dari onkogen atau inaktivasi dari *tumor suppressor genes*. Sedangkan faktor penyebab kanker disebut sebagai karsinogen yang menyebabkan mutasi pada gen dan menginduksi perkembangan kanker.<sup>(5)</sup> Gejala pada kanker paru berupa batuk, ses-

ak napas (*dyspnea*), batuk darah (*hemoptysis*), serta sindrom sistemik seperti berat badan turun dan anoreksia.<sup>(6)</sup>

Mediastinum merupakan segmen pada rongga dada yang terdiri dari struktur intratoraks yang penting seperti jantung dan pembuluh darah besar, trakea, bronkus, esophagus, timus, vena, dan struktur limfatik, juga jaringan saraf.<sup>(7)</sup> Lokasi tumor mediastinum pada orang dewasa terutama terjadi pada mediastinum anterior dan jenis tumor yang paling banyak ditemukan adalah limfoma atau timoma. Tumor ini banyak menyerang pasien berusia 30-50 tahun dan biasanya dapat diketahui ketika melakukan pemeriksaan pencitraan radiologi.<sup>(8)</sup>

Kedua kelainan pada rongga toraks baik itu tumor paru maupun tumor mediastinum dapat menimbulkan keluhan respirasi ditandai dengan adanya gangguan fungsi paru. Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui dan memahami bagaimana fungsi paru yang terjadi pada kedua kasus yang diduga tumor paru maupun tumor mediastinum. Salah satu pemeriksaan fungsi paru dengan menggunakan alat spirometri. Spirometri bisa mengukur volume paru statik dan dinamik berupa kapasitas vital, *forced expiratory volume 1* (FEV<sub>1</sub>) dan *peak expiratory flow* yang bisa menentukan adanya gangguan obstruktif, restriktif, atau campuran dan juga dapat memperkirakan derajat kelainannya. Spirometri juga digunakan untuk mengevaluasi perkembangan dan menentukan prognosis penyakit serta menentukan toleransi tindakan pembedahan dengan melihat hasil faal paru.<sup>(1)</sup> Sampai saat ini masih sangat terbatas penyajian data pemeriksaan fungsi paru pada keganasan rongga toraks.

Keutamaan dilakukan penelitian ini adalah penggunaan spirometri untuk

mengetahui derajat obstruksi dan restriksi pada pasien dengan suspek tumor paru dan mediastinum yang akan dilakukan tindakan *bronchoscopy* dan masih belum banyak dianalisis, sehingga pada penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan hubungan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum terhadap hasil pemeriksaan spirometri. Selain itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui angka kejadian suspek tumor paru dan mediastinum di Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang, serta mengetahui distribusinya berdasarkan usia, jenis kelamin, gambaran faal paru, dan indeks massa tubuh (IMT), juga untuk mengetahui hubungan antara gambaran faal paru pasien dengan diagnosis, jenis kelamin, dan IMT.

## METODE

Penelitian deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional*. Tujuan umum dari penelitian untuk mengetahui karakteristik gambaran spirometri pada pasien suspek tumor paru dan mediastinum. Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien dengan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum pada Januari 2018 – Desember 2019 di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSSA Malang.

### Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, nilai FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, suspek tumor paru dan mediastinum.

### Prosedur Penelitian

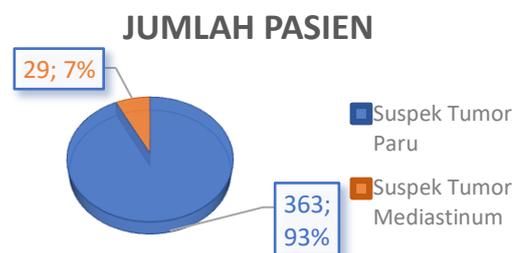
Mengumpulkan rekam medis pasien suspek tumor paru dan mediastinum yang dirawat di RSSA periode Januari 2018 – Desember 2019 dan menginterpretasikan hasil pemeriksaan spirometri serta melakukan analisis data.

### Analisis Data

Data penelitian diolah menggunakan *software* SPSS kemudian dianalisis distribusinya berdasarkan usia, tinggi badan, berat badan, dan jenis kelamin. Selain itu, data juga dianalisis dengan metode *spearman* bertujuan untuk mencari hubungan antara diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum, jenis kelamin, dan IMT dengan derajat obstruksi atau restriksi berdasarkan hasil spirometri.

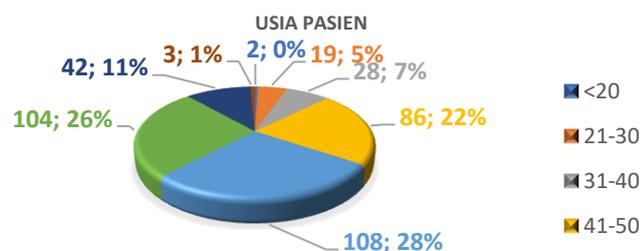
## HASIL

Didapatkan 392 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Distribusi pasien dibuat berdasarkan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum bisa dilihat di **Gambar 1**.

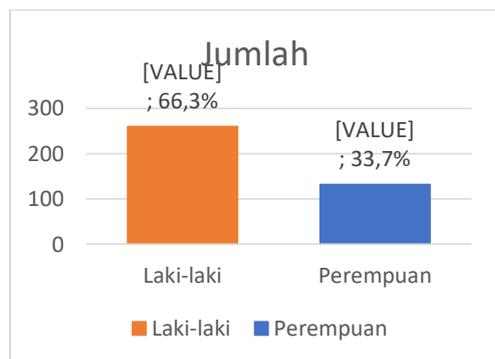


**Gambar 1.** Distribusi Pasien Berdasarkan Diagnosis Suspek Tumor Paru dan Mediastinum.

Distribusi berdasarkan usia, jenis kelamin disajikan pada **Gambar 2 dan Grafik 3**.



**Gambar 2.** Distribusi Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum Berdasarkan Usia.

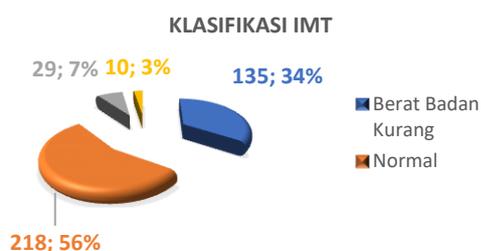


**Grafik 1.** Distribusi Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum Berdasarkan Jenis Kelamin.

Berdasarkan interpretasi pemeriksaan spirometri, sesuai dengan **Gambar 3**, dan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum berdasarkan IMT, sesuai dengan **Gambar 4**.



**Gambar 3.** Distribusi Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum Berdasarkan Hasil Spirometri (n = 392 pasien).



\*Keterangan: IMT = Indeks Masa Tubuh

**Gambar 4.** Distribusi Pasien Suspek Tumor Paru dan Mediastinum Berdasarkan Indeks Massa Tubuh.

Berdasarkan hasil uji *spearman* untuk mengetahui hubungan antara diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum, jenis kelamin, dan IMT dengan gambaran faal paru dengan secara berurutan  $p = 0,814$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,360$ . Sedangkan berdasarkan hasil uji korelasi didapatkan koefisien korelasi diagnosis dengan gambaran faal paru

sebesar 0,012, jenis kelamin dengan gambaran faal paru sebesar -0,148, dan IMT dengan gambaran faal paru sebesar -0,046. Berdasarkan hasil yang diperoleh, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan gambaran faal paru dimana menunjukkan bahwa laki-laki cenderung lebih banyak, tetapi tidak didapatkan hubungan yang signifikan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum dan IMT dengan gambaran faal paru.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa suspek tumor paru dan mediastinum paling banyak pada rentang usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 108 pasien (27,6%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Atirah *et al.*, yang menyatakan bahwa tumor mediastinum terbanyak diderita oleh pasien dengan usia 51-60 tahun dan berdasarkan hasil penelitian Chairudin *et al.*, yang mengatakan bahwa tumor paru terbanyak diderita oleh pasien usia 51-60 tahun dan diikuti pasien dengan rentang usia 61-70 tahun.<sup>(9,10)</sup> Pernyataan tersebut juga didukung oleh penelitian Dela Cruz *et al.*, yang menyatakan bahwa pasien dengan kanker paru sering terdiagnosis pada rentang usia 55-64 tahun (31,1%).<sup>(11)</sup>

Risiko terserang tumor paru meningkat seiring bertambahnya usia, hal ini disebabkan oleh perubahan struktur, fisiologi, dan imunologi pada sistem pernapasan. Perubahan struktur rangka pada dinding dada dapat menyebabkan penurunan elastisitas pada dinding dada.<sup>(12)</sup> Selain itu, sistem imun tubuh pada orang lanjut usia mengalami proses remodeling yang dapat menurunkan kemampuan untuk melawan pertumbuhan tumor dan dapat menolak berbagai fungsi respon imun tubuh.<sup>(13)</sup>

Berdasarkan hasil analisis data didapatkan bahwa suspek tumor paru dan mediastinum pada pasien laki-laki yaitu 260 (66,3%) dan perempuan 132 (33,7%).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Amin yang menyatakan bahwa pada pasien dengan tumor mediastinum 67% diantaranya adalah laki-laki dan pada penelitian yang dilakukan Chairudin menyatakan bahwa 78,6% pasien dengan tumor paru berjenis kelamin laki-laki.<sup>(8,10)</sup> Peran jenis kelamin terhadap terjadinya tumor paru dan mediastinum masih belum dapat dijelaskan dengan pasti, namun jenis kelamin dapat memberikan pengaruh dalam pertumbuhan tumor dan kanker yang diakibatkan oleh kualitas hidup dan pengendalian pertahanan tubuh. Salah satu faktor pertumbuhan tumor paru adalah kebiasaan merokok.<sup>(14)</sup> Menurut survei yang dilakukan WHO, prevalensi perokok di Indonesia pada usia lebih dari 15 tahun paling banyak adalah laki-laki dengan penggunaan tembakau harian sebanyak 54,2%. Rokok dapat meningkatkan inflamasi, imunitas menurun, mengubah metabolisme lipid, gejala gangguan respirasi seperti, batuk dan sesak napas dalam jangka waktu singkat. Sedangkan dalam jangka panjang, penggunaan rokok dapat menimbulkan kanker, penyakit paru obstruksi kronis, penyakit kardiovaskular, hingga menurunnya efektivitas *Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor*.<sup>(15)</sup>

Data penelitian ini menunjukkan paling banyak pada pasien dengan IMT normal, sebanyak 218 (55,6%), diikuti dengan kekurangan berat badan 135 (34,4%), kelebihan berat badan 29 (7,4%), dan obesitas 10 (2,6%). Hal ini didukung oleh hasil penelitian Sanikini *et al.*, yang menyatakan bahwa pasien dengan kanker paru paling banyak diderita pada pasien dengan IMT normal sebanyak 51,5%.<sup>(16)</sup>

Hubungan antara gambaran faal paru dengan jenis kelamin dengan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum menggunakan uji *spearman* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan pada kedua variabel, yaitu didapatkan nilai probabilitas 0,003 ( $p \text{ value} \leq 0,05$ ). Pengaruh jenis kelamin terhadap hasil pemeriksaan spirometri bergantung kepada

pola hidup yang dapat menyebabkan perubahan fungsi paru pasien. Berdasarkan penelitian Lenoir *et al.*, menyatakan bahwa hasil pemeriksaan spirometri yang abnormal dapat disebabkan oleh faktor risiko seperti merokok, berada di lingkungan perokok atau menjadi perokok pasif yang dapat mengakibatkan obstruksi dengan menunjukkan nilai FEV<sub>1</sub> dan FEV<sub>1</sub>/FVC yang rendah, juga faktor risiko lain seperti asap kendaraan, asap pabrik, dan asap dapur yang dapat mengakibatkan restriksi.<sup>(17)</sup>

Hasil analisis hubungan antara gambaran faal paru dengan diagnosis suspek tumor paru dan mediastinum dengan uji *spearman* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel, didapatkan probabilitas sebesar 0,814 ( $p \text{ value} \geq 0,05$ ) dan uji korelasi 0,012. Namun, pada penelitian yang dilakukan Kachuri *et al.*, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara diagnosis kanker paru dengan nilai pemeriksaan spirometri. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara kanker paru perokok maupun tidak perokok, *squamous cell carcinoma*, dan *adenocarcinoma* terhadap terganggunya nilai FEV<sub>1</sub>, FVC, dan FEV<sub>1</sub>/FVC dengan  $p \text{ value} 0,2$ .<sup>(12,18)</sup>

Tumor paru merupakan *restrictive lung disease* (RLD), yaitu terdapat gangguan fungsi paru berupa restriksi jalan napas. Namun, tidak semua tumor paru menunjukkan gangguan fungsi paru restriksi, tetapi juga dapat berupa obstruksi dan campuran antara restriksi dan obstruksi. Tumor paru atau kanker paru obstruksi biasa dijumpai pada pasien yang terdapat *stridor*, *atelektasis*, *dispnea*, dan gagal napas.<sup>(19)</sup>

Hasil analisis hubungan antara gambaran faal paru dengan IMT pasien suspek tumor paru dan mediastinum dengan menggunakan uji *spearman* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel, didapatkan probabilitas sebesar 0,360 ( $p \text{ value} \geq 0,05$ ),

uji korelasi negatif -0,046. Penelitian yang dilakukan Kachuri *et al.*, menunjukkan bahwa terdapat hubungan negatif antara IMT dengan hasil spirometri, yaitu dengan peningkatan IMT maka terdapat penurunan nilai FEV1 dan FVC begitupun sebaliknya.<sup>(18)</sup>

Obesitas, atau pada pasien dengan IMT >30 kg/m<sup>2</sup>, memiliki insiden kanker paru tinggi dan memiliki nilai mortalitas akibat kanker cukup besar, namun pada studi lain yang dilakukan pada pasien dengan kanker paru didapatkan bahwa pasien dengan obesitas memiliki tingkat kesembuhan yang baik dibandingkan dengan pasien normal atau berat badan yang kurang. Pasien dengan berat badan kurang memiliki risiko tingkat kesembuhan yang rendah dan insiden kanker paru yang tinggi karena terdapat kemungkinan adanya penyakit penyerta, penggunaan rokok yang tinggi, dan malnutrisi.<sup>(20)</sup> Fungsi paru pada pasien dengan obesitas menggambarkan restriksi karena terdapat kompresi pada diafragma, paru, dan ruang rongga dada. Selain itu, penurunan total lemak dapat menyebabkan resistensi pulmonal dan mengurangi kekuatan otot.<sup>(21)</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya jumlah sampel penelitian yang tidak seimbang, data tidak melihat grafik spirometri dan kondisi klinis pasien, sehingga mempengaruhi hasil penelitian dan interpretasinya (*acceptable* atau tidak), data tidak dibandingkan dengan hasil bronkoskopi dan pemeriksaan patologi anatomi. Penilaian bersifat subjektif karena bergantung pada pemeriksa dan kondisi pasien.

## SIMPULAN

Hasil pemeriksaan faal paru pada pasien suspek tumor paru dan mediastinum RSSA tahun 2018-2019 menunjukkan distribusi berdasarkan usia pasien terbanyak pada rentang usia 51-60 tahun (27,6%), jenis kelamin 66,3% laki-laki dan IMT berat

badan normal 55,6%. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan hasil penilaian faal paru, sedangkan hubungan antara diagnosis dan IMT dengan hasil faal paru tidak didapatkan hubungan yang signifikan. Diharapkan dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai analisis faal paru pada tumor paru dan mediastinum.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan pada Alifia Fidayanti dan pihak-pihak yang memberikan bantuan dan dukungan dalam pengumpulan data penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bakhtiar A, Amran WS. Faal Paru Statis: [Static Lung Function]. J Respirasi [Internet]. 2016 Sep 30;2(3 SE-Literature Review):91-8. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/JR/article/view/12630>
2. Sinha T. Tumors: Benign and Malignant. *Canc Ther Oncol Int J*. 2018;10(3):555790.
3. RI K. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
5. Mustafa M, Azizi AJ, Ilzam E, Nazirah A, Sharifa S, Abbas S. Lung Cancer: Risk Factors, Management, And Prognosis. *IOSR J Dent Med Sci*. 2016;15(10):94-101.
6. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015 Feb;91(4):250-6.
7. Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, Rosado de Christenson ML, Nakajima J, Boisselle PM, et al. A modern definition of mediastinal compartments. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Sep;9(9 Suppl 2):S97-101.
8. Amin Z. Characteristics of Mediastinal Tumor Patients in Cipto Mangunkusumo National Hospital Jakarta. *Artik Penelit Indones J Cancer*. 2013;7(2):69-72.
9. Hardinur NIA, Ellyanti A, Rofinda ZD. Karakteristik Penderita Tumor Mediastinum di RSUP Dr. M. Djamil, Padang periode 2015-2019. *JKESI*. 2020;1(2):76-81.
10. Chairudin MR, Marhana IA, Erawati D. Profil Pasien Kanker Paru Primer yang Dirawat Inap dan Rawat Jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo Surabaya: [Profile of Primary Lung Cancer Patients in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya]. *J Respirasi [In-*

- ternet]. 2019;5(3):65–71. Available from: <https://e-journal.unair.ac.id/JR/article/view/16086>
11. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
  12. Venuta F, Diso D, Onorati I, Anile M, Mantovani S, Rendina EA. Lung cancer in elderly patients. *J Thorac Dis*. 2016 Nov;8(Suppl 11):S908–14.
  13. Yan X, Tian X, Wu Z, Han W. Impact of Age on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy for Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Frontiers in oncology*. 2020. p. 1671.
  14. Isla D, Majem M, Viñolas N, Artal A, Blasco A, Felip E, et al. A consensus statement on the gender perspective in lung cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2017 May;19(5):527–35.
  15. of Medicine I. Public Health Implications of Raising the Minimum Age of Legal Access to Tobacco Products [Internet]. Bonnie RJ, Stratton K, Kwan LY, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. Available from: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/18997/public-health-implications-of-raising-the-minimum-age-of-legal-access-to-tobacco-products>
  16. Sanikini H, Yuan J-M, Butler LM, Koh W-P, Gao Y-T, Steffen A, et al. Body mass index and lung cancer risk: a pooled analysis based on nested case-control studies from four cohort studies. *BMC Cancer*. 2018 Feb;18(1):220.
  17. Lenoir A, Fitting J-W, Marques-Vidal P-M, Volenweider P, Nicod LP. GLI 2012 equations define few spirometric anomalies in the general population: the PneumoLaus study. *Respir Res*. 2018 Dec;19(1):250.
  18. Kachuri L, Johansson M, Rashkin SR, Graff RE, Bossé Y, Manem V, et al. Immune-mediated genetic pathways resulting in pulmonary function impairment increase lung cancer susceptibility. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):27. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13855-2>
  19. Verma A, Goh SK, Tai DYH, Kor AC, Soo CI, Seow DGF, et al. Outcome of advanced lung cancer with central airway obstruction & versus & without central airway obstruction. *ERJ Open Res* [Internet]. 2018 Apr 1;4(2):173–2017. Available from: <http://openres.ersjournals.com/content/4/2/00173-2017.abstract>
  20. Stone E, Slatore CG. The Obesity Paradox—What Does It Mean for Lung Cancer Surgery? *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(8):1174–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086417304641>
  21. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2016;11(1):28. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0066-z>

## Tinjauan Pustaka

## Peran *Centella Asiatica* sebagai *Moisturizer* *Role of Centella Asiatica as Moisturizer*

Anandita Faradila<sup>1</sup>, Lita Setyowatie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab/SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

Diterima 23 Mei 2022; direvisi 19 Mei 2022; publikasi 17 Juni 2022

## INFORMASI ARTIKEL

**Penulis Koresponding:**

Anandita Faradila, Departemen Dermatologi dan Venerologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

**Email:**

[ananditafaradila@yahoo.com](mailto:ananditafaradila@yahoo.com)

## ABSTRAK

*Moisturizer* merupakan komponen utama perawatan dasar kulit harian terutama jika terjadi perubahan sawar epidermal dan berkurangnya kandungan air di lapisan epidermis. Ketika jumlah air menurun hingga di bawah 10%, kulit akan menjadi kering. Beberapa tanaman obat yang berpengaruh terhadap hidrasi kulit salah satunya yaitu *Centella asiatica*. *C. asiatica* dikenal di Indonesia sebagai Pegagan dan termasuk dalam famili *Umbelliferae/Apiaceae*. Ekstrak dari daun *C. asiatica* telah dilaporkan berpotensi sebagai antioksidan, antimikroba, agen sintesis kolagen dan bahkan berperan sebagai penyembuh luka. Komponen aktif *C. asiatica* termasuk *pentacyclic triterpenes*, khususnya *asiaticoside*, *madecassoside*, *asiatic acid* and *madecassic acid*. *C. asiatica* digunakan sebagai senyawa aktif pada sediaan perawatan kulit karena bersifat menghidrasi kulit, antioksidan, antiradang, antiselulit, sifat antiinflamasi dan antipenuaan. Suatu formulasi yang mengandung konsentrasi ekstrak *C. asiatica* menunjukkan khasiat dalam meningkatkan kelembaban kulit dengan meningkatkan keadaan hidrasi permukaan kulit dan menurunkan terjadinya *transepidermal water loss* (TEWL). Tinjauan pustaka ini bertujuan menambah wawasan mengenai kandungan dan mekanisme kerja *C. asiatica* yang dapat dimanfaatkan sebagai *moisturizer* pada kulit. *C. asiatica* dapat digunakan sebagai formulasi kosmetik yang dapat merawat kulit kering dan sensitif. Lebih banyak penelitian diperlukan untuk mengenal dan menetapkan senyawa kimia *C. asiatica* yang bertanggung jawab atas berbagai aktivitas terapeutik, khususnya sebagai *moisturizer* yang efektif, aman, mudah dan murah.

**Keywords:** *Moisturizer*; *Centella asiatica*; Herbal; *Triterpenes*; TEWL

## ABSTRACT

*Moisturizer is the main component of daily basic skin care especially if there is a change in the epidermal barrier and reduced water content in the epidermis layer. When the amount of water drop below 10%, the skin become dry. One of herbal plants that affect skin hydration is Centella asiatica. C. asiatica is known as Pegagan in Indonesia and belongs to the Umbelliferae/Apiaceae family. Extracts from the leaves of C. asiatica have been reported to have potential as antioxidants, antimicrobial agents, collagen synthesis agents, and even act as wound healing properties. The active components of C. asiatica include pentacyclic triterpenes, particularly asiaticoside, madecassoside, asiatic acid and madecassic acid. C. asiatica is used as an active compound in skin care preparations due to its hydrating, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cellulite and anti-aging activities. A formulation containing a concentration of C. asiatica extract showed efficacy in increasing skin moisture by increasing the hydration state of the skin surface and reducing the occurrence of transepidermal water loss (TEWL). This literature review aims to add insight about Centella asiatica and its mechanism of action that can be used as a moisturizer for the skin. Centella asiatica can be used as a cosmetic formulation that can treat dry and sensitive skin. More research is needed to identify and determine the chemical compound C. asiatica which is responsible for various therapeutic activities, especially as an effective, safe, easy and inexpensive moisturizer.*

**Keywords:** *Moisturizer*; *Centella asiatica*; Herbal; *Triterpenes*; TEWL



## PENDAHULUAN

*Moisturizer* atau pelembap merupakan komponen utama perawatan dasar kulit harian, terutama jika terjadi perubahan sawar epidermal dan berkurangnya kandungan air di lapisan epidermis. Fungsi barier dan pemeliharaan kadar air pada kulit sangat bergantung pada lipid antar sel dan *natural moisturizing factor* (NMF) yang ada di *stratum corneum* (SC). SC yang sehat dalam kondisi normal memiliki kadar air 15-20%. Kulit menjadi kering ketika jumlah air menurun hingga di bawah 10%.<sup>1</sup> Jenis bahan *moisturizer* dapat dikategorikan dalam beberapa kelompok, yaitu *moisturizer* yang bersifat oklusif, humektan, dan lipid interseluler pada *stratum corneum* SC.<sup>2</sup> Beberapa tanaman obat yang berpengaruh terhadap hidrasi kulit salah satunya yaitu *Centella asiatica*.<sup>3</sup>

*Centella asiatica* dikenal secara local sebagai pegagan. Tanaman ini umumnya dikenal dengan nama *Gotu Kola*, *Asiatic pennywort*, *Indian pennywort* atau *Spadeleaf* dan termasuk dalam famili *Umbelliferae* atau *Apiaceae*.<sup>4</sup> Khasiat tumbuhan obat ini telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. Di Asia Tenggara, *C. asiatica* secara tradisional digunakan untuk pengobatan ber-bagai macam gangguan seperti penyakit kulit, rematik, peradangan, sifilis, penyakit mental, epilepsi, histeria, dehidrasi, dan diare. Di India, *C. asiatica* digunakan untuk meningkatkan daya ingat dan untuk pengobatan penyakit kulit dan gangguan saraf.<sup>4</sup> Ekstrak dari daun *C. asiatica* telah dilaporkan berpotensi sebagai agen antimikroba, antioksidan, agen sintesis kolagen dan juga berperan sebagai penyembuh luka. Produk komersial yang mengandung *C. asiatica* telah banyak beredar di pasaran. Kebanyakan produk mengambil manfaat *C. asiatica* sebagai *moisturizer* dan *skin nourishing*.<sup>5</sup>

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah membahas mengenai peran *C.*

*asiatica* sebagai *moisturizer* pada kulit. Dalam makalah ini diharapkan dapat menambah wawasan tentang kandungan dan mekanisme kerja *C. asiatica* yang dapat dimanfaatkan sebagai *moisturizer* pada kulit.

## PEMBAHASAN

### *Moisturizer*

*Moisturizer* (pelembab) yaitu istilah penambahan air ke dalam kulit yang dapat meningkatkan muatan pengikatan air pada *stratum corneum* (SC). Lapisan SC adalah struktur yang interaktif, dinamis, dan berfungsi sebagai pelindung dan melembapkan kulit. *Moisturizer* sendiri bermanfaat mengembalikan atau memberikan kelembapan pada SC.<sup>1</sup> *Moisturizer* menjadi salah satu produk yang banyak diminati oleh konsumen. Saat ini produk *moisturizer* telah banyak dikembangkan menggunakan bahan alami seperti tumbuhan dan vitamin.<sup>6</sup> Sebanyak 125 zat yang berfungsi sebagai emolien dan hampir 200 zat bersifat higroskopis yang digunakan untuk meningkatkan kadar air dalam kulit telah tertulis dalam buku *International Cosmetic Ingredient Dictionary*.<sup>1</sup> *Moisturizer* bekerja efektif untuk mengatasi kulit kering dan menjaga kehalusan kulit.<sup>7</sup> *Moisturizer* juga memiliki beberapa manfaat selain untuk melembapkan kulit. Beberapa fungsi lainnya, yaitu sebagai berikut:<sup>1</sup>

1. Anti-inflamasi: Beberapa komponen *moisturizer*, seperti *glycyrrhetic acid*, *palmitoyl-ethanolamine*, *telmesteine*, *vitis vinifera*, dan seramid yang berpotensi sebagai anti-inflamasi melalui berbagai mekanisme, diantaranya memblokir aktivitas siklooksigenase, menyediakan efek yang menenangkan pada kulit yang sedang meradang seperti pada dermatitis atopik, dan mengatur sitokin inflamasi.
2. Antipruritik: *Moisturizer* dengan basis air dapat memberikan efek dingin pada kulit dan biasanya mengandung bahan

seperti mentol sebagai zat aditifnya sehingga dapat memberikan sensasi dingin yang dapat mengurangi rasa gatal.

3. Antimitotik: *Moisturizer* berbasis minyak mineral yang memiliki sifat antimiotik epidermal. *Moisturizer* ini membawa efek terapeutik pada penyakit kulit seperti psoriasis dengan meningkatkan aktivitas mitosis epidermal.
4. Penyembuhan Luka: *Hyaluronic acid* dan *Centella asiatica* telah menunjukkan efektivitas dapat mempercepat penyembuhan luka.

### Mekanisme Kerja

*Moisturizer* bekerja melalui empat mekanisme dasar dalam pemulihan kadar air dalam kulit, yaitu oklusif, humektan, matriks hidrofilik, dan fotoproteksi.<sup>8</sup>

*Moisturizer* yang bersifat oklusif dapat membantu mempertahankan kadar air dan memblokir secara transepidermal terjadinya kehilangan air pada SC. Selain itu, oklusif juga memiliki efek emolien yang lebih baik dalam meningkatkan kemampuan kualitas kulit secara menyeluruh.<sup>9</sup>

Humektan adalah zat yang menarik air yang bertindak seperti spons pada di kulit. Semua pelembab dalam bentuk cair ataupun krim mengandung humektan untuk mencegah kekeringan suatu produk, tetapi ada kemungkinan konsentrasi humektan yang ada tidak mencukupi sebagai fungsi fisiologis. Dermis memiliki glikosaminoglikan termasuk asam hialuronat, yang berfungsi sebagai humektan, namun terdapat pula humektan lain seperti gliserin, madu, natrium laktat, urea, propilen glikol, sorbitol, asam karboksilat pirolidon, gelatin, vitamin, dan beberapa protein. Kandungan tersebut jika diaplikasikan pada kulit dapat menarik air dari udara. Kebanyakan humektan seperti gliserin menarik air dari epidermis dan dermis yang lebih dalam sehingga membuat kulit terasa lebih halus dengan mengisi lubang-lubang di SC. Humektan yang tidak ditahan akan menarik

air dari kulit ke lingkungan dengan kelembapan yang lebih rendah, sehingga pelembab sebaiknya mengandung oklusif dan humektan untuk efektivitas yang optimal.<sup>8</sup>

Matriks hidrofilik adalah bentuk *moisturizer* yang kurang populer dibandingkan *moisturizer* lainnya, yaitu berupa *colloidal oatmeal bath* yang akan membentuk lapisan pelindung fisik di atas kulit untuk mencegah penguapan. Zat dengan berat molekul tinggi lainnya yang dapat menjadi penghalang penguapan termasuk protein, seperti *growth factors* dan fragmen kolagen, namun oklusif dan humektansi adalah metode *moisturizer* yang jauh lebih efektif daripada matriks hidrofilik.<sup>8</sup>

Akhir-akhir ini fotoproteksi juga dianggap sebagai bentuk *moisturizer* oleh industri kosmetik. Klaimnya sebagai pelembab didasari pada penyertaan bahan tabir surya. *Moisturizer* yang mengklaim adanya kualitas *repair* dan *replenishing* memiliki tabir surya yang ditambahkan guna mendukung klaim tersebut. Tabir surya, baik organik maupun anorganik, dianggap dapat mencegah kerusakan sel dan dengan demikian mencegah dehidrasi.<sup>8</sup>

Emolien juga sering digunakan sebagai produk pelembab melalui pengisian ruang antar lapisan korneosit yang berfungsi untuk menghaluskan kulit. Emolien juga dapat berfungsi mencegah terjadinya penguapan air pada kulit meskipun tidak bersifat seperti bahan oklusif. Bahan emolien yang umumnya digunakan dalam suatu produk, termasuk squelene, kolesterol, dan asam lemak.<sup>1</sup>

*Natural Moisturizing Factor* atau NMF adalah suatu zat yang dapat mengurangi dehidrasi kulit dan ditemukan pada epidermis.<sup>1</sup> NMF mengandung beberapa jenis kombinasi bahan alami seperti asam amino bebas, asam urokanik, asam laktat, garam anorganik, gula, dan urea. Beberapa bahan tersebut memiliki efisiensi yang sangat tinggi dalam mengikat dan menarik air

dari lingkungan yang memungkinkan terjadinya hidrasi korneosit bahkan pada lingkungan dengan kelembaban yang rendah. Sebagian besar NMF berasal dari pemecahan filagrin dan merupakan protein dengan molekul yang besar dalam lapisan korneosit yang membantu pembentukan filamen pada keratin. Pada kulit yang sering dibersihkan, hal ini dapat mengurangi tingkat NMF.<sup>9</sup> Mekanika kulit menjadi berubah setelah mengalami hidrasi dan mencegah degradasi *corneodesmosomes* dan akumulasi korneosit. Suatu penelitian membuktikan bahwa produk perawatan kulit dapat menembus kulit yang mempengaruhi struktur dan fungsi kulit sehingga tidak hanya berfungsi pada permukaan kulit saja.<sup>1</sup>

### Formulasi *Moisturizer*

Krim dan *lotion* adalah emulsi yang mengandung hidrofilik dan bahan hidrofobik. Krim umumnya memiliki viskositas yang lebih tinggi, sedangkan losion memiliki viskositas lebih rendah. Polimer berbasis akrilik, seperti karbomer, digunakan untuk mengentalkan produk dan mengontrol viskositas. Dalam kedua viskositas, emulsi dapat berupa minyak dalam air (O/W), di mana minyak diemulsi ke dalam air, atau air dalam minyak (W/O), di mana air diemulsi ke dalam minyak. Emulsi O/W paling populer untuk penggunaan *moisturizer*.<sup>8</sup>

*Ointment* atau salep adalah sediaan semipadat anhidrat yang terdiri dari lemak, *wax*, minyak hewani dan tumbuhan, serta hidrokarbon. Karena *oinment* tidak mengandung air yang diperlukan untuk pertumbuhan mikroba, maka ia dapat diformulasikan tanpa bahan pengawet. *Ointment* juga tahan air, namun memiliki kekurangan secara estetika karena lengket dan meninggalkan noda pada pakaian. Formulasi *moisturizer* ini mungkin lebih disukai pada pasien dengan kulit yang sangat kering atau alergi terhadap bahan pengawet.<sup>14</sup>

Serum merupakan suatu formulasi *moisturizer* yang cukup baru. Produk ini

berbahan dasar air atau minyak yang dioleskan pada wajah yang bersih. Meskipun serum memiliki kemampuan melembabkan yang minimal, namun serum digunakan untuk mengaplikasikan zat aktif ke kulit. Biasanya serum hanya memiliki sedikit kandungan karena dirancang untuk mengoptimalkan zat aktif seperti vitamin, faktor pertumbuhan, ekstrak tumbuhan, dan lain-lain.<sup>8</sup>

### Efek Negatif *Moisturizer*

Ketika digunakan pada area permukaan tubuh yang luas serta dalam periode waktu yang lama, *moisturizer* jarang dikaitkan dengan bahaya kesehatan. Ketidaknyamanan yang terkait dengan pelembab sering ditemui diakibatkan zat apapun yang sebenarnya dapat menyebabkan reaksi pada area kulit yang sensitif pada sebagian individu. Adanya reaksi sensorik atau subjektif dengan atau tanpa gejala peradangan seperti iritasi pada kulit merupakan reaksi negatif yang paling sering terjadi.<sup>1,10</sup>

### *Centella asiatica*

*Centella asiatica L.* adalah tanaman herbal yang telah lama dikenal yang termasuk dalam keluarga *Apiaceae*. Spesies ini umumnya dikenal sebagai "*mandukaparni*" dalam bahasa Sansekerta, "*brahmi*" dalam bahasa Hindi, "*Indian pennywort*" dalam bahasa Inggris, dan "*gotu kola*" di berbagai belahan dunia, sedangkan di Indonesia dikenal dengan nama pegagan.<sup>4,11</sup>



**Gambar 1.** Daun Pegagan (*Centella asiatica*)<sup>11</sup>

Tanaman ini tidak memiliki rasa, tidak berbau, dan terutama ditemukan di dalam dan sekitar air (**Gambar 1**). Tanaman ini telah digunakan oleh banyak bu-

daya kuno dan kelompok suku dari berbagai negara dalam sistem pengobatan tradisional untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit seperti anemia, epistaksis, dan hepatitis, dan paling populer untuk digunakan sebagai agen "brain tonic". Di dalam Ayurveda India, Malaysia, dan pengobatan herbal Cina, telah digunakan selama ratusan tahun serta digunakan di bagian lain Asia. Tanaman ini juga membantu meningkatkan ingatan dan mengobati kelelahan mental, kecemasan, dan eksim. Saat ini *C. asiatica* dibudidayakan di banyak bagian dunia karena memiliki nilai terapi yang tinggi dan manfaat yang luas. *C. asiatica* tersebar di negara tropis dan subtropis sejak tahun 200 hingga 2100 SM. Tanaman ini berasal dari Asia, Afrika, Amerika dan Oceania.<sup>11</sup>

#### Klasifikasi *Centella asiatica*

Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, *C. asiatica* diklasifikasikan sebagai berikut:<sup>12</sup>

Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Rosidae</i>
Bangsa	: <i>Apiales</i>
Suku	: <i>Apiaceae</i>
Marga	: <i>Centella</i>
Jenis	: <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban

#### Komposisi *Centella asiatica*

Ekstrak *C. asiatica* mengandung beberapa senyawa bioaktif antara lain saponin, minyak atsiri, turunan flavonoid, seskuiterpenes, asam triterpenat, dan steroid triterpenik. *C. asiatica* juga telah dilaporkan mengandung senyawa bioaktif, seperti terpenes, flavonoid, dan polifenol yang terkait dengan aktivitas antioksidan yang kuat. Ekstrak daun *C. asiatica* terdiri dari asam galat dan asam ferulik yang memiliki efek antioksidan dan anti inflamasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak *C. asiatica* menunjukkan aktivitas antioksidan dan efek perlindungan UV. Banyak

produk kecantikan yang saat ini tersedia yang mengandung ekstrak *C. asiatica*, seperti krim kosmetik, losion tangan dan tubuh, gel mata, dan produk masker wajah. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa ekstrak *C. asiatica* memperbesar folikel rambut dan menghambat aktivitas 5 $\alpha$ -reduktase yang menyebabkan kerontokan rambut.<sup>11</sup>

Makronutrien yang ditemukan di *C. asiatica* terutama adalah protein, karbohidrat, dan serat. Secara umum tanaman ini rendah protein (2,4%), karbohidrat (6,7%), dan lemak (0,2%). *C. asiatica* dilaporkan mengandung sekitar 87,7% moisture, 5,4% serat tidak larut dan 0,49% serat larut, fosfor 17,0 mg/100 g, besi 14,9 mg/100 g, dan 107,8 mg natrium mg/100 g sodium. Nilai-nilai ini dapat sangat bervariasi tergantung pada metode analisis dan faktor biotik dan abiotik.<sup>11</sup>

*C. asiatica* mengandung spektrum luas fitonutrien yang memiliki berbagai efek menguntungkan. Umumnya *C. asiatica* mengandung banyak golongan fitonutrien seperti triterpenes, karotenoid, glikosida, flavonoid, alkaloid, minyak atsiri, dan fatty oils. Konstituen kimia utama dari tumbuhan ini yaitu senyawa terpenoid, asiatosida, asam asiatik, asam madekasik, asiatikosida, brahminosida, brahmosida, sentelosida, asam brahmik 0,097%, asam sentelat, asam isobrahmik, asam betulinic, stigmasterol, sitosterol, asam sentelat, asam sentat, asam indosentelat, centellose, thankunise, thankunic acids, hidrokotilin, asam oleat gliserida, asam linoleat, asam linolenat, asam palmitat dan asam stearat, vallarine, asam pektat, asam aspartat, glisin, asam glutamat,  $\alpha$ -alanin, fenilalanin, quercetin-3-glukocide, dan kaempferol-3-glukocide.<sup>13-15</sup>

#### Peran *Centella asiatica* sebagai Moisturizer

Suatu formulasi yang mengandung konsentrasi ekstrak *C. asiatica* menunjuk-

kan khasiat dalam meningkatkan kelembaban kulit dengan meningkatkan keadaan hidrasi permukaan kulit dan menurunkan terjadinya *transepidermal water loss* (TEWL) serta adanya sifat antiinflamasi berdasarkan model metil nikotinat dari mikroinflamasi yang terdapat pada kulit manusia. Berdasarkan hal ini, dapat disimpulkan bahwa formulasi kosmetik yang mengandung ekstrak *C. asiatica* memiliki sifat melembabkan dan anti inflamasi sehingga dapat digunakan sebagai formulasi kosmetik perawatan kulit kering dan sensitif.<sup>16</sup> Hal ini didukung oleh suatu studi yang dilakukan oleh Milani *et al.* yang mengungkapkan kombinasi ekstrak *C. asiatica*, asam hialuronat, dan gliserin yang diaplikasikan satu kali sehari memiliki efek melembabkan dan menghidrasi kulit dalam jangka waktu yang lama hingga 24 jam.<sup>17</sup>

Asiatikosida yang diisolasi dari *C. asiatica* menginduksi proliferasi *human dermal fibroblast* dan sintesis kolagen tipe I dan III dengan pola yang bergantung pada waktu dan dosis.<sup>18</sup> Oleh karena itu, asiatikosida sebagai komponen aktif yang diisolasi dari *C. asiatica* dapat meningkatkan penyembuhan luka.<sup>18,19</sup> Asiatikosida telah banyak digunakan dalam perawatan penyembuhan luka dan anti penuaan sehingga juga dapat digunakan sebagai agen pelembab.<sup>25</sup> Studi yang dilakukan oleh Julianti *et al.* menunjukkan bahwa ekstrak etanol *C. asiatica* yang di-enkapsulasi menjadi nanopartikel kitosan dapat digunakan sebagai pelembab untuk aktivitas antipenuaan dengan menginduksi ekspresi Aquaporin-3 (AQP3), yaitu suatu protein utama yang dibutuhkan dalam hidrasi kulit, dalam *normal human epidermal keratinocytes*.<sup>20</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Venesia *et al.* mengungkapkan pengaplikasian krim dengan ekstrak *C. asiatica* dapat meningkatkan tingkat hidrasi dan meningkatkan produksi kolagen selama empat minggu pengobatan lebih baik dibandingkan kontrol.<sup>21</sup> Hasil penelitian ini sejalan

dengan penelitian yang dilakukan oleh Saraf *et al.* yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar hidrasi, sebum, viskoelastisitas dan penurunan kadar melanin pada pemakaian krim herbal dengan bahan dasar *C. asiatica* (1-5% b/b) yang disebabkan oleh efek dari konstituen aktif (polifenol dan glikosida) yang terkandung dalam ekstrak hidroetanol herbal tertentu yang berfungsi sebagai antioxidant, anti-elastase, *antiproliferative*, *photochemoprotective*, antipiretik, *antiallergic*, astringent, *facemask-toning*, dan *anti-aging*.<sup>22</sup> Ekstrak hidroalkohol dari *C. asiatica* pernah digunakan untuk membuat krim herbal dengan empat tanaman obat lainnya (*Curcuma caesia*, *Areca catechu*, *Cinnamon zeylanicum* dan *Tamarindus indica*).<sup>22</sup> Penelitian lain membandingkan pemberian pegagan dengan Metode *Microneedle* pada wajah kanan (kelompok eksperimen) dan pemberian asam hialuronat sebagai kelompok kontrol pada wajah kiri pada 14 perempuan selama 8 minggu dengan tingkat peningkatan hidrasi menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tingkat hidrasi kulit ditemukan baik di percobaan maupun kelompok kontrol dengan *p value* <.0001, namun di kelompok eksperimen terdapat perubahan signifikan pada kerutan, pigmentasi dan sebum *T-zone*.<sup>30</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nema *et al.* yang melihat adanya efek hambatan terhadap hialuronidase, metalloproteinase dan elastase pada ekstrak *C. asiatica* dengan menilai aktivitas enzimatik dengan asam ursolat dan asam oleanolat.<sup>23</sup>

Mekanisme kerja *C. asiatica* melibatkan peningkatan proliferasi fibroblast dan peningkatan sintesis kolagen serta mukopolisakarida asam, peningkatan kandungan fibronectin intraseluler dan aktivitas mitosis pada lapisan *germinativum*, secara signifikan meningkatkan kekuatan tarik kulit yang baru terbentuk serta dapat menghambat fase inflamasi skar hipertrofik dan keloid. Pengobatan psoriasis dan skle-

roderma juga telah disebutkan pada beberapa studi yang menunjukkan bahwa penggunaan *C. asiatica* atau komponennya dapat digunakan dalam kedua penyakit tersebut.<sup>17,24</sup> Selain itu, *C. asiatica* juga umum diaplikasikan pada kulit sebagai anti selulit, anti fotoaging, dan mencegah striae.<sup>24</sup>

Efektivitas krim pelembab yang mengandung ekstrak *C. asiatica* terbukti baik dalam mengatasi kekeringan kulit pada populasi geriatri.<sup>25</sup> Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Shen *et al.* mengungkapkan bahwa ekstrak *C. asiatica* dapat menghidrasi serta memberikan efek antiinflamasi pada pasien dengan akne vulgaris.<sup>26</sup> Sebuah studi oleh Majeed *et al.* menunjukkan bahwa *C. asiatica* dalam bentuk krim dapat melembabkan, analgesik, dan meningkatkan aktivitas kolagen yang membantu dalam penyembuhan retakan pada tumit kaki (*cracked feet*) dan mengu-



rangi rasa sakit yang terkait dengannya.<sup>27</sup>

**Gambar 2.** Manfaat *Centella asiatica* pada Kulit<sup>17-22,25-28</sup>

Kontraindikasi *C. asiatica* ditujukan kepada siapapun yang memiliki alergi terhadap *Apeaceae*. Penggunaan *C. asiatica* juga sebaiknya dihindari untuk perempuan hamil dikarenakan efek *emmenagogue*.<sup>29</sup>

Sediaan *C. asiatica* dalam berbagai formula telah banyak dikomersilkan, baik dalam bentuk gel, krim, sabun cair, tonik dan lainnya. Selain itu, *C. asiatica* juga tersedia sebagai suplemen dengan fungsi

menutrisi kulit dalam bentuk kapsul atau tablet.<sup>5,14</sup>

## SIMPULAN

*Moisturizer* bekerja efektif untuk mengatasi kulit kering dan menjaga kehalusan kulit. Selain itu, *moisturizer* juga memiliki beberapa manfaat selain melembabkan kulit, yaitu sebagai anti-inflamasi, antipruritik, dan penyembuhan luka. *C. asiatica* memiliki sifat bioavailabilitas yang sangat baik dan bervariasi, seperti kemampuannya sebagai antimikroba, antioksidan, aktivitas penyembuhan luka, dan anti-inflamasi. Sedangkan untuk tujuan kosmetik, *C. asiatica* digunakan sebagai senyawa aktif pada sediaan perawatan kulit karena bersifat hidrasi kulit, antioksidan, antiradang, antiselulit, *acne care* dan aktivitas antipenuaan. Suatu formulasi yang mengandung konsentrasi ekstrak *C. asiatica* menunjukkan khasiat dalam meningkatkan kelembapan kulit dengan meningkatkan keadaan hidrasi permukaan kulit dan menurunkan terjadinya TEWL. Berdasarkan hal ini dapat disimpulkan bahwa formulasi kosmetik yang mengandung ekstrak *C. asiatica* memiliki sifat melembabkan dan anti inflamasi sehingga tanaman ini dapat digunakan sebagai formulasi kosmetik perawatan kulit kering dan sensitif. Lebih banyak penelitian diperlukan untuk mengenal dan menetapkan senyawa kimia *C. asiatica* yang bertanggung jawab atas berbagai aktivitas terapeutik, khususnya sebagai *moisturizer* yang efektif, aman, mudah dan murah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Butarbutar MET, Chaerunisaa AY. Peran Pelembab dalam Mengatasi Kondisi Kulit Kering. *Maj Farmasetika*. 2020;6(1):56-69. doi:10.24198/mfarmasetika.v6i1.28740
2. Damasceno GA de B, Silva RMA da C, Fernandes JM, Ostrosky EA, Langassner SMZ,

- Ferrari M. Use of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill extracts from Brazilian Caatinga as an alternative of natural moisturizer in cosmetic formulations. *Brazilian J Pharm Sci.* 2016;52(3):459-470.  
doi:10.1590/s1984-82502016000300012
3. Sabila FC, Muhartono. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pegagan ( *Centella asiatica* ) terhadap Penyembuhan Luka The Effectivity of Giving Gotu Kola Leaf Extract ( *Centella asiatica* ) to Wound Healing. *Lit Rev.* 2020;7:23-29.
  4. Prakash V, Jaiswal N, Srivastava M. A review on medicinal properties of *Centella asiatica*. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(10):69-74. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10i10.20760
  5. Belwal T, Andola HC, Atanassova MS, et al. Gotu Kola (*Centella Asiatica*). Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-812491-8.00038-2
  6. Udompataikul M. New innovation of moisturizers containing non-steroidal anti-inflammatory agents for atopic dermatitis. <http://www.wjgnet.com/>. 2015;4(2):108-113. doi:10.5314/WJD.V4.I2.108
  7. K N, E M. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatol Ther.* 2012;25(3):229-233. doi:10.1111/J.1529-8019.2012.01504.X
  8. Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(2):138-144. doi:10.1111/jocd.12490
  9. Wan DC, Wong VW, Longaker MT, Yang GP, Wei F-C. Moisturizing Different Racial Skin Types. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(6):25. Accessed September 27, 2021. /pmc/articles/PMC4086530/
  10. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res.* 2017;15(3-4):75. doi:10.3121/CMR.2017.1363
  11. Yasurin P, Sriariyanun M, Phusantisampan T. Review: The Bioavailability Activity of *Centella asiatica*. *KMUTNB Int J Appl Sci Technol.* 2015;9(1):1-9. doi:10.14416/j.ijast.2015.11.001
  12. Sholikhah, L.L., 2014. Pengaruh Fe<sup>2+</sup> pada media MS dengan penambahan 2, 4-D yang dikombinasikan dengan air kelapa terhadap perkembangan dan kandungan metabolit sekunder asiatikosida dan madekasosida kalus pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) (Doctoral dis UINMMI. PENGARUH Fe 2+ PADA MEDIA MS.
  13. Azis HA, Taher M, Ahmed AS, et al. In vitro and In vivo wound healing studies of methanolic fraction of *Centella asiatica* extract. *South African J Bot.* 2017;108:163-174. doi:10.1016/j.sajb.2016.10.022
  14. Chandrika UG, Prasad Kumara PAAS. *Gotu Kola (Centella Asiatica): Nutritional Properties and Plausible Health Benefits.* Vol 76. 1st ed. Elsevier Inc.; 2015. doi:10.1016/bs.afnr.2015.08.001
  15. Monton C, Settharaksa S, Luprasong C, Songsak T. An optimization approach of dynamic maceration of *Centella asiatica* to obtain the highest content of four centelloids by response surface methodology. *Rev Bras Farmacogn.* 2019;29(2):254-261. doi:10.1016/j.bjp.2019.01.001
  16. Ratz-Lyko A, Arct J, Pytkowska K. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing *Centella asiatica* Extract. *Indian J Pharm Sci.* 2016;78(1):27. Accessed September 28, 2021. /pmc/articles/PMC4852572/
  17. Milani M, Sparavigna A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and *Centella asiatica* stem cells extract moisturizing fluid: An intra-subject, randomized, assessor-blinded study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:311-315. doi:10.2147/CCID.S144180
  18. Wijayadi LY, Darmawan H. Asiaticoside increases aquaporin-3 protein expression in the cytoplasm of normal human epidermal keratinocytes. *Universa Med.* 2017;36(1):25. doi:10.18051/univmed.2017.v36.25-33
  19. Yulianti L, Bramono K, Mardiyati E, et al. Ekspresi protein aquaporin3 pada fibroblas dan keratinosit kulit manusia yang diinduksi oleh nanopartikel kitosan. *Maj Ilm Resmi Perhimpunan Dr Spes Kulit dan Kelamin Indones.* 2015;42(1):7-17.
  20. Yulianti L, Yulianti L, Bramono K, Mardiyati E, Freisleben H-J. Effects of *Centella asiatica* Ethanolic Extract Encapsulated in Chitosan Nanoparticles on Proliferation Activity of Skin Fibroblasts and Keratinocytes, Type I and III Collagen Synthesis and Aquaporin 3 Expression In vitro. *J Pharm Biomed Sci.* 2016;6(5). Accessed September 28, 2021. <http://lawarencepress.com/ojs/index.php/JPBMS/article/view/232>
  21. Venesia NF, Fachrial E, Lister IN. Effectiveness Test of *Centella Asiatica* Extract on Improvement of Collagen and Hydration in Female White Rat (*Rattus Norwegicus* Wistar). *Technol Sci Am Sci Res J Eng.* 2020;65(1):98-107. <http://asrjetsjournal.org/>
  22. Saraf S, Chhabra SK, Kaur CD, Saraf S. Devel-

- opment of photochemoprotective herbs containing. *J Cosmet Sci.* 2012;63(April):119-131.
23. Nema NK, Maity N, Sarkar BK, Mukherjee PK. Matrix metalloproteinase, hyaluronidase and elastase inhibitory potential of standardized extract of *Centella asiatica*. *Pharm Biol.* 2013;51(9):1182-1187. doi:10.3109/13880209.2013.782505
  24. Bylka W, Znajdek-Awizeń P, Studzińska-Sroka E, Dańczak-Pazdrowska A, Brzezińska M. *Centella asiatica* in dermatology: An overview. *Phyther Res.* 2014;28(8):1117-1124. doi:10.1002/ptr.5110
  25. Hasanah 2016. Perbandingan efektivitas dan keamanan krim pelembap yang mengandung *Centella asiatica* ekstrak etanol dalam nanopartikel kitosan dengan *Centella asiatica* ekstrak etanol dan dengan krim pelembap dasar terhadap kulit kering pada populasi geriatri. Perbandingan efektivitas dan keamanan krim pelembap yang mengandung. Published online 2016.
  26. Shen X, Guo M, Yu H, Liu D, Lu Z, Lu Y. Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83(3):561-568. doi:10.1080/09168451.2018.1547627
  27. Muhammed Majeed, Vaidyanathan P, Mundkur LA, Majeed S, Sable P, Vuppala KK. Efficacy of *centella asiatica* extract in the management of cracked feet: in vitro and clinical evidence. *World J Pharm Pharm Sci.* 2016;5(12):983-992. doi:10.20959/wjpps201612-8213
  28. Bylka W, Znajdek-Awizeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2013;30(1):46-49. doi:10.5114/pdia.2013.33378
  29. Edwards SE, Rocha I, Williamson EM, Heinrich M. Edwards SE, da Costa Rocha I, Williamson EM, Heinrich M. *Phytopharmacy: An evidence-based guide to herbal medicinal products.* John Wiley & Sons; 2015 Apr 27.

### Terapi Asam Tranexamat dalam Bidang Dermatologi *Tranexamic Acid in Dermatology: A Review*

Lucky Pratama<sup>1</sup>, Sinta Murlistyarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 30 Mei 2022; publikasi 17 Juni 2022

#### INFORMASI ARTIKEL

##### Penulis Koresponding:

Lucky Pratama

Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: [lucky.prtm@gmail.com](mailto:lucky.prtm@gmail.com)

#### ABSTRAK

Asam Traneksamat merupakan antifibrinolitik sintetik analog lisin yang pertama kali dipatenkan pada tahun 1957. Pada awalnya asam traneksamat diindikasikan untuk digunakan dalam kondisi perdarahan abnormal atau kecenderungan perdarahan akibat hiperfibrinolisis lokal maupun sistemik. Namun saat ini penggunaannya meluas ke bidang dermatologi khususnya untuk digunakan pada urtikaria kronik dan angioedema, serta melasma. asam traneksamat bekerja dengan secara reversible memblok binding site plasmin yang menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin sehingga dapat menstabilkan pembekuan darah. Asam traneksamat juga dapat mengurangi pelepasan vasoactive peptides yang dimediasi oleh plasmin seperti bradikinin dan histamin sehingga dapat membantu mengendalikan gejala urtikaria dan angioedema. Asam traneksamat memiliki peran penting pada melasma dengan cara mengurangi aktivasi plasmin pada kulit yang terpapar UV sehingga menghambat pelepasan asam arakidonat dan prostaglandin E2 yang pada akhirnya akan menghambat proses melanogenesis. Asam traneksamat telah digunakan secara oral dan topical sebagai terapi pada penyakit kulit dengan efek samping yang minimal. Namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui cara kerja, dosis, serta cara pemberian yang optimal untuk mengatasi keainan pada kulit.

**Kata Kunci:** Asam Traneksamat, urtikaria kronik, Melasma

#### ABSTRACT

*Tranexamic Acid, a synthetic lysine-analogue antifibrinolytic, was first patented in 1957. In the beginning, it is indicated for use in certain conditions with abnormal bleeding or bleeding tendencies in which local or systemic hyperfibrinolysis is considered to be involved. Recently its use has been increasing in the field of dermatology especially for use in chronic urticaria and angioedema, as well as melasma. Tranexamic acid is an inhibitor of plasmin, and it is a synthetic derivative of the amino acid lysine that reversibly blocks binding sites on the plasminogen molecule, inhibiting the plasminogen activator from converting plasminogen to plasmin thereby preventing degradation of the fibrin clot. Tranexamic acid can also reduce the release of plasmin-mediated vasoactive peptides such as bradykinin and histamine so that it can help control the symptoms of urticaria and angioedema. Tranexamic acid has an important role in melasma by reducing plasmin activation in UV-exposed skin, thereby inhibiting the release of arachidonic acid and prostaglandin E2, which in turn will inhibit the melanogenesis process. Tranexamic acid has been tried topically, orally, and intradermally in the treatment of dermatological disorder with minimal adverse effects. However, more randomized trials are needed to fully elucidate the exact mechanism of action, ideal route, frequency, and duration of administration of the drug, along with its potential to treat dermatological disorders.*

**Keywords:** Tranexamic Acid, Chronic urticaria, Melasma



## PENDAHULUAN

Asam traneksamat merupakan agen anti fibrinolitik yang bekerja dengan cara berikatan dengan Lysine-binding site pada molekul plasminogen yang menghambat pemecahan fibrin polimer oleh plasmin, sehingga hemostasis dapat terjadi dengan lebih efektif.<sup>(1)</sup> asam traneksamat bukanlah molekul baru. Asam tranexamat sudah digunakan sejak tahun 1970-an untuk mengatasi perdarahan perdarahan intra dan pasca operasi, menoragia, serta untuk mencegah perdarahan pada pasien hemofilia yang menjalani pencabutan gigi.<sup>(2)</sup> asam tranexamat digunakan secara luas diberbagai cabang kedokteran terutama bedah dan obstetric dan ginekologi pada berbagai macam prosedur yang memerlukan kontrol perdarahan.<sup>(3)</sup>

Penggunaan asam tranexamat pada bidang dermatologi dimulai pada era 70-an. Awalnya Asam traneksamat digunakan sebelum tindakan bedah sebagai tindakan preventif untuk mencegah munculnya angi-oedema pada pasien.<sup>(4)</sup> Kemudian diketahui bahwa asam traneksamat juga dapat membantu mengurangi frekuensi dan derajat keparahan pada urtikaria kronik.<sup>(5)</sup> Kegunaan lain dari asam tranexamat ditemukan secara tidak sengaja pada tahun 1979 ketika melasma pada seorang pasien membaik setelah pasien diberikan asam traneksamat yang sebenarnya diberikan untuk mengendalikan gejala urtikaria kronis.<sup>(6)</sup> Setelah penemuan tersebut asam tranexamat dalam berbagai bentuk sediaan semakin diminati untuk diteliti efikasi dan profil keamanannya untuk digunakan dalam terapi pada bidang dermatologi.<sup>(7)</sup>

## FARMAKOLOGI ASAM TRANEXAMAT

Asam traneksamat (TXA, trans-4-aminomethylcyclohexane-1-carboxylic acid, C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), merupakan derivat asam aminokaproat yaitu antifibrinolitik sintetik analog lysine yang pertama kali dipatenkan pada tahun 1957.<sup>(8)</sup> Asam traneksamat

memiliki berat molekul 157,2 gr/mol, bersifat larut dalam air dan asam asetat glasial tidak larut dalam aseton, methanol, etanol, dietil ether dan benzena.<sup>(9)</sup> Asam traneksamat memiliki mekanisme kerja yang sama dengan asam aminokaproat tetapi memiliki potensi sampai 10 kali lebih kuat.<sup>(3)</sup>

Asam traneksamat diabsorpsi secara cepat setelah pemberian per oral dan intravena. Konsentrasi maksimum pada plasma tercapai dalam 2-3 jam. Absorpsi asam traneksamat tidak terpengaruh oleh makanan oleh karena itu dapat diberikan tanpa mempertimbangkan waktu makan. Bioavailabilitas pada pemberian per oral sekitar 33%. Hanya 3% asam traneksamat yang berikatan dengan protein plasma, hampir seluruhnya berikatan dengan plasminogen. *Half-life* asam traneksamat diperkirakan sekitar 80 jam. Asam traneksamat diekskresi melalui filtrasi glomerular pada ginjal. Gangguan fungsi ginjal akan memperpanjang *half-life* asam tranexamat, oleh karena itu diperlukan penyesuaian dosis.<sup>(10)</sup> Asam traneksamat terdistribusi luas baik pada kompartemen intraseluler dan ekstraseluler. Asam traneksamat terdistribusi paling banyak ke Hepar ginjal, dan paru. Asam traneksamat juga dapat menembus sawar plasenta sampai fetus, serta terdeteksi dalam jumlah yang sangat sedikit pada ASI sekitar 1/100 konsentrasi plasma.<sup>(11)</sup> Konsentrasi asam traneksamat 10 – 15 µg/ml pada serum diperlukan untuk mendapatkan efek terapetiknya.<sup>(12)</sup>

Asam traneksamat secara kompetitif menghambat *lysine binding site* pada plasminogen, sehingga menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin serta menghambat ikatan plasmin dengan fibrin yang akan menstabilkan pembekuan darah. Selain itu asam traneksamat juga dapat mengurangi pelepasan vasoactive peptides yang dimediasi oleh plasmin seperti bradykinin dan histamin.<sup>(13)</sup> Asam traneksamat juga dapat menghambat ikatan  $\alpha$ -2-Antiplasmin yang dapat menginaktivasi

plasmin. Pada konsentrasi yang tinggi asam traneksamat dapat secara langsung menghambat plasmin sehingga dapat mengurangi aktifitas proinflamasi dari plasmin pada system komplemen. Plasminogen dan plasmin memiliki peran penting dalam proses inflamasi, angiogenesis, kemotaksis, remodelling jaringan dan penyembuhan luka. Asam traneksamat diperkirakan dapat mempengaruhi proses tersebut.<sup>(14)</sup>

Indikasi penggunaan asam traneksamat yang disetujui berbeda-beda pada tiap negara. Jepang menggunakan asam traneksamat secara luas untuk berbagai macam kondisi klinis. Asam traneksamat di Jepang disetujui untuk digunakan pada perdarahan akibat keterlibatan hiperfibrinolisis sistemik seperti leukemia, anemia aplastik, purpura, perdarahan abnormal intra dan post operasi. Perdarahan karena hiperfibrinolisis lokal seperti pada epistaksis, perdarahan pervaginam perdarahan pada paru dan ginjal. Pada bidang dermatology asam traneksamat juga digunakan untuk mengobati keluhan eritema, gatal dan edema pada urtikaria dan melasma.<sup>(9)</sup>

Asam traneksamat memiliki beberapa efek samping yang sering dilaporkan antara lain mual, diare, muntah, dan hipotensi ortostatik. Efek samping yang jarang muncul antara lain gangguan buta warna, syok anafilaksis, reaksi kulit, dan nekrosis cortex renal akut. Belum pernah dilaporkan efek berbahaya terhadap janin. Asam traneksamat tidak mengganggu parameter koagulasi, dan risiko trombo emboli sangat rendah. Risiko dapat meningkat pada pasien usia tua, pasien dengan obat protrombotik (misal; pil kontrasepsi oral). Secara teori risiko dapat meningkat pada pemberian dengan dosis tinggi dan durasi yang lebih lama, namun kondisi tersebut tidak pernah dilaporkan.<sup>(15)</sup>

## ASAM TRANEKSAMAT PADA URTIKARIA KRONIK DAN ANGIOEDEMA

Urtikaria kronik didefinisikan sebagai munculnya urtikaria dan angioedema yang timbul lebih dari 6 minggu.<sup>(16)</sup> Urtikaria kronik dibagi menjadi *Chronic Spontaneous Urticaria* (CSU, juga disebut dengan urtikaria idiopatik kronis) yaitu urtikaria yang muncul tanpa factor pencetus yang jelas, dan *Chronic Inducible Urticaria* (CIndU) yang didefinisikan sebagai urtikaria yang muncul berulang karena diinduksi oleh factor – factor pencetus yang sudah jelas. Prevalensi urtikaria kronik sekitar 0,5 – 1% pada populasi umum. Perjalanan penyakit dan durasi urtikaria kronik sangat tidak bisa diprediksi, pada beberapa pasien dapat berlangsung selama beberapa tahun.<sup>(17)</sup> Urtika dan angioedema disebabkan oleh degranulasi sel mast disertai pelepasan mediator seperti histamin, prostaglandin, bradikinin, leukotrien, *platelet-activating factor*, *neutrophilic chemotactic factors* dan sitokin.<sup>(18)</sup> Mediator tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vascular, yang pada akhirnya menyebabkan edema pada dermis (urtika) dan pembengkakan difus jaringan subkutan (angioedema).<sup>(19)</sup>

Eksaserbasi parah urtikaria dikaitkan dengan aktivasi yang kuat dari kaskade koagulasi yang mengarah pada pembentukan fibrin dan fibrinolysis yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar D-dimer plasma. Pada eksaserbasi parah urtikaria jalur koagulasi ekstrinsik diaktifkan dan trombin dihasilkan dari protrombin oleh faktor X yang diaktifkan, dengan adanya faktor V yang diaktifkan dan ion kalsium. Studi in vitro telah mengkonfirmasi bahwa plasma pasien urtikaria memiliki tingkat fragmen protrombin yang secara signifikan lebih tinggi. Fragmen prothrombin dilepaskan ke dalam sirkulasi selama aktivasi protrombin menjadi trombin oleh faktor X. Trombin adalah protease serin yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah,

mengaktifkan dan mendegranulasi sel mast, dan menginduksi generasi anafilatoksin C5a.

Meskipun mekanisme pasti dari kaskade koagulasi pada urtikaria kronik belum jelas, namun beberapa laporan kasus menunjukkan potensi terapi antifibrinolitik seperti asam traneksamat pada pasien urtikaria kronik refrakter. Pada tahun 1977 sheffer et al memberikan asam traneksamat 1 gram per oral empat kali/hari sebelum operasi, hasilnya asam traneksamat efektif mencegah episode angioedema. Penelitian di Prancis yang dilakukan oleh Beauchene et al pada 33 pasien dengan angioedema sekunder akibat *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) menunjukkan bahwa 81% pasien menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan, tetapi 19% sisanya membutuhkan tambahan *bradykinin inhibitor*.<sup>(2)</sup>

Namun sebuah studi prospektif yang bertujuan untuk meneliti efek profilaksis asam traneksamat yang dilakukan oleh Zanichelli et al menunjukkan tidak ada perbedaan efek profilaksis jangka panjang pada pasien dengan dan tanpa asam traneksamat.<sup>(20)</sup> Walaupun pada beberapa penelitian asam traneksamat dinilai cukup efektif mengurangi kekambuhan urtikaria kronik, asam traneksamat bukan merupakan obat utama urtikaria kronik, C1 inhibitor masih merupakan terapi pilihan utama di Eropa dan Amerika Serikat. Guideline yang dikeluarkan oleh *Japanese Dermatological Association* (JDA) asam traneksamat direkomendasikan sebagai terapi tambahan (step 2) pada urtikaria kronis dan angioedema.<sup>(21)</sup>

## ASAM TRANEKSAMAT PADA MELASMA

Melasma adalah hipermelanosis kronis didapat yang terlokalisir pada kulit ditandai dengan makula coklat muda sampai gelap dan bercak simetris yang melibatkan area yang terpapar sinar matahari pada wajah, leher dan leher kadang-kadang lengan bawah. Penyakit ini biasa ditemukan

pada wanita usia reproduktif, jarang pada wanita pasca menopause dan laki-laki (10% kasus). Faktor penyebab yang terlibat dalam patogenesis melasma antara lain kerentanan genetik, sinar ultraviolet (UV), kehamilan, hormon seks, pil kontrasepsi, penyakit tiroid, kosmetik, obat fototoksik (misalnya, obat antiepileptik).<sup>(22)</sup>

Paparan sinar UV memainkan peran kunci dalam patogenesis melasma. Radiasi ultraviolet (UV) menginduksi sintesis plasminogen activator (PA) dan meningkatkan aktivitas plasmin pada keratinosit, yang merangsang pelepasan asam arakidonat (AA) melalui fosfolipase A2. Asam arakidonat bebas menstimulasi melanogenesis melalui metabolitnya, prostaglandin E2 (PGE2).<sup>(23)</sup> Selain itu, pelepasan AA ditingkatkan oleh plasmin di sel endotel. Peningkatan plasmin itu sendiri meningkatkan  $\alpha$ -*Melanocyte-Stimulating Hormone* ( $\alpha$ MSH), yang mengaktifkan sintesis melanin dalam melanosit. Plasmin juga berperan dalam pelepasan faktor pertumbuhan basic fibroblast growth factor (bFGF), yang juga merupakan faktor pertumbuhan melanosit yang kuat. Semua ini proses mengakibatkan lebih banyak produksi melanin di kulit.<sup>(24)</sup>

Selain pada melanosit, Plasmin juga memiliki peran penting dalam angiogenesis. Plasmin mengubah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang terikat matriks ekstraseluler menjadi bentuk yang dapat didifusikan secara bebas. Asam Traneksamat menekan angiogenesis, dan juga menghambat neovaskularisasi yang diinduksi oleh *basic fibroblast growth factor* (bFGF). *Single Chain urokinase PA* (Sc-uPA) pada keratinosit secara dose dependent menginduksi peningkatan aktifitas melanosit, dan tyrosinase. Plasmin dapat secara signifikan meningkatkan jumlah Sc-uPA. Sc-uPA selanjutnya dapat menginduksi pertumbuhan diferensiasi, dan migrasi keratinosit. studi in-vitro menunjukkan bahwa Sc-uPA yang dihasilkan oleh

keratinosit dapat meningkatkan aktivitas melanosit.<sup>(22)</sup>

Asam traneksamat mencegah pigmentasi yang diinduksi UV dengan mengganggu struktur plasminogen dan mencegah pengikatan plasminogen ke lysine binding site keratinosit. konsekuensi dari peristiwa tersebut adalah berkurangnya asam arakidonat (AA) bebas yang mengakibatkan penurunan kemampuan untuk menghasilkan prostaglandin dan dengan demikian menurunkan aktivitas tirosinase melanosit dan melanogenesis. Asam traneksamat tidak berpengaruh pada kulit sehat yang tidak terpapar sinar matahari. Efek asam traneksamat pada angiogenesis melalui plasmin juga bisa memainkan peran penting dalam melasma. Penghambatan jalur Sc-uPA oleh asam traneksamat diperkirakan merupakan mekanisme lain asam traneksamat dalam mengurangi hiperpigmentasi.<sup>(25)</sup>

Efek positif asam traneksamat pada melasma pertama kali dilaporkan dalam sebuah penelitian di Jepang oleh Nijo pada tahun 1979.<sup>(6)</sup> Efektifitas asam traneksamat telah juga dibuktikan dalam beberapa studi eksperimental dan in-vivo. Maeda dan Tomitab menemukan bahwa asam traneksamat menghambat sintesis melanin pada melanosit dengan mengganggu interaksi melanosit dan keratinosit melalui penghambatan sistem plasminogen/plasmin, sementara Zhang et al menunjukkan bahwa asam traneksamat dapat menghambat melanogenesis dengan mengganggu reaksi katalitik tirosinase. Selain itu, ditemukan bahwa struktur asam traneksamat serupa dengan tirosin sehingga secara kompetitif dapat menghambat aktivitas tirosinase.<sup>(26,27)</sup>

Asam traneksamat tersedia dalam sediaan tablet, topikal, injeksi intradermal (4 mg/ml) dan kombinasi dengan micro needling. Formulasi topikal yang telah digunakan antara lain 2% emulsi, 3% krim, 5% solusio.<sup>(28)</sup> Penggunaan asam traneksamat per oral telah diteliti pada dua

penelitian randomized controlled trial (RCT) yang dianggap memiliki evidence terbaik terkait penggunaan asam traneksamat pada melasma. Penelitian yang dilakukan oleh Del Rosario et al. dengan asam traneksamat 250 mg 2 kali/hari tanpa terapi lain menunjukkan adanya perbaikan klinis pada 49% subjek penelitian dibandingkan dengan 18% pada kelompok placebo.<sup>(26)</sup> pada penelitian lain Tan et al. membandingkan asam traneksamat 250 mg 2 kali/hari ditambah dengan terapi topikal dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan hanya terapi topikal saja. Penelitian tersebut menunjukkan terapi kombinasi memberikan hasil yang cepat dibandingkan terapi topikal saja.<sup>(28)</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Zhu et al yang membandingkan dosis terapi berbeda pada melasma yaitu 500 mg, 750 mg, 1000 mg dan 1500 mg/hari dengan durasi terapi bervariasi mulai dari 6 minggu hingga maksimum 6 bulan. Penelitian tersebut menunjukkan keempat dosis tersebut efektif mengurangi melasma namun tidak terdapat perbedaan signifikan diantara keempat dosis tersebut dinilai dari skor *melasma area and severity index* (MASI) dan melanin index. pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa meningkatkan durasi pengobatan lebih efektif daripada meningkatkan dosis asam traneksamat. Perbaikan klinis melasma pada subjek penelitian tersebut sebagian besar tampak dalam 4 minggu.<sup>(29)</sup>

Wu et al. menggunakan Asam Traneksamat 250 mg dua kali sehari selama 6 bulan di 74 wanita di Cina berusia 21-52 tahun dengan kelainan hiperpigmentasi pada wajah (Melasma, freckles, lentigo senilis). Pasien dengan melasma merespon dengan baik terapi, tetapi lesi lain seperti freckles dan lentigo senilis tidak mengalami perbaikan. Hal ini menunjukkan mekanisme patogenesis yang berbeda. Pada penelitian tersebut perbaikan gejala klinis mulai terjadi pada sebagian besar pasien pada akhir minggu ke-4 sementara pada

beberapa pasien perbaikan baru muncul pada akhir minggu ke-8. Perbaikan klinis secara tampak signifikan pada 94,6% pasien.<sup>(30)</sup>

Penggunaan asam traneksamat topikal lebih baik efikasinya pada melasma tipe epidermal dibandingkan dengan tipe dermal dan tipe campuran. Asam traneksamat topikal menunjukkan hasil yang cepat dan lebih bertahan lama serta memiliki efek samping yang sangat minimal bila dibandingkan dengan hydroquinone dan dexamethasone. Penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. menggunakan asam traneksamat 2% 2 kali sehari menunjukkan perbaikan pada 22 dari 23 subjek penelitian. Perbaikan gejala klinis mulai tampak pada minggu ke-4. Pada hasil pemeriksaan histologi menunjukkan penurunan signifikan kadar melanin pada epidermis, selain itu didapatkan penurunan ekspresi VEGF serta downregulation dari endothelin 1.<sup>(7)</sup>

Penelitian *split-face double blind* dengan yang membandingkan solusio asam traneksamat 3% dengan solusio hydroquinone 3% + dexamethasone 0,01% yang dilakukan oleh Eibrahimi et al. menunjukkan perbaikan gejala klinis pada kedua kelompok tersebut berdasarkan penilaian MASI Score namun tidak terdapat perbedaan signifikan diantara kedua kelompok tersebut. Ditemukan juga bahwa kelompok pasien yang menggunakan hydroquinone lebih sering muncul efek samping dibandingkan yang menggunakan asam traneksamat.<sup>(31)</sup>

## SIMPULAN

Asam tranexamat pada urtikaria dan angioedema digunakan terutama pada kasus yang disertai abnormalitas parameter koagulasi. Walaupun pada beberapa penelitian asam tranexamat menunjukkan hasil positif namun hasilnya tidak konsisten pada penelitian lainnya, sementara itu pemberian asam tranexamat sebagai terapi adjuvant memberikan hasil yang memuaskan. Sesuai

dengan hasil penelitian tersebut asam tranexamat direkomendasikan sebagai terapi adjuvant pada urtikaria kronik.

Asam tranexamat menunjukkan hasil yang menjanjikan pada melasma. Penggunaannya pada berbagai macam bentuk sediaan, dosis, dan durasi menunjukkan hasil yang signifikan serta profil keamanan yang baik. Namun masih belum ada konsensus terkait dosis dan cara pemberian serta durasi yang optimal untuk melasma. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sample lebih besar dan waktu follow up yang lebih panjang untuk lebih memahami cara kerja, dosis, frekuensi dan durasi pemberian asam tranexamat yang optimal pada melasma.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr;20:100.
2. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jun;45(4):445-9.
3. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-50.
4. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug 1;37:557-70.
5. Hon KL, Li JTS, Leung AKC, Lee VWY. Current and emerging pharmacotherapy for chronic spontaneous Urticaria: a focus on non-biological therapeutics. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4):497-509.
6. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg [et al]*. 2018 Jun;44(6):814-25.
7. Kim SJ, Park J-Y, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Jul;41(5):480-5.
8. Ker K, Roberts I. Tranexamic acid for surgical bleeding. Vol. 349, *BMJ (Clinical research ed.)*. England; 2014. p. g4934.
9. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012 Mar;72(5):585-617.
10. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction: A New Dosing Regimen. *Anesth Analg*. 2018

- Dec;127(6):1323-32.
11. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2014 Oct;9(8):407-10.
  12. Roland MD, Couturier, Grassin-Delyle S. Tranexamic Acid. *Anesth Analg.* 2014;119(2):498-9.
  13. Johnson DJ, Johnson CC, Goobie SM, Nami N, Wetzler JA, Sponseller PD, et al. High-dose Versus Low-dose Tranexamic Acid to Reduce Transfusion Requirements in Pediatric Scoliosis Surgery. *J Pediatr Orthop.* 2017 Dec;37(8):e552-7.
  14. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1574-84.
  15. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013 Jul;6(3):139-43.
  16. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-414.
  17. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J [Internet].* 2012 Nov;5(11):125-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282382>
  18. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:674709.
  19. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018 Mar;282(1):232-47.
  20. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy.* 2011 Feb;66(2):192-6.
  21. Hide M. [JAPANESE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URTICARIA 2018]. *Arerugi.* 2018;67(10):1394-8.
  22. Poojary S, Minni K. Tranexamic Acid in Melasma: A Review. *J Pigment Disord.* 2015;2(12):2-5.
  23. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Mar;12(1):57-66.
  24. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park K-C. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27(8):1035-9.
  25. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med.* 2016;128(3):299-306.
  26. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata LJ, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2):363-9.
  27. Kwon S-H, Hwang Y-J, Lee S-K, Park K-C. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016 May;17(6).
  28. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol.* 2017 Aug;58(3):e105-8.
  29. Zhu C-Y, Li Y, Sun Q-N, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol.* 2019 Feb;29(1):55-8.
  30. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Aug;36(4):964-70.
  31. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2014 Aug;19(8):753-7.

## Implan Koklea Cochlear Implant

Aditya Leonard Tandio<sup>1</sup>, Dyah Indrasworo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

Diterima 19 Januari 2022; direvisi 14 Januari 2022; publikasi 17 Juni 2022

### INFORMASI ARTIKEL

#### Penulis Koresponding:

Aditya Leonard Tandio  
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung  
Tenggorok, Bedah Kepala dan  
Leher Fakultas Kedokteran Uni-  
versitas Brawijaya, Rumah Sakit  
dr. Saiful Anwar, Jl. Jaksa Agung  
Suprpto No. 2, Malang 65112,  
Jawa Timur – Indonesia

#### Email:

[aditya.tandio@gmail.com](mailto:aditya.tandio@gmail.com); [adityaleonard@student.ub.ac.id](mailto:adityaleonard@student.ub.ac.id)

### ABSTRAK

Prevalensi gangguan pendengaran sensorineural diperkirakan sekitar 0,07% sampai dengan 5,2% dan meningkat seiring dengan penambahan umur. Salah satu modalitas yang dapat diberikan untuk membantu pendengaran adalah implan koklea. Implan koklea berfungsi untuk menghasilkan impuls listrik yang diperlukan untuk memberikan persepsi suara. Suara dari luar ditangkap oleh prosesor untuk dihantarkan ke implan koklea dan diubah menjadi impuls listrik yang akan menstimulasi nervus koklearis. Secara umum implan koklea digunakan untuk pasien dengan gangguan pendengaran sensorineural derajat sangat berat bilateral yang tidak terbantu dengan penggunaan alat bantu dengar lainnya. Implantasi Koklea merupakan prosedur yang relatif aman dengan komplikasi minor yang cukup jarang terjadi. Beberapa komplikasi minor yang sering terjadi adalah gangguan vestibuler dan sisanya paling sering disebabkan karena faktor iatrogenik. Perawatan paska implantasi koklea berperan dalam meningkatkan keberhasilan implan koklea. Hasil implantasi sangat tergantung dari individu, keluarga dan tim multidisiplin untuk mencapai peningkatan fungsi pendengaran dan kualitas hidup. Implan koklea menjadi pilihan alat bantu dengar pada gangguan pendengaran sensorineural. Keberhasilan implan koklea lebih dari sekedar minimnya komplikasi operasi, tetapi memerlukan peran serta tim multidisiplin dan individu serta keluarga penderita.

*Kata Kunci:* Implan koklea; implantasi koklea; tuli sensorineural.

### ABSTRACT

The prevalence of sensorineural hearing loss was around 0.07% to 5.2% and increased with age. Cochlear implant was one of the modality to improve hearing function. Cochlear implant produce the electrical impulse needed for hearing. External sound was captured by the processor to be delivered to internal implant. In general, the implant was indicated for severe bilateral sensorineural hearing loss which cannot be improved with other hearing aids. The implantation procedure was relatively safe with minor and infrequent complication of vestibular disorder. The other complication was mostly iatrogenic. Despite the rare complication, the improvement of hearing and quality of life after the implantation depend on the patients, relatives and multidisciplinary team. Cochlear implant was recommended for sensorineural hearing loss. Apart from the successful implantation, the hearing improvement tremendously depend on the patient, patients' relatives and multidisciplinary team.

*Keywords:* Cochlear Implant; cochlear implantation; Sensorineural hearing loss



## PENDAHULUAN

Gangguan pendengaran merupakan penyebab utama disabilitas di dunia yang terjadi pada sekitar 6% dari total populasi atau sebesar 466 juta orang. Prevalensi gangguan pendengaran sensorineural diperkirakan sekitar 0,07% sampai dengan 5,2% dan meningkat seiring dengan pertambahan umur. Keadaan ini menyebabkan hambatan pada komunikasi dan kehidupan sehari-hari penderita sehingga meningkatkan kebutuhan pelayanan kesehatan untuk mengatasi hal tersebut. Salah satu modalitas yang dapat diberikan untuk membantu pendengaran adalah implan koklea.<sup>(1)</sup> Bahkan prosedur implantasi koklea sudah dilaksanakan di kota Malang dengan total prosedur yang telah dilakukan pada 15 pasien sejak tahun 2015.

Implan koklea merupakan salah satu penemuan prostetik yang dianggap paling berhasil dalam menggantikan fungsi organ sensoris untuk rehabilitasi fungsi pendengaran. Implan ini bermanfaat untuk membantu penderita dengan gangguan pendengaran sensorineural derajat berat, sangat berat dan gangguan sensorineural bilateral yang tidak dapat terbantu dengan alat bantu dengar lainnya. Pada prinsipnya implan koklea berperan untuk mengubah suara menjadi energi listrik yang disalurkan melalui serabut saraf aferen nervus koklearis untuk memberikan sensasi auditori.<sup>(1-3)</sup> Namun, keberhasilan implan koklea masih bervariasi. Kandidasi implan koklea menjadi salah satu faktor penentu keberhasilan implan koklea. Beberapa faktor lain seperti pemeliharaan dan rehabilitasi paska operasi juga turut berperan dalam menentukan keberhasilan implan koklea. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini dibuat untuk memahami bagaimana implan koklea dapat berperan dalam memperbaiki gangguan pendengaran serta memberikan gambaran efektivitas serta tantangan dalam mengatasi gangguan pendengaran dengan menggunakan implan koklea.

## TINJAUAN PUSTAKA

Koklea merupakan struktur tulang spiral dengan panjang sekitar 35 mm yang terbagi atas skala vestibuli, media dan timpani. Skala vestibuli dan skala media dipisahkan oleh membran vestibuli atau membran Reissner. Sedangkan skala media dan skala timpani dipisahkan oleh membrana basilaris. Skala vestibuli dan timpani mengandung perilimfa dengan konsentrasi menyerupai cairan ekstraselular yang mengandung 4 mEq/L Kalium dan 139 mEq/L Natrium. Sebaliknya skala media mengandung endolimfa yang menyerupai cairan intraselular dengan kandungan Kalium dan Natrium sebesar 144 mEq/L dan 13 mEq/L.<sup>(3,4)</sup>

Pada membrana basilaris terdapat organ Corti yang tersusun atas sel rambut luar dan dalam (outer dan inner hair cells), sel penunjang, membran tektorial dan kompleks retikular lamina planum kutikular. Saat gelombang suara dihantarkan melalui stapes, akan menggetarkan oval window. Getaran ini akan disalurkan ke perilimfa dan menggetarkan membrana basilaris. Gelombang dengan frekuensi tinggi dihantarkan dengan panjang gelombang yang lebih pendek dibandingkan dengan frekuensi yang lebih rendah. Getaran yang dihantarkan akan menggerakkan sel rambut yang menyebabkan eksitasi sel-sel rambut. Sel-sel rambut akan menstimulasi serabut saraf di ganglion spiral Corti yang terletak di modiolus atau di tengah koklea. Sebanyak 90% serabut saraf auditorik dieksitasi oleh sel rambut dalam. Akan tetapi, kerusakan pada sel rambut luar ternyata menyebabkan gangguan pendengaran walaupun sel rambut dalam tetap berfungsi. Hal ini diduga karena sel rambut luar berperan dalam menjaga sensitivitas sel rambut dalam terhadap tinggi rendah nada.<sup>(4)</sup>

### Implan Koklea

Implan Koklea terdiri dari prosesor, receiver, dan elektroda. Prosesor memiliki satu

atau dua mikrofon di bagian retroaurikula, korpus atau tipe tombol. Prosesor berfungsi untuk mengkodekan sinyal dan mengirimkannya ke receiver stimulator yang ditanam di bawah kulit area retroaurikular. Dari receiver sinyal yang diterima kemudian diteruskan ke electrode yang terletak didalam koklea. Sinyal ini akan memberikan stimulasi kepada nervus koklearis. Struktur nervus koklearis terdiri atas 35.000 neuron tipe bipolar dengan bagian dendritik yang berada pada basal dari sel rambut telinga dalam, bagian soma yang menyusun sebagian akson dan ganglion spiral sepanjang modiolus koklea, kanalis auditorius internus dan angulus serebellopontine.<sup>(2,3,5)</sup>

Implan koklea dapat diklasifikasikan berdasarkan 3 kriteria, yaitu: (1) tipe elektroda intrakoklear (lurus atau perimodiolar); (2) jumlah jalur stimulasi (single atau multichannel) dan (3) cara koding sinyal suara. Bentuk tipe elektroda lurus atau berkurva (perimodiolar) tidak mempengaruhi efektivitas implan koklea. Bahkan kedua tipe tersebut memiliki tingkat komplikasi yang cukup rendah. Hal ini terbukti dari hasil tinjauan sistematis yang menunjukkan bahwa kedua tipe elektroda tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam diskriminasi suara. Sehingga pemilihan tipe elektroda disarankan untuk disesuaikan dengan kondisi individu masing-masing.<sup>(1,2)</sup>

Saat ini, implan yang beredar dan telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) terdiri atas *Advanced Bionics*, *Cochlear* dan *MedEl*. Perbedaan dari masing-masing alat implan dari susunan elektroda, bahan yang dipakai serta strategi koding yang unik yang dimiliki oleh masing-masing alat. Strategi koding diperlukan untuk menghasilkan stimulasi yang diperlukan hingga impuls suara bisa ditangkap oleh sel saraf. Teknologi saat ini menggunakan stimulasi susunan elektroda secara bersamaan untuk menghasilkan stimulasi spesifik dan selektif. *Advanced Bionics*,

*Cochlear* dan *MedEl* menggunakan strategi koding *Continuous interleaved sampling* (*Cis Hi fidelity*), *Advanced Combination Encoder* (*ACE*) dan *CIS FSP*. Perbedaan dari strategi koding ini terletak pada tingkat stimulasi, jumlah saluran, hubungan antara jumlah filter dan elektroda yang teraktivasi. Meskipun terdapat perbedaan strategi koding dapat meningkatkan kemampuan alat dalam memperbaiki fungsi pendengaran, tetapi rata-rata fungsi bicara pasien di populasi tidak menunjukkan adanya perbedaan di antara ketiga strategi koding yang digunakan.<sup>(3)</sup>

Secara umum implan koklea digunakan untuk pasien dengan gangguan pendengaran sensorineural derajat sangat berat bilateral yang tidak terbantu dengan penggunaan alat bantu dengar lainnya. Seiring dengan perkembangan teknologi dan penelitian terbaru, indikasi implan koklea mengalami perubahan. Indikasi implan koklea menjadi terbagi berdasarkan usia pasien, karakteristik gangguan dengar dan etiologi.<sup>(2)</sup>

Indikasi implan koklea berdasarkan umur mempertimbangkan kemampuan bahasa pasien sebelum dilakukan implan koklea. Gangguan dengar pada anak-anak yang belum menguasai bahasa (*pre-verbal*), sedang (*peri-verbal*) dan sudah bisa berbahasa (*paska-verbal*) dapat dilakukan implan koklea. Pada kedua populasi, baik anak-anak maupun dewasa dengan kondisi meninges, menjadi indikasi emergensi untuk pemasangan implan koklea. Hal ini disebabkan karena kondisi meninges merupakan faktor risiko osifikasi labirintitis.

Indikasi lainnya untuk implan koklea adalah karakteristik gangguan pendengaran yang diderita. Karakteristik gangguan pendengaran dan karakteristik pasien menentukan implan koklea yang akan dipasangi. Pada keadaan tuli sensorineural sangat berat di kedua telinga, pemasangan implan koklea direkomendasikan pada kedua sisi. Hasil tinjauan sistematis

ik menunjukkan bahwa Implan koklea terbukti meningkatkan kemampuan diskriminasi percakapan yang konsisten dalam waktu lama.<sup>(1,2)</sup> Keuntungan lainnya dari pemasangan implan koklea bilateral adalah memberikan kemampuan untuk melokalisasi sumber suara. Ditambah lagi pada anak-anak dengan perkembangan bahasa pre-verbal memberikan manfaat tambahan untuk perbaikan perkembangan bahasa anak bila dilakukan pada usia kurang dari 4 tahun. Pemasangan implan pertama disarankan sebelum usia 2 tahun. Sedangkan interval antara pemasangan implan pertama dan kedua tidak boleh lebih dari 5 tahun pada pasien tanpa gangguan kognitif lainnya untuk memberikan hasil optimal.<sup>(2,6,7)</sup>

Implantasi koklea disarankan dipasang di sisi kanan daripada sisi kiri pada gangguan pendengaran sensorineural bilateral dengan derajat yang sama. Hal ini berhubungan dengan asumsi bahwa sebagian besar fungsi bicara dan proses bahasa ditemukan lebih dominan pada hemisfer kiri. Dominansi hemisfer kiri ditemukan pada 95-98% populasi kanan dan 70-80% populasi kidal dengan fungsi pendengaran normal. Meskipun fungsi pendengaran mendapat stimulasi dari kedua sisi telinga, namun hasil penelitian menunjukkan korteks auditori mendapat stimulasi lebih dominan dari telinga kontralateral. Kedua hal ini menimbulkan fenomena right ear advantage di mana pada sebagian besar populasi telinga kanan berperan lebih penting untuk fungsi bicara dan proses bahasa. Hasil tinjauan sistematis tidak menemukan keuntungan pemasangan implan koklea pada sisi kiri dibandingkan pada sisi kanan. Namun hal ini bisa disebabkan karena heterogenitas penelitian yang masuk pada tinjauan sistematis. Oleh karena itu, pemasangan implan koklea pada sisi kanan dapat memberikan manfaat lebih daripada implantasi koklea pada sisi kiri, namun dengan tetap mempertimbangkan indikasi klinis

dan fungsi pendengaran pada masing-masing individu.<sup>(8)</sup>

Pada tuli sensorineural unilateral implan koklea direkomendasikan pada sisi yang mengalami tuli sensorineural derajat berat hingga sangat berat, Tambahan kriteria untuk pasien kandidat implan koklea dengan usia dewasa (>18 tahun) antara lain nilai audiometri tutur bisilabik pada 65 dB tanpa membaca bibir mencapai <50%. Bila pasien memiliki tinnitus, penyebab tinnitus sentral harus dieksklusi terlebih dahulu. Sedangkan pada anak usia 0-12 tahun kandidat implan koklea yang direkomendasikan bila durasi gangguan pendengaran masih kurang dari 12 tahun. Apabila ditemukan osifikasi atau malformasi pada koklea yang tidak memungkinkan untuk dilakukan insersi elektroda implan atau terdapat tanda kelainan retrokoklear atau gangguan pendengaran sentral, maka tidak disarankan untuk dilakukan implan koklea.<sup>(1)</sup>

Tuli sensorineural derajat ringan hingga sangat berat dapat dilakukan stimulasi hybrid atau elektroakustik untuk menyelamatkan sisa fungsi pendengaran di tempat dilakukannya pemasangan implan dengan penambahan alat bantu dengar. Keuntungan metode ini adalah kemampuan persepsi terhadap musik yang baik dan kemampuan untuk mendengar pada lingkungan yang ramai. Akan tetapi beberapa kriteria harus terpenuhi sebelum dilakukan metode implan hybrid ini. Kandidat disarankan berusia lebih dari 6 tahun dengan gangguan pendengaran derajat berat hingga sangat berat pada frekuensi 1.500 Hz dan gangguan pendengaran ringan hingga sedang pada frekuensi >500 Hz. Gangguan pendengaran ini telah dialami selama kurang dari 30 tahun. Tambahan kriteria lainnya adalah hasil diskriminasi kata bisilabik antara 10-50% di 65 dB dengan bantuan alat bantu dengar atau prosthesis.<sup>(2,9,10)</sup>

Implan koklea dikontraindikasikan pada keadaan malformasi kongenital yang

menyebabkan agenesis koklea bilateral dan hilangnya fungsi kanalis auditorik. Pada kondisi-kondisi tersebut, implan batang otak lebih direkomendasikan untuk mengatasi gangguan pendengaran. Kondisi lainnya seperti gangguan pendengaran tipe sentral atau penyakit psikiatrik juga menjadi kontraindikasi dilakukannya implantasi koklea. Di sisi lain, dari segi pasien, kurangnya motivasi untuk pemakaian implan atau tidak memenuhi kriteria implan. Keadaan pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan general anestesi juga menjadi kontraindikasi implan koklea.<sup>(2)</sup>

### **Prosedur Implan Koklea**

Pendekatan mastoidektomi dilakukan untuk melakukan implantasi receiver internal dan insersi elektroda. Resesus Fasialis dibuka maksimal dengan penanda kanalis semisirkularis horizontal, fossa inkudis, korda timpani dan nervus fasialis. Nervus fasialis dapat divisualisasi dari tulang tanpa harus mengekspos nervus tersebut. Tingkap bulat dapat diidentifikasi dari struktur tulang inferior dari tingkap lonjong (oval window). Ceruk dari tingkap bulat dengan lokasi posterior dari nervus Jacobson pada promontorium koklear dan 1-2 mm dari oval window dibuang sehingga tingkap bulat sebagai penanda anatomis ke skala timpani. Kokleostomi membuka skala timpani dengan meminimalkan trauma struktur sekitar untuk mempersiapkan jalur insersi elektroda sesuai dengan aksis longitudinal koklea. Setelah insersi elektroda dan penutupan luka operasi, pemeriksaan fungsi alat dilakukan dengan mengukur impedansi elektroda dan potensial aksi yang dihasilkan elektroda melalui program telemetri dari alat. Bila ditemukan sirkuit terbuka, maka direkomendasikan penggantian alat implan koklea untuk memastikan jumlah elektroda yang berfungsi cukup untuk memberikan stimulasi auditorik.<sup>(3,5)</sup>

Sebelum dilakukan penutupan insisi fungsi implan koklea dievaluasi terlebih da-

hulu. Audiologis bekerja sama dengan operator menyambungkan implan koklea dengan computer untuk dilakukan pemeriksaan berupa Impedance Field Telemetry (IFT), evoked compound action potential (ECAP) dan Evoked Stapedius Reflex Test (eSRT). Tes IFT dilakukan untuk merekam impedansi individual dari elektroda intrakoklear dan memastikan implan koklea berfungsi. Sedangkan pemeriksaan objektif ECAP mengukur respon nervus auditori terhadap stimulasi elektrik. Sama halnya dengan ECAP, eSRT mengukur reflex stapedius dari stimulasi elektrik dan berfungsi pula untuk melakukan fitting implan koklea. Ketiga tes komprehensif tersebut memerlukan tenaga terlatih dan komputer dengan software yang mendukung. Dengan demikian, apabila terjadi kerusakan atau masalah pada implan, dapat dilakukan intervensi segera daripada melakukan operasi ulang di kemudian hari. Di samping itu, data-data yang terkumpul diperlukan untuk melakukan fitting implan dan prosesor paska operasi.<sup>(11)</sup>

### **Aktivasi dan Tindak Lanjut**

Aktivasi implan koklea dilakukan 4 – 6 minggu paska operasi setelah luka operasi sembuh. Pada saat aktivasi dibutuhkan waktu sekitar 2- 4 jam. Pada program aktivasi dilakukan pemasangan eksternal device, aktivasi program speech processor dan setting T dan C level untuk setiap elektroda. Pada anak-anak dan dewasa, follow up paska operasi dilakukan pada 1 minggu, 1 bulan, 3 bulan, 6 bulan, 9 bulan dan 12 bulan setelah aktivasi. Pada anak-anak yang kurang kooperatif dan memberikan hasil follow up yang tidak reliabel serta orang tua yang belum mampu melakukan pemeliharaan alat secara mandiri harus mendapat follow up yang lebih ketat setiap 3 bulan. Pada anak usia sekolah dan dewasa dengan perkembangan yang baik dapat dilakukan follow up setiap 6 bulan atau setahun sekali.<sup>(12)</sup>

### **Komplikasi**

Prosedur implantasi koklea dengan komplikasi yang minimal. Komplikasi implantasi koklea dapat diklasifikasikan menjadi komplikasi awal (dalam kurun waktu 14 hari setelah implantasi koklea) dan komplikasi lanjut yang terjadi lebih dari 14 hari setelah implantasi. Komplikasi yang dapat terjadi pada implantasi koklea antara lain kerusakan pada nervus fasialis, kebocoran cairan serebrospinal, infeksi, meningitis dan risiko efek samping dari anestesi umum. Dari penelitian pada pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun yang mendapat implantasi koklea menunjukkan bahwa komplikasi minor terjadi pada 24,6% pasien dengan keluhan munculnya gangguan vestibular. Sedangkan sebagian besar komplikasi mayor disebabkan karena kerusakan pada alat implan.<sup>(13)</sup> Hal ini menunjukkan rendahnya insiden komplikasi implan koklea.

Infeksi pada komplikasi paska implantasi koklea dapat muncul sebagai infeksi luka operasi atau otitis media. Untuk mencegah terjadinya komplikasi infeksi ini maka diberikan antibiotik perioperatif. Pencegahan lebih lanjut pada pasien dengan implantasi koklea adalah dengan memberikan vaksinasi untuk pencegahan meningitis bakteri. Pasien kandidat implantasi koklea direkomendasikan untuk mendapatkan vaksinasi untuk *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*. Komplikasi lainnya seperti kerusakan nervus fasialis dan kebocoran cairan serebrospinalis lebih banyak disebabkan karena faktor iatrogenik.<sup>(5)</sup>

### **Rehabilitasi Paska Operasi**

Rehabilitasi paska operasi diperlukan untuk meningkatkan kemampuan komunikasi pasien yang sebelumnya terganggu akibat gangguan pendengaran yang dialami. Kebutuhan setiap pasien untuk rehabilitasi berbeda sesuai dengan hasil eval-

uasi pendengaran pra-operatif. Pada pasien tuli preverbal (sebelum dapat berbicara) pelatihan pendengaran dan berbicara bertujuan untuk meningkatkan kemampuan komunikasi. Sedangkan pada pasien tuli post verbal sering memerlukan pelatihan keterampilan pendengaran yang lebih kompleks. Faktor yang mempengaruhi keberhasilan implan koklea sangat bervariasi sehingga memerlukan perawatan intensif oleh tim rehabilitasi multidisiplin.<sup>(2)</sup>

Tujuan dari tim rehabilitasi pediatrik adalah untuk memungkinkan anak gangguan pendengaran untuk dapat belajar secara pasif dari lingkungannya. Rehabilitasi meliputi kemampuan bahasa reseptif serta kemampuan bahasa ekspresif. Sebuah program terstruktur dengan anggota tim yang berdedikasi merupakan bagian integral dalam program implan koklea. Ada beberapa terapi yang dapat diberikan setelah menjalani implan koklea saat ini, seperti terapi wicara dan terapi Auditori Verbal (Auditory Verbal Therapy).

Terapi auditori verbal mendorong anak untuk mengembangkan modalitas sensoris untuk menghasilkan kemampuan bicara. Terapi ini dirancang untuk memenuhi kebutuhan anak dan mengikuti perkembangan bahasa. Terapi dilakukan secara bertahap antara terapis dengan anak, terapis dan orang tua. Kegiatannya berorientasi pada anak dan mencerminkan tingkat perkembangan setiap anak. Setiap sesi digunakan untuk mengevaluasi kemajuan dan kemampuan anak dan orangtua. Penyesuaian target terapi dilakukan mengikuti perkembangan kemampuan anak dan orang tua. Anak-anak belajar untuk mendengarkan suara mereka sendiri, suara-suara orang lain dan suara dari lingkungan mereka untuk berkomunikasi secara efektif melalui bahasa lisan.<sup>(14)</sup>

Sebagai kesatuan tim, terapis auditori verbal dan orangtua menetapkan target yang akan dicapai di rumah. Target un-

tuk anak-anak berusia muda dapat meliputi: menarik perhatian suara dalam lingkungan, belajar bahwa suara memiliki makna, mengoceh, belajar kosa kata awal, mengembangkan frase atau awal percakapan kecil. Target untuk anak-anak yang lebih besar mungkin termasuk: bercerita, berbicara dan mengembangkan keterampilan pendengaran dilingkungan bising atau belajar berbasis sekolah sebagai subyek materi. Target ini tergantung pada tahap perkembangan anak, umur dan fungsi pendengaran. Target tersebut digabungkan dalam bermain, rutinitas biasa sehari-hari, dalam kegiatan terstruktur dan dalam bermain musik.<sup>(14)</sup>

Pada pasien dewasa dikembangkan terapi audio verbal skill paska implantasi koklea. Terapi ini terdiri atas target dan aktivitas individu serta partisipasi keluarga dan penggunaan strategi serta teknik audio verbal. Target jangka panjang difokuskan pada partisipasi dalam kegiatan spesifik seperti kemampuan untuk berbicara kepada cucu yang duduk di kursi belakang sambil menyetir mobil atau dapat mengikuti instruksi saat meditasi sambil mendengarkan suara musik. Di samping itu, target jangka pendek juga ditentukan dengan fokus kepada kemampuan yang menunjang untuk mencapai target jangka panjang terutama dalam kemampuan komunikasi dan auditorik. Untuk menjaga motivasi individu, target aktivitas dirancang sesuai dengan kebutuhan dan kemampuan individu serta keluarga sehingga terapi dapat berlanjut di lingkungan rumah. Meskipun belum ditemukan perbedaan yang signifikan antara terapi audio verbal dibandingkan dengan terapi audio verbal skills, tetapi perbaikan dalam kemampuan pemahaman bicara dan kualitas hidup terbukti meningkat pada kedua terapi tersebut.<sup>(15)</sup>

### **Kualitas Hidup dan Implan Koklea**

Paska implantasi koklea ditemukan terjadinya peningkatan fungsi pendengaran dan kualitas hidup. Penelitian pada pasien

wanita usia lanjut yang mendapat implan koklea menunjukkan peningkatan kognitif terutama pada ingatan dan fungsi verbal. Hal serupa juga terjadi paska implantasi koklea pada anak-anak. Dibandingkan dengan alat bantu dengar, implan koklea memberikan perbaikan fungsi bicara dan hasil audiometri yang lebih baik.<sup>(13)</sup> Dalam persepsi terhadap musik, implan koklea memberikan perbaikan terhadap kemampuan mengidentifikasi ritme musik. Akan tetapi implan koklea masih memiliki keterbatasan dalam membedakan warna suara sehingga pasien akan sulit untuk mengidentifikasi jenis instrumen atau alat musik. Untuk mengatasi kekurangan implan koklea dalam meningkatkan persepsi terhadap musik, maka dikembangkan program rehabilitasi musik paska implan koklea sehingga pasien dapat lebih menikmati musik dan meningkatkan kualitas hidup mereka.<sup>(16)</sup>

### **SIMPULAN**

Implan koklea menjadi pilihan alat bantu dengar pada gangguan pendengaran sensorineural derajat berat dan sangat berat. Komplikasi minor paska implantasi koklea paling sering menyebabkan gangguan vestibuler sedangkan komplikasi mayor tersering dikarenakan kerusakan alat implan yang membutuhkan penggantian alat. Implan koklea meningkatkan kualitas hidup dan fungsi pendengaran pada anak-anak dan dewasa.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Buchman CA, Gifford RH, Haynes DS, Lenarz T, O'Donoghue G, Adunka O, et al. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct;146(10):942-53.
2. Manrique M, Ramos Á, de Paula Vernetta C, Gil-Carcedo E, Lassaletta L, Sanchez-Cuadrado I, et al. Guideline on cochlear implants. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2019;70(1):47-54.
3. Bailey , Johnson, Jonas T., Newlands, Shawn D., BJ. *Head & neck surgery--otolaryngology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;

- 2006.
4. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Elsevier eBook on VitalSource, 13th Edition. Elsevier Health Sciences; 2020.
  5. Sataloff RT. Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head & Neck Surgery: Six Volume Set, Jaypee Brothers. Medical Publishers Pvt. Limited; 2015.
  6. Brown KD, Balkany TJ. Benefits of bilateral cochlear implantation: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Oct;15(5):315–8.
  7. Gordon KA, Wong DDE, Papsin BC. Cortical function in children receiving bilateral cochlear implants simultaneously or after a period of inter-implant delay. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol.* 2010 Oct;31(8):1293–9.
  8. Kraaijenga VJC, Derksen TC, Stegeman I, Smit AL. The effect of side of implantation on unilateral cochlear implant performance in patients with prelingual and postlingual sensorineural hearing loss: A systematic review. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK; Off J Netherlands Soc Oto-Rhino-Laryngology Cerv-fac Surg.* 2018 Apr;43(2):440–9.
  9. Pillsbury HC 3rd, Dillon MT, Buchman CA, Staecker H, Prentiss SM, Ruckenstein MJ, et al. Multicenter US Clinical Trial With an Electric-Acoustic Stimulation (EAS) System in Adults: Final Outcomes. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol.* 2018 Mar;39(3):299–305.
  10. Helbig S, Adel Y, Rader T, Stöver T, Baumann U. Long-term Hearing Preservation Outcomes After Cochlear Implantation for Electric-Acoustic Stimulation. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol.* 2016 Oct;37(9):e353–9.
  11. Yanov Y, Kuzovkov V, Sugarova S, Levin S, Lilenko A, Kliachko D. Successful application and timing of a remote network for intraoperative objective measurements during cochlear implantation surgery. *Int J Audiol.* 2018 Sep;57(9):688–94.
  12. Messersmith JJ, Entwisle L, Warren S, Scott M. Clinical Practice Guidelines: Cochlear Implants. *J Am Acad Audiol.* 2019;30(10):827–44.
  13. Brodie A, Smith B, Ray J. The impact of rehabilitation on quality of life after hearing loss: a systematic review. *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.* 2018 Oct;275(10):2435–40.
  14. Binos P, Nirgianaki E, Psillas G. How Effective Is Auditory-Verbal Therapy (AVT) for Building Language Development of Children with Cochlear Implants? A Systematic Review. *Life (Basel, Switzerland).* 2021 Mar;11(3).
  15. Baungaard LH, Sandvej MG, Krøijer JS, Hestbæk MK, Samar CF, Percy-Smith L, et al. Auditory verbal skills training is a new approach in adult cochlear implant rehabilitation. *Dan Med J.* 2019 Mar;66(3).
  16. Sorrentino F, Gheller F, Favaretto N, Franz L, Stocco E, Brotto D, et al. Music perception in adult patients with cochlear implant. *Hear Balanc Commun [Internet].* 2020 Jan 2;18(1):3–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/21695717.2020.1719787>

Laporan Kasus

**Embolisasi Trans Arterial Pra Operasi pada *Metastatic Bone Disease* dari *Renal Cell Carcinoma***

***Preoperative Trans Arterial Embolization in Metastatic Bone Disease from Renal Cell Carcinoma***

Putri Amelia Rizqi<sup>1</sup>, Agung Setyawan<sup>1</sup>, Achmad Bayhaqi NA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 11 Juli 2021; direvisi 9 Juli 2021; publikasi 17 Juni 2022

INFORMASI ARTIKEL

**Penulis Koresponding:**

Putri Amelia Rizqi,  
Departemen Radiologi, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Brawijaya,  
Jl. Jalan Veteran Kota Malang 65145  
Jawa Timur – Indonesia  
Email: [ameliarizqi@yahoo.com](mailto:ameliarizqi@yahoo.com)

ABSTRAK

Metastasis merupakan penyebaran kanker dari bagian tubuh utama saat kanker itu dimulai ke bagian lain dari tubuh tersebut. Sekitar sepertiga pasien dengan *Renal cell carcinoma* (RCC) memiliki metastasis tulang yang seringkali osteolitik dan menyebabkan morbiditas yang substansial, seperti nyeri, fraktur patologis, kompresi sumsum tulang belakang dan hiperkalsemia. Adanya metastasis tulang di RCC juga dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Dalam makalah ini melaporkan satu presentasi kasus mengenai tindakan embolisasi pada pasien perempuan usia 25 tahun dengan diagnosa Fraktur patologis pada level vertebrae lumbal 1 due to *Metastatic Bone Disease* dari Process Renal Cell Carcinoma sebelum dilakukan operasi stabilisasi tulang belakang. Embolisasi memiliki peran penting dalam mengobati metastasis tulang hipervaskuler. Embolisasi merupakan cara yang efektif untuk menangani kondisi hemoragik dan membatasi pasokan pendarahan untuk massa tumor, pada laporan kasus ini embolisasi pra operasi menurunkan pendarahan intra operasi menjadi 1150 ml. Embolisasi dapat dilakukan baik sebagai pengobatan definitif atau sebagai tambahan untuk manajemen bedah berikutnya.

*Keywords: Metastatic Bone Disease; Metastase Bone Tumor; Intervensi; Embolisasi*

ABSTRACT

*Metastasis has been literally defined as the spread of cancer from the main body part when the cancer starts to induce other parts of the body. Approximately, one third of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) have presented bone metastases which are often osteolytic causing substantial morbidity, such as: pain pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia. Additionally, the presence of bone metastases in RCC is also associated with a poor prognosis. This paper reports a case presentation regarding embolization in a case of a 25-year-old female patient with a pathological diagnosis of a pathological fracture at the L1 level dt MBD Process Renal Cell Carcinoma prior to spinal stabilization surgery. Embolization hence plays an important role in treating hypervascular bone metastases, providing effective means of treating hemorrhagic conditions by minimizing the bleeding supply to tumor masses. In sum, embolization could be performed either as a definitive treatment or as an adjunct to subsequent surgical management.*

*Keywords: Metastatic Bone Disease; Metastatic Bone Tumor; Intervention; Embolization*



## PENDAHULUAN

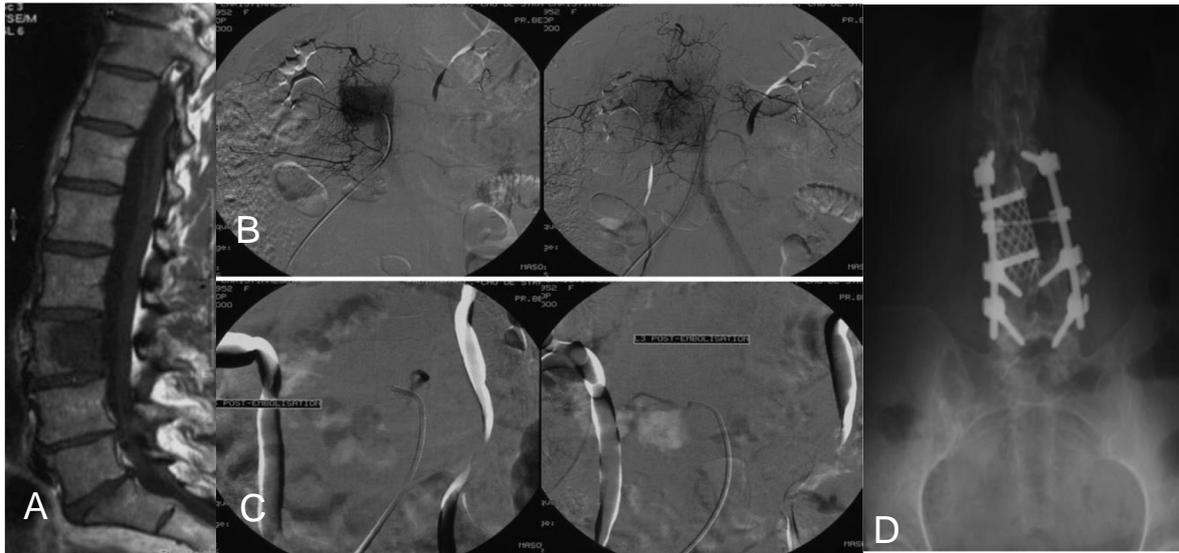
*Metastatic Bone Disease* (MBD) merupakan suatu kondisi dimana sel kanker telah berpindah dari daerah asal dan menetap pada tulang manapun di tubuh sehingga terbentuk tumor baru. Sekitar sepertiga pasien dengan *renal cell carcinoma* (RCC) memiliki metastasis tulang yang seringkali osteolitik dan menyebabkan morbiditas yang substansial, seperti nyeri, fraktur patologis, kompresi sumsum tulang belakang dan hiperkalsemia.<sup>(1)</sup> Adanya metastasis tulang di *renal cell carcinoma* juga dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Pengobatan bertarget tulang menggunakan bifosfonat dan denosumab dapat mengurangi komplikasi skeletal pada RCC, tetapi tidak menyembuhkan penyakit atau meningkatkan kelangsungan hidup.<sup>(1,2)</sup>

Di Indonesia, *Metastatic Bone Disease* merupakan kasus yang mengalami peningkatan setiap tahunnya namun prevalensi *Metastatic Bone Disease* di Indonesia sendiri belum diketahui secara jelas. Penyakit tulang metastatik ini sering menjadi penyebab morbiditas pada pasien kanker stadium lanjut dengan tingginya insiden berikutnya yang menyebabkan komplikasi skeletal seperti patah tulang, hiperkalsemia, dan penekanan sumsum tulang belakang. Dalam makalah ini akan membahas tentang presentasi kasus mengenai tindakan embolisasi pada pasien *Metastatic Bone Disease* sebelum dilakukan operasi stabilisasi tulang belakang.<sup>(3)</sup>

Embolisasi pra operasi menurunkan risiko perdarahan intraoperatif pada

operasi dekompresi tulang belakang dari metastasis hipervaskuler seperti *renal cell carcinoma*. Beberapa penelitian dilakukan untuk membandingkan jumlah kehilangan darah intraoperatif pada pasien embolisasi versus non-embolisasi, mencari perbedaan tergantung pada tumor primer dan luasnya operasi dengan hasil bahwa embolisasi menurunkan risiko perdarahan pada metastasis yang sangat vaskularisasi seperti *renal cell carcinoma*.<sup>(3,4)</sup>

Embolisasi dengan agen embolan yang paling sesuai dapat meredakan nyeri dan pengurangan ukuran tumor hingga 90% kasus dan beberapa prosedur seringkali diperlukan.<sup>(1,2,5)</sup> Embolisasi paliatif menyebabkan devaskularisasi, pengurangan ukuran tumor, kalsifikasi margin dan pereda nyeri. Ini biasanya terbentuk dalam kurun waktu 4-6 minggu sampai terjadi perbaikan gejala atau vaskularisasi tumor menghilang, seperti yang dinilai dengan angiografi, magnetic resonance imaging (MRI), atau computerized tomography (CT) scan. Embolisasi sebelum operasi menyebabkan devaskularisasi tumor, mengontrol perdarahan, mengurangi kehilangan darah intraoperatif dan memfasilitasi kuretase.<sup>(5)</sup> Biasanya, pembedahan harus dilakukan dalam 24-48 jam setelah embolisasi untuk mencegah rekanalisasi.<sup>(3,4)</sup> Namun, jika reseksi luas direncanakan, tidak ada indikasi untuk embolisasi pra operasi karena akan menyebabkan hipervaskularisasi yang ditandai di daerah sekitar tumor, yang akan mengakibatkan perdarahan hebat selama operasi.<sup>(4,6)</sup>



Gambar 1. MRI pada metastatic bone disease pada Lumbal 3 (A), Angiografi pra operasi yang menunjukkan rona tumor Lumbal 3 (B) dan devaskularisasi setelah embolisasi (C), foto radiografi post vertebraktomi Lumbal 3 dan instrumentasi posterior dari Lumbal 2 ke Lumbal 5 (D).

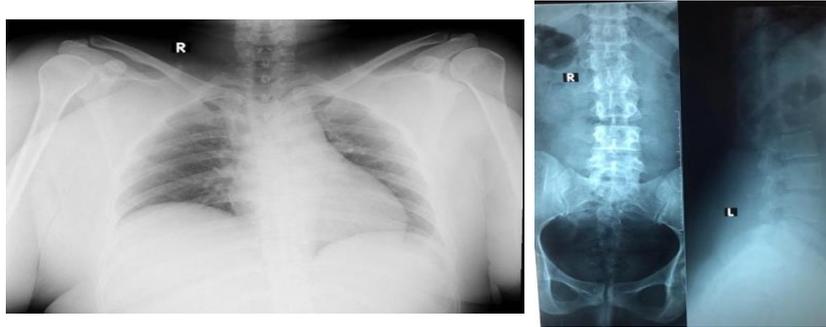
### Epidemiologi

*Renal cell carcinoma* (RCC) adalah jenis kanker ginjal yang paling umum pada orang dewasa, sekitar 70% dari tumor, yaitu sekitar 25.312 kasus baru. Sampai dengan sepertiga dari pasien dengan *renal cell carcinoma* memiliki kasus metastasis.<sup>1</sup> Delapan puluh persen pasien dengan *renal cell carcinoma* bisa mengalami metastasis, dan hampir setengah dari pasien ini mengalami metastasis ke tulang.<sup>(2,4)</sup> Namun, laporan yang lebih baru menunjukkan bahwa dengan peningkatan teknik pencitraan yang signifikan, seperti ultrasonografi, *computerized tomography* (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI), dan *positron emission tomography* (PET RCC) asimtomatik lebih sering terdeteksi pada stadium penyakit yang lebih rendah, ketika tumor dapat direseksi dengan tujuan kuratif atau ketika lesi metastasis berada pada stadium awal.<sup>(4,6)</sup> Akibatnya, kurang dari 20% pasien dengan *renal cell carcinoma* mengalami metastasis pada presentasi awal.<sup>(4)</sup> Sebagian besar metastasis dari *renal cell carcinoma* bersifat hipervaskuler dan cenderung berdarah secara masif selama operasi. Bi-

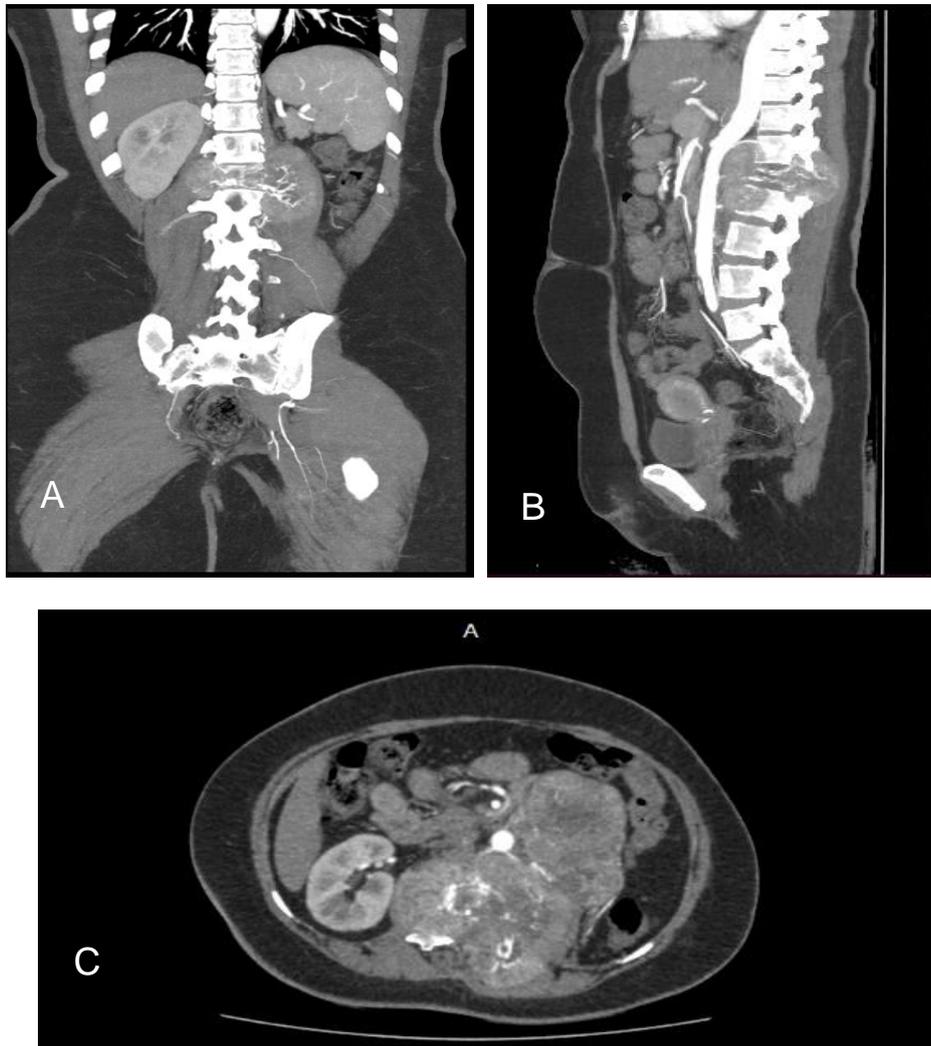
opsi, reduksi terbuka, fiksasi internal, dan reseksi menyebabkan kehilangan darah intraoperatif rata-rata 1,5–3 L.<sup>(7)</sup> Kehilangan darah 2000-18.500 ml (rata-rata 6800 ml) dilaporkan pada 20 pasien yang dioperasi tanpa dilakukan embolisasi pra operatif.<sup>(8)</sup>

### LAPORAN KASUS

Melaporkan satu kasus, perempuan usia 25 tahun datang dengan keluhan nyeri pada pinggang kiri sejak januari 2020 dan memberat 7 bulan yang lalu. Nyeri semakin lama semakin bertambah berat dan disertai kelemahan anggota gerak bawah dalam 2 minggu terakhir, hingga kadang pasien mengalami kesulitan berjalan sehingga memerlukan bantuan orang lain. Nyeri kemeng-kemeng dirasakan terus menerus, hanya ditahan oleh pasien dan minum obat pereda nyeri yang dibeli sendiri. Pasien pernah di rawat di RSSA dengan *Left Renal Tumor* dan dilakukan *Left Radical Nephrectomy* pada 3 januari 2019. Hasil patologi anatomi dari hasil operasi didapatkan *Clear Cell Carcinoma*. Dilakukan rontgen dada pasien 7 hari sebelum dilakukan embolisasi:



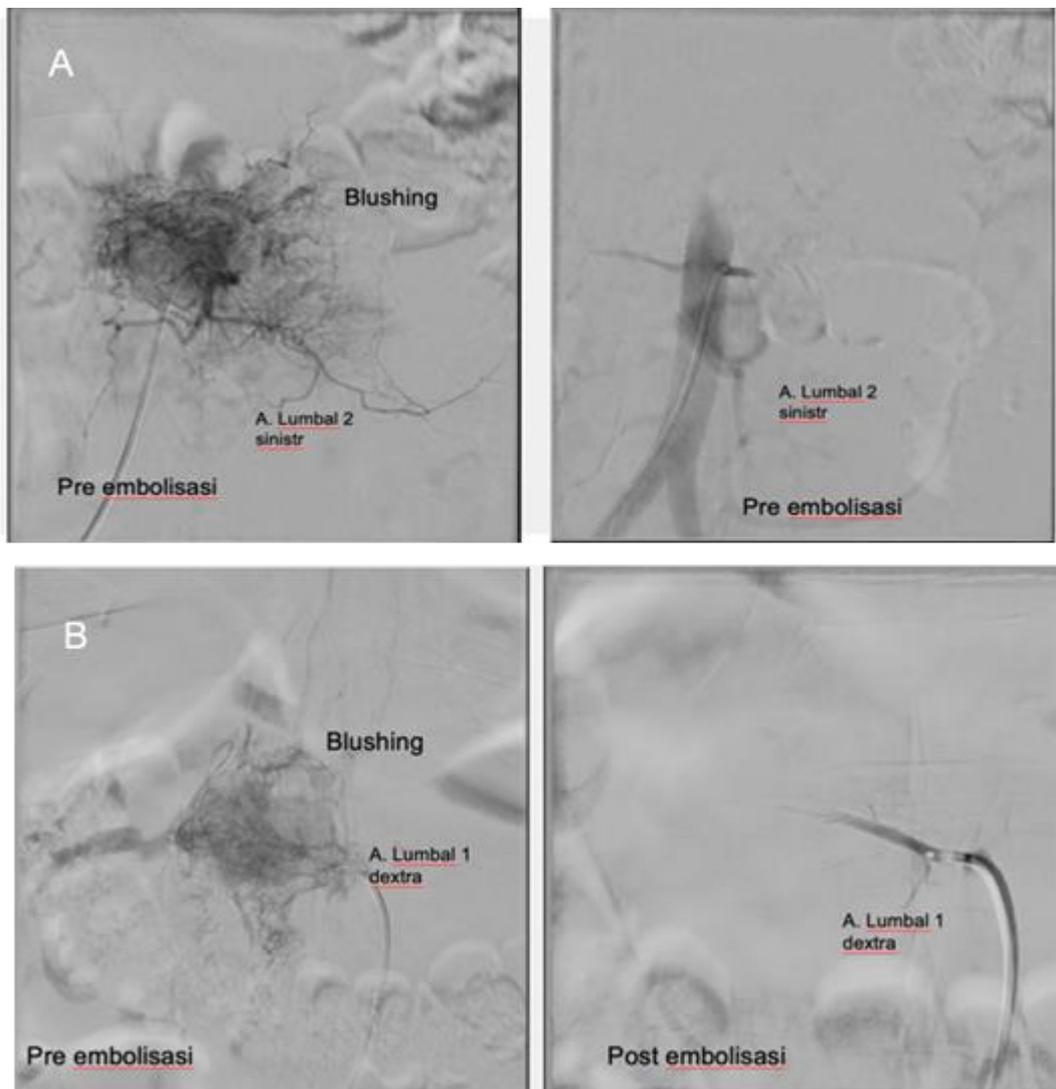
**Gambar 2.** CXR 7 hari pre embolisasi tanggal 5 januari 2021 dengan hasil: cor dan pulmo dalam batas normal. Tidak tampak proses metastasis pada paru (A). Thoracolumbal AP/Lat 5 bulan pre embolisasi pada Agustus 2020 dengan hasil: straight lumbalis, fraktur kompresi vertebrae lumbal 1, kompresi corpus vertebrae lumbal 1 disertai lesi osteolitik (B).



**Gambar 3.** CT scan Abdomen 6 bulan pre embolisasi tanggal 20 Juli 2020 dengan hasil: Massa solid multilobulated retroperitoneal kiri setinggi vertebrae thoracal 12 hingga lumbal 4 et causa massa residitif diagnose banding residu, Marrow mass replacement pada vertebrae lumbal 1, lumbal 2 dengan bulging mass sugestif proses metasatasis yang menyebabkan Severe stenosis canalis spinalis setinggi vertebrae lumbal 1, Severe foraminal stenosis pada level vertebrae lumbal 1, lumbal 2 bilateral ( A: potongan coronal, B: potongan sagital, dan C potongan axial)



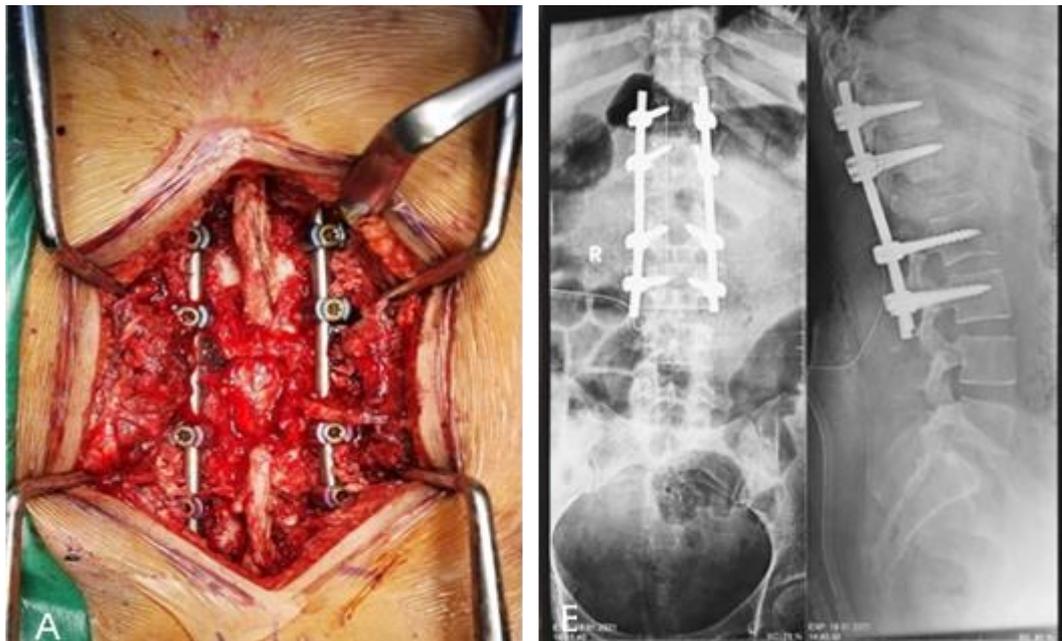
**Gambar 4.** MRI Whole Spine tanpa dan dengan kontras 1 bulan pre embolisasi pada desember 2020 , dengan hasil sebagai berikut: *Marrow mass replacement* pada vertebrae lumbal 1, lumbal 2 dengan *bulging mass* sugestif proses metastasis yang menyebabkan: *Severe stenosis canalis spinalis* setinggi vertebrae lumbal 1, *severe foraminal stenosis* pada level vertebrae lumbal 1, lumbal 2 bilateral dan massa solid multilobulated retroperitoneal kiri setinggi vertebrae thoracal 12 hingga lumbal 4 ec massa residif diagnose banding residu (A: potongan axial dan B potongan sagittal)



**Gambar 5.** Embolisasi trans arterial: gambar a: pre embolisasi dan post embolisasi vertebrae lumbal 1 kiri, gambar b: pre embolisasi dan post embolisasi vertebrae lumbal 1 kanan

Pasien direncanakan akan dilakukan posterior stabilisasi dan dilakukan embolisasi pra operasi. Prosedur embolisasi dilakukan dengan pasien terlentang diatas meja angiografi dalam keadaan sadar. Dilakukan sterilisasi pada area *puncture* di inguinal kanan, infiltrasi anestesi lokal dg *lidocaine* 1 % sekitar 10 cc, lalu dilakukan sayatan kulit dg *mess* no 11, dilatasi subkutis dg clamp bengkok. Dilakukan *puncture* arteri femoral communis dengan tuntunan USG, *J Wire teflon* 0,035 masuk dengan tuntunan fluoroskopi lalu *Sheath* 5 Fr dipasang. Kateter cobra ukuran 5Fr dengan *hydrophilic wire* 0,035 " digunakan untuk navigasi menuju arteri lumbal 1 kanan dan kiri dan lumbal 2 kanan dan kiri dilakukan DSA, tampak *blushing* tumor (+), digunakan mikrokateter ukuran 2,4 Fr dengan *microwire* 0,018 digunakan untuk kateterisasi superselektif. Dilakukan embolisasi dengan

*polyvinyl alcohol (PVA)* ukuran 350-500  $\mu$ m hingga stasis. *Digital Subtraction Angiography (DSA)* post embolisasi menunjukkan *blushing* menurun hingga tinggal 10%. Dilakukan kompresi inguinal kanan sekitar 15 menit, pada evaluasi tidak tampak tanda perdarahan. *Vital sign stabil*, pasien di *follow up* hanya merasakan nyeri ringan di tempat sayatan. Pada tanggal 18 januari 2021 lalu dilakukan *laminectomy* dan *flavectomy* vertebrae lumbal 1 dan posterior stabilization post 48 jam dilakukan embolisasi trans arterial spinal lumbal 1. Dari laporan operasi dilaporkan pendarahan 1150 ml dan setelah di *follow up* pasien mengatakan kualitas nyeri nya sedikit menurun. Lalu dilakukan biopsi dengan hasil mencurigakan metastasis *Clear Cell Carcinoma* yang berasal dari renal. Berikut foto radiografi lumbosacral untuk mengevaluasi posisi internal fiksasi.



**Gambar 6.** A: gambar klinis pasien setelah terpasang posterior stabilisasi, B: tanggal 18 januari 2021 dilakukan radiografi lumbosacral AP Lateral, dengan hasil sebagai berikut: Posterior stabilisasi terpasang baik (Th11-L3), dengan kompresi vertebrae L1 dan lesi litik multipel pada corpus vertebrae T12, L1, L2 sesuai proses metastatis.

## PEMBAHASAN

*Metastase Bone Disease* dapat sangat menurunkan kualitas hidup dalam hal nyeri terkait tumor, fraktur patologis, dan risiko paraplegia. Stabilisasi bedah dan dekompresi saraf termasuk dalam standar manajemen onkologis metastasis tulang belakang. Namun, lesi metastasis tertentu menyebabkan peningkatan risiko perdarahan dan embolisasi transarterial ditemukan sebagai metode yang sangat baik untuk mengurangi perdarahan intraoperatif.<sup>(1-3)</sup> Metastasis tumor primer yang bervaskularisasi baik, seperti *renal cell carcinoma*, sering ditemukan di tulang belakang. Sekitar 65 sampai 75% dari metastasis ini sendiri mengalami hipervaskularisasi.<sup>(2,4)</sup> Oleh karena itu, terdapat risiko kehilangan darah dalam jumlah besar pada *renal cell carcinoma*. Ketika embolisasi tidak dilakukan, perdarahan dan kesulitan teknis dapat meningkat, yang dapat menghambat pengangkatan jaringan metastasis yang benar dan biasa meningkatkan morbiditas pasien.<sup>(6)</sup> Namun, masih belum jelas apakah bisa berguna untuk mengembolisasi metastasis dari tumor primer lainnya seperti karsinoma hepatoseluler, tumor sel germinal, dan tumor neuroendokrin.

Embolisasi merupakan cara yang efektif untuk menangani kondisi hemoragik dan membatasi pasokan pendarahan untuk massa tumor. Embolisasi dapat dilakukan baik sebagai pengobatan definitif atau sebagai tambahan untuk manajemen bedah berikutnya. Aplikasi terapi emboli yang aman dan efektif membutuhkan keterampilan tinggi dalam penggunaan kateter, pengenalan bahan embolan yang digunakan, dan pengetahuan tentang bahan khusus yang akan disuntikkan. Embolisasi pra operasi menurunkan risiko perdarahan intraoperatif pada operasi dekompresi tulang belakang dari metastasis hipervaskuler seperti *renal cell carcinoma*. Tidak ada konsensus mengenai embolisasi di metastasis lain. Beberapa penelitian dilakukan untuk

membandingkan jumlah kehilangan darah intraoperatif pada pasien embolisasi versus non-embolisasi, mencari perbedaan tergantung pada tumor primer dan luasnya operasi dengan hasil bahwa embolisasi menurunkan risiko perdarahan pada metastasis yang hipervaskular seperti *renal cell carcinoma*. Luasnya operasi tetap menjadi faktor risiko penting untuk perdarahan intraoperatif. Angiogram pra operasi harus dilakukan pada semua jenis metastasis sebelum korpektomi torakolumbal atau vertebrektomi untuk melakukan embolisasi jika tumornya hiper-vaskuler.

Sejauh ini, belum ada agen embolan tunggal yang ideal untuk embolisasi metastasis tulang sebelum operasi dari *renal cell carcinoma*. Agen embolan yang ideal harus mudah dimasukkan melalui kateter mikro, harus mencapai dan secara permanen menutup pembuluh darah kecil jauh di dalam tumor, dan harus *non toxic* serta mudah disiapkan dan dikendalikan selama transisi. Agen embolan yang berbeda telah digunakan untuk embolisasi pra-operasi dari metastasis tulang dari *renal cell carcinoma*, termasuk alkohol absolut, perekat jaringan, gulungan, spons gelatin, embosfer, dan *polyvinyl alcohol* (PVA).<sup>(2,5,7-14)</sup> Penggunaan agen embolan cair (misalnya, etanol, perekat jaringan) tidak dianjurkan untuk embolisasi metastasis tulang sebelum operasi karena terkait dengan tingkat komplikasi yang tinggi (bahkan pada tangan yang berpengalaman) seperti iskemia jaringan, nekrosis kulit, dan neurologis. gangguan bila digunakan untuk metastasis tulang belakang.<sup>(9)</sup> Metastasis tulang dari *renal cell carcinoma* menunjukkan vaskularisasi angiomatosa yang dapat menyusun kembali kolateral dalam beberapa jam. Praktisnya, tidak jarang ditemukan pengumpalan / *feeder* arteri tumor baru yang tidak terlihat pada angiogram preembolisasi, segera setelah pengumpalan utama tersumbat.<sup>(2,9)</sup> Pada pasien ini digunakan agen embolan *polyvinyl alcohol* (PVA). Partikel

Gelfoam sudah sering digunakan pada tahap awal embolisasi prabedah dari metastasis tulang, namun target Gelfoam hanya bisa terjadi penyumbatan sementara. Rekanalisasi dan revaskularisasi awal dari pembuluh yang mengalami emboli telah diamati, yang mengakibatkan hasil yang tidak menguntungkan terkait embolisasi. Oleh karena itu, dibandingkan dengan partikel *polyvinyl alcohol* (PVA), target gelfoam kurang dapat diandalkan dalam mengontrol perdarahan intraoperatif dan harus dihindari pada embolisasi pra operasi untuk metastasis tulang dari *renal cell carcinoma*, terutama bila pembedahan tidak akan dilakukan dalam waktu 48 jam.<sup>(2)</sup> Partikel PVA dianggap sebagai agen embolan perifer permanen, dan telah berhasil digunakan untuk pengobatan perdarahan, malformasi vaskular, dan tumor di seluruh tubuh.<sup>(7,8)</sup> Hal ini sebagian disebabkan oleh fakta bahwa partikel yang lebih kecil bisa segera terjadi revaskularisasi dari pembuluh di distal ke pedikel yang diembol melalui *collateral*. Embolisasi harus dimulai dengan pedikel utama dan kemudian berlanjut ke pedikel yang lainnya untuk menghindari embolisasi melalui aliran balik dari area sekitarnya. Teknik yang paling umum digunakan adalah melakukan sesering mungkin, mekanisme dari larutan yang mengandung partikel PVA antara dua jarum suntik pada stopcock tiga arah. Eksperimen *ex vivo* menunjukkan bahwa suspensi partikel PVA merupakan pilihan yang terbaik dan dapat dicapai ketika rasio media kontras dan garam normal adalah 6: 4, yaitu kontras 60% dan garam 40%.<sup>(14)</sup> Untuk visualisasi fluoroskopi yang lebih baik selama pengiriman partikel, kontras dengan kekuatan penuh juga digunakan dengan jarum suntik yang dibawa ke atas untuk menjaga partikel mengambang di atas jarum suntik.<sup>(2)</sup> Umumnya direkomendasikan bahwa pembedahan dilakukan dalam waktu 24 - 48 jam setelah embolisasi. Pada pasien ini embolisasi dilakukan 48 jam post embolisasi dan perdarahan yang

dilaporkan adalah sekitar 1150 ml. Dalam penelitian Satoshi Kato dkk menjelaskan bahwa kehilangan darah intraoperatif rata-rata pada kelompok embolisasi adalah 520 mL (kisaran, 140-1380 mL) dan 1128 mL (kisaran, 100-3260 mL) pada kelompok tanpa embolisasi. Pada kelompok embolisasi, rata-rata kehilangan darah dalam operasi adalah 304mL (kisaran, 140-580 mL) dengan vaskularisasi tumor lemah, 544 mL (kisaran, 380-1270 mL) dengan vaskularisasi tumor sedang, dan 820 mL (kisaran, 440-1380 mL) dengan vaskularisasi tumor yang luas. Nilai-nilai ini secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok tanpa embolisasi. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok. Kehilangan darah intraoperatif rata-rata adalah 347 mL (kisaran, 150-480 mL) setelah embolisasi lengkap dan 596 mL (kisaran, 170-1380 mL) setelah embolisasi parsial (tidak lengkap), tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik. Bahkan embolisasi parsial, intraoperatif. Pada kelompok embolisasi, kehilangan darah intraoperatif tidak berkorelasi dengan derajat vaskularisasi tumor.

## SIMPULAN

Embolisasi memiliki peran penting dalam mengobati metastasis tulang hipervaskuler. Embolisasi sebelum operasi menyebabkan devaskularisasi tumor, mengontrol perdarahan, mengurangi kehilangan darah intraoperatif dan operasi sebaiknya dilakukan 24-48 jam post embolisasi. Agen embolan yang direkomendasikan adalah agen embolan permanen yaitu polyvinyl alcohol (PVA).<sup>(2)</sup> Menurut penulis, dilakukannya embolisasi pra operasi sangat berpengaruh terhadap kontrol perdarahan intraoperatif bahkan bisa mengurangi ukuran massa tumor dan mengontrol nyeri pada pasien serta memudahkan klinisi untuk melakukan posterior stabilisasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chen S-C, Kuo P-L. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun;17(6).
2. Olerud C, Jónsson HJ, Löfberg AM, Lörelius LE, Sjöström L. Embolization of spinal metastases reduces peroperative blood loss. 21 patients operated on for renal cell carcinoma. *Acta Orthop Scand*. 1993 Feb;64(1):9-12.
3. Pazonis TJC, Papanastassiou ID, Maybody M, Healey JH. Embolization of hypervascular bone metastases reduces intraoperative blood loss: a case-control study. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Oct;472(10):3179-87.
4. Rossi G, Mavrogenis AF, Casadei R, Bianchi G, Romagnoli C, Rimondi E, et al. Embolisation of bone metastases from renal cancer. *Radiol Med*. 2013 Mar;118(2):291-302.
5. Manke C, Bretschneider T, Lenhart M, Strotzer M, Neumann C, Gmeinwieser J, et al. Spinal metastases from renal cell carcinoma: effect of preoperative particle embolization on intraoperative blood loss. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 May;22(5):997-1003.
6. Sun S. Bone Metastases from Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization. In: Golzarian J, Sun S, Sharafuddin MJ, editors. *Vascular Embolotherapy: A Comprehensive Approach Volume 2 Oncology, Trauma, Gene Therapy, Vascular Malformations, and Neck* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 189-99. Available from: [https://doi.org/10.1007/3-540-33257-X\\_15](https://doi.org/10.1007/3-540-33257-X_15)
7. Swanson DA, Orovan WL, Johnson DE, Giacco G. Osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Urology*. 1981 Dec;18(6):556-61.
8. Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, Paulson DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1983 Sep;52(5):899-903.
9. Kessler O, Mukamel E, Hadar H, Gillon G, Konechezky M, Servadio C. Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. *J Surg Oncol*. 1994 Nov;57(3):201-4.
10. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol*. 1986 Aug;136(2):376-9.
11. Radeleff B, Eiers M, Lopez-Benitez R, Noeldge G, Hallscheidt P, Grenacher L, et al. Transarterial embolization of primary and secondary tumors of the skeletal system. *Eur J Radiol*. 2006 Apr;58(1):68-75.
12. Hess T, Kramann B, Schmidt E, Rupp S. Use of preoperative vascular embolisation in spinal metastasis resection. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997;116(5):279-82.
13. Chatziioannou AN, Johnson ME, Pneumaticos SG, Lawrence DD, Carrasco CH. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2000;10(4):593-6.
14. Roscoe MW, McBroom RJ, St Louis E, Grossman H, Perrin R. Preoperative embolization in the treatment of osseous metastases from renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Jan;(238):302-7.

## Sebuah Kasus Lucio Phenomenon yang Fatal pada Pasien Lucio's Leprosy A Fatal Case of Lucio Phenomenon in a Patient with Lucio's Leprosy

Galuh Dyah Puspitasari<sup>1</sup>, Anggun Putri Yuniaswan<sup>1</sup>, Dhany Prafitia Ekasari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Dermatologi dan Venereologi Universitas Brawijaya/ RS Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 19 Januari 2022; direvisi 15 Januari 2022; publikasi 17 Juni 2022

### INFORMASI ARTIKEL

#### Penulis Koresponding:

Galuh Dyah Puspitasari, Departemen Dermatologi dan Venereologi, Universitas Brawijaya / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

#### Email:

[cyta.raihan@gmail.com](mailto:cyta.raihan@gmail.com)

### ABSTRAK

Penegakan diagnosis *Lucio's leprosy* sulit karena manifestasi pada kulit yang tidak khas, sehingga pasien sering datang ketika kondisi sudah berat disertai *Lucio phenomenon*. Seorang laki-laki berusia 33 tahun, mengeluhkan bercak biru keunguan dan luka disertai lepuhan yang tersebar di seluruh tubuh sejak 4 hari terakhir. Terdapat kerontokan alis dan bulu mata sejak 1 tahun terakhir, namun tidak didapatkan riwayat keluh(1)(1)an bercak kulit mati rasa maupun gangguan saraf. Pemeriksaan dermatologis didapatkan patch plak purpura stelata, multipel, bentuk dan ukuran bervariasi, tersebar hampir di seluruh tubuh. Pada semua regio ekstremitas ditemukan bula disertai erosi, sebagian tertutup jaringan nekrotik berwarna kehitaman dengan BSA mencapai 40%. Pemeriksaan *slit skin smear* ditemukan bakteri tahan asam dengan index bakteri +6 dan index morfologi 1 %. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan reaksi radang granulomatosa terdiri dari sel epitheloid, histiosit, sel foam, disertai gambaran vasculitis. Sedangkan pada pewarnaan *Ziehl Neelsen* ditemukan bakteri tahan asam dalam jumlah yang banyak, tersebar di area dermis, dan sebagian mencapai endotel pembuluh darah mendukung gambaran *Lucio phenomenon*. Pasien juga mengalami anemia berat, neutrofilia, hiperkalemia, hipoalbuminemia berat. Luasnya lesi serta kondisi sepsis mempersulit penatalaksanaan penyakit ini dan memperburuk kondisi pasien sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas. *Lucio phenomenon* merupakan reaksi kusta berat yang sulit dikenali dengan manifestasi klinis berupa lesi kutaneus *necrotizing erythema*, terutama pada ekstremitas. Keterlibatan lesi yang luas serta sepsis merupakan kendala utama yang sering ditemui selama tatalaksana kasus, seperti juga pada kasus ini. Pemberian Multidrug therapy untuk kusta multibasiler (MDT-MB) sesuai regimen WHO merupakan terapi utama yang dapat dikombinasikan dengan kortikosteroid sistemik.

*Kata Kunci: Lucio phenomenon, Lucio's leprosy, reaksi kusta*

### ABSTRACT

*The diagnosis of Lucio's leprosy is difficult because cutaneous manifestations are often atypical. Patients often come in severe conditions accompanied by Lucio phenomenon. A 33 years old man had a major complaint of purplish blue spots and ulcers accompanied by blisters for the past four days. The patient's eyebrows and eyelashes have been lost for the past year, but there were no prior histories of painless skin lesions and nerve impairment. Dermatological examination showed multiple stellate purpuric patches scattered almost throughout the body. There were also numerous bullas and erosions covered by dark necrotic areas, mainly on extremities. These involved about 40% of his Body Surface Area (BSA). The slit skin smears revealed BI 6+ and MI 1%. Hematoxylin and Eosin histopathology examination revealed a granulomatous inflammatory reaction accompanied by vasculitis. While Ziehl Neelsen's staining revealed abundant acid-fast bacilli scattered in the dermis area, some infiltrated vascular endothelial walls supported a Lucio phenomenon. The patient also had severe anemia, neutrophilia, hyperkalemia, and hypoalbuminemia. The extent of*



*skin lesions and septic conditions complicate the management and lead to high levels of morbidity and mortality. Lucio's phenomenon is a severe leprosy reaction that is difficult to recognize with necrotizing erythematous cutaneous lesions as characteristic clinical manifestations, especially on the extremities. Extensive involvement of the lesion and sepsis were the main obstacles that were encountered during this case management. The administration of multidrug therapy for multibacillary leprosy (MDT-MB) WHO regimens are the primary therapy that can be combined with systemic corticosteroids.*

*Keywords: Lucio phenomenon, Lucio's leprosy, leprosy reaction*

---

## **PENDAHULUAN**

Meski Indonesia telah mencapai eliminasi kusta pada tahun 2000 lalu, hingga kini penemuan kasus kusta baru masih dijumpai di berbagai wilayah Indonesia. Data di poli Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) menunjukkan bahwa jumlah kasus kusta baru semakin meningkat dalam kurun waktu 3 tahun terakhir (data tidak dipublikasikan). Pada tahun 2017, terdapat 32 kasus kusta baru dari total 278 kunjungan pasien (11,5%), kemudian meningkat menjadi 44 kasus kusta baru dari total 354 kunjungan selama tahun 2018 (12,49%), bahkan selama semester awal tahun 2019 sudah ditemukan 32 kasus kusta baru dari total 229 kunjungan pasien (14,03%). Dari sekian jumlah kasus MH yang ditangani di RSSA, hanya ditemukan 2 kasus *Lucio's Leprosy* dengan *Lucio phenomenon* pada tahun 2018.

*Lucio's Leprosy* disebut juga dengan *Lepra Bonita*, merupakan varian kusta lepromatosa berat yang sangat langka. Pada *Lucio's leprosy* dapat dijumpai suatu reaksi berat yang ditandai dengan gambaran klinis "*necrotizing erythema*" disebut sebagai *Lucio phenomenon*.<sup>1</sup> Perlu kewaspadaan dalam menegakkan diagnosis *Lucio's Leprosy*, karena secara klinis tidak terlihat kelainan pada kulit.

Literatur dan penulisan laporan kasus tentang *Lucio's leprosy* dengan *Lucio phenomenon* masih belum banyak, sehingga angka mortalitas dan morbiditas akibat penyakit ini belum diketahui dengan pasti. Beberapa kasus sebelumnya melaporkan mengenai angka mortalitas yang tinggi pada

*Lucio phenomenon*. Oleh karena itu sangat dibutuhkan pemahaman tentang penyakit ini secara utuh, termasuk tata laksana serta komplikasinya. Pada makalah ini, penulis akan mengupas tentang *Lucio's Leprosy* dengan *Lucio phenomenon*, karakteristik klinis dan histopatologi, tatalaksana serta komplikasinya.

## **LAPORAN KASUS**

Seorang pria, usia 33 tahun, dikonsultasikan oleh Departemen Bedah Plastik Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar (RSSA) dengan keluhan utama munculnya bercak biru keunguan pada seluruh badan dan lepuhan pada kedua tungkai dan tangan sejak 5 hari sebelum dikonsultasikan. Bercak tersebut muncul disertai lenting dan lepuhan yang tegang berisi cairan jernih, sebagian mudah pecah, pada kedua tangan dan kaki. Lenting tersebut tidak disertai nyeri maupun gatal. Dua hari sebelum muncul bercak, pasien mengeluhkan demam, nyeri tungkai (VAS 9/10), disertai bengkak pada bibir, kaki dan tangan. Terdapat keluhan sariawan disertai plak tebal di lidah dan nyeri telan sejak 3 hari sebelum dikonsultasikan. Pasien telah dirawat selama 3 hari oleh dokter spesialis bedah plastik didiagnosis dengan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) di sebuah rumah sakit swasta sebelum dirujuk ke RSSA, dan mendapatkan beberapa macam obat injeksi, tablet paracetamol serta *debridement* pada luka. Setelah dirujuk ke RSSA, pasien ditangani oleh Departemen Bedah Plastik dengan diagnosis yang sama, kemudian mendapatkan *debridement* ulang, kemudian pasien dikonsultasikan

sultasikan ke departemen dermatologi dan venereologi.

Sejak satu tahun yang lalu pasien mengalami kerontokan pada alis dan bulu mata, tetapi tidak pada rambutnya. Dia juga sering mengeluhkan nyeri sendi dan kesemutan pada kedua kaki. Riwayat mata merah dan berair disangkal. Keluhan hidung sering berair, buntu, serta mimisan juga disangkal. Riwayat gangguan mati rasa pada wajah disangkal, tetapi pasien pernah mengeluhkan wajah membengkak sekitar 1 tahun sebelumnya, namun tidak disertai keluhan bercak maupun benjolan, kemudian diperiksakan ke dokter spesialis kulit, saat itu pasien juga di tes kekebalan pada telapak tangan dan kaki, akan tetapi menurut dokter masih dalam batas normal. Tidak ada anggota keluarganya maupun teman pasien yang pernah menderita kusta. Tidak ada keluarganya yang pernah mengeluhkan hal yang sama. Pasien sehari-hari bekerja sebagai petani. Pasien memiliki 1 orang istri dan 1 anak laki-laki. Pasien tinggal bersama istri dan anaknya di Pasuruan, merupakan salah satu wilayah dengan jumlah kasus kusta yang tinggi.

Pemeriksaan fisik pasien tampak sakit sedang dan mengalami demam dengan suhu 38,3 °C. Tanda vital lainnya dalam batas normal, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 103 x/m, laju pernafasan 21 x/m, berat badan 65 kg. Pemeriksaan kepala leher didapatkan anemia pada konjungtiva, madarosis, serta wajah tampak mengkilap dan licin, tetapi tidak ditemukan infiltrat pada wajah (gambar 1). Pemeriksaan thoraks baik jantung dan paru dalam batas normal. Pemeriksaan abdomen didapatkan abdomen *soufle*, bising usus normal, hepar tidak teraba membesar, tetapi lien teraba membesar (*Schuffner III*). Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening baik colli, axilla, maupun inguinal.



**Gambar 1. Pemeriksaan kepala dan leher.** Wajah tampak licin dan mengkilap, terdapat madarosis (→), dan patch plak biru keunguan yang tersebar (→) (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).

Pemeriksaan status dermatologis pada regio auricular dextra dan sinistra, fasialis, trunkus, bilateral ekstremitas atas dan bawah didapatkan patch plak dengan indurasi minimal berwarna biru keunguan, multiple, bentuk dan ukuran bervariasi, sebagian tampak berbentuk segitiga atau stelata, batas tegas, tepi ireguler. Pada lidah dan *pallatum molle*, didapatkan multiple plak putih kecoklatan yang melekat pada dasar (gambar 1 s.d 4). Regio manus dan ekstremitas bawah didapatkan bula berdingk kendur dan sebagian lainnya berdingk tegang, multiple, bentuk dan ukuran bervariasi, batas tidak tegas, tepi ireguler, tidak didapatkan *Nikolsky sign* maupun *Asboe Hansen sign*.



**Gambar 2. Regio trunkus.** Tampak patch plak dengan indurasi minimal berwarna biru keunguan dan berbentuk stelata (→) (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).

Pada regio ekstremitas bawah bilateral juga tampak erosi dengan dasar eritematosa, multiple, bentuk dan ukuran bervariasi, batas tidak tegas, tepi ireguler, tampak juga area nekrotik berwarna kehitaman di beberapa tempat. Tidak ditemukan lesi pada area anal dan genital, sehingga *body surface area* (BSA) lesi mencapai 40%. Pemeriksaan saraf perifer, nervus auricularis magnus, nervus fasialis dalam batas normal, serta tidak ditemukan pembesaran dan nyeri tekan pada nervus ulnaris dextra dan sinistra. Sedangkan pemeriksaan saraf lainnya sulit dilakukan karena kondisi luka yang berat. Pemeriksaan *Semmes Weinstein monofilament*, pemeriksaan sensibilitas terhadap suhu, raba halus dan nyeri sulit dilakukan karena kondisi luka yang berat. Pemeriksaan motoris pada nervus fasialis dalam batas normal, akan tetapi sulit dilakukan pada saraf perifer lainnya karena kondisi luka yang berat. Terdapat penurunan perfusi oksigen di pembuluh darah perifer, saturasi oksigen pada ibu jari kaki kanan 33%, ibu jari kaki kiri tidak terukur, ibu jari tangan kanan 96%, ibu jari tangan kiri 97%, sedangkan pada jari-jari tangan dan kaki lainnya masih dalam batas normal.



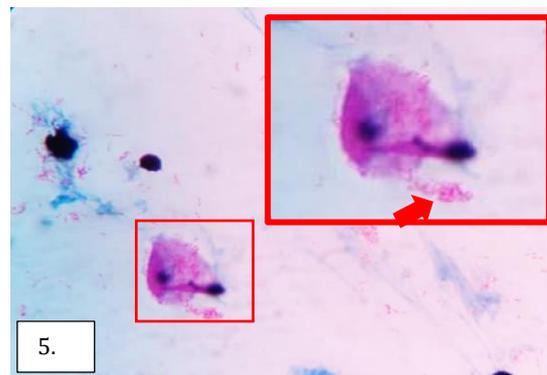
**Gambar 3. Regio manus dextra dan sinistra.** Bula tegang isi cairan jernih (→). Ditemukan juga patch plak berwarna biru keunguan (→) (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).

Pemeriksaan Gram dari swab lidah didapatkan gambaran pseudohifa dan spo-

ra, tetapi tidak ditemukan budding yeast. Pemeriksaan Gram pada erosi dasar luka didapatkan banyak PMN dan coccus Gram positif. Pemeriksaan *Tzanck smear* tidak didapatkan sel akantolisis maupun *Multinucleated giant cell*, sedangkan pemeriksaan bakteriologis *slit skin smear* cuping telinga kanan dan kiri didapatkan BI +6 MI 1% (gambar 5). Pemeriksaan histopatologis menunjukkan adanya reaksi radang granulomatosa dengan vaskulitis yang bisa didapatkan pada *Lucio Phenomenon* (gambar 6).

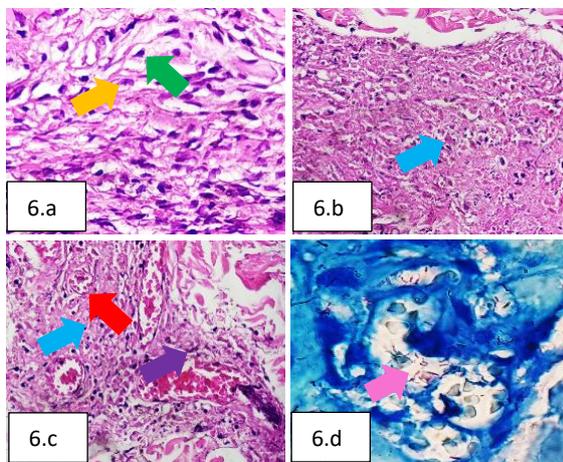


**Gambar 4. Regio Ekstremitas inferior dextra dan sinistra.** Tampak bula (→), dan patch plak berwarna biru keunguan berbentuk stelata (→). Tampak juga erosi luas dan area nekrotik berwarna kehitaman di beberapa tempat (→) (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).



**Gambar 5. Pewarnaan Ziehl Nielsen (Pembesaran 400x).** Tampak bakteri tahan asam (→) (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).

Hasil pemeriksaan darah rutin menunjukkan pasien mengalami anemia (hemoglobin 6,50 g/dL), leukopenia 2.640 / $\mu$ L, neutrofilia 76,3 %, limfositopenia 17,3%, dan monositosis ringan 6,4%. Fungsi hepar dalam batas normal SGOT 38 U/L dan SGPT 30 U/L. Pasien juga mengalami hipoalbuminemia berat (albumin 1,98 g/dL), azotemia (ureum 137 mg/dL, kreatinin 1,45 mg/dL), serta hipoglikemia (gula darah sewaktu 76 mg/dL). Pemeriksaan serum elektrolit menunjukkan hiperkalemia ringan (kalium 5,33 mmol/L). Berdasarkan hasil analisa gas darah, pasien mengalami asidosis metabolik terkompensasi. Nilai procalcitonin mendekati batas atas yaitu 1,97 (jika >2 = resiko sepsis berat). Kultur swab luka kulit menunjukkan pertumbuhan kuman *Pseudomonas Luteola* dan *Klebsiella Pneumoniae* (strain ESBL). Penghitungan skor *The Laboratory Risk for Necrotizing Fasciitis* (LRINEC) menunjukkan hasil 2.



**Gambar 6. Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE (pembesaran 40x s.d 100x).** Gambar a. Granuloma terdiri dari sel epitheloid ( $\rightarrow$ ), histiosit sebagian sel foam ( $\rightarrow$ ), beberapa terdapat serabut saraf diantaranya. Gambar b. Tampak pula beberapa focus area nekrotik ( $\rightarrow$ ). Gambar c. Beberapa pembuluh darah dikelilingi oleh sel radang netrofil dan limfosit ( $\rightarrow$ ), serta debris-debris sel radang, tampak juga banyak ekstravasasi eritrosit ( $\rightarrow$ ). Gambar d. Pewarnaan Ziehl Nelseen, pembesaran 1000x. Tampak banyak bakteri tahan asam mencapai endotel pembuluh darah ( $\rightarrow$ ) (Koleksi Departemen Patologi Anatomi FKUB-RSSA).

**Gambar 7. Evaluasi lesi kulit.** Perbaikan lesi tidak tampak signifikan antara minggu 1 dan minggu ke 3 (Koleksi Departemen Dermatologi dan Venereologi FKUB-RSSA).

Pemeriksaan rontgen thoraks AP dan *electrocardiography* (ECG) menunjukkan jantung dan paru dalam batas normal. Pemeriksaan *CT Angiography* pada kedua ekstremitas inferior, menunjukkan hasil yang bagus, tidak terdapat stenosis pada arteri ekstremitas inferior bilateral, akan tetapi tampak splenomegali dengan ukuran lien mencapai  $\pm 10,32 \times 17,34$  cm, sudut tumpul.

Berdasarkan hasil anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosa sebagai *Lucio's Leprosy* dengan *Lucio Phenomenon* dan Kandidiasis oral. Nilai LRINEC 2 dan hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan bahwa tidak didapatkan *necrotizing fasciitis* pada pasien. Pasien dirawat bersama dengan Departemen Bedah Plastik dan Departemen Penyakit Dalam. Departemen Dermatologi dan Venereologi memberikan terapi per oral *Multi Drug Therapy* (MDT) Morbus Hansen (MB) tanpa Dapsone, per oral methylprednisolone 48 mg pada pagi hari (setara dengan prednisone 0,5 – 1 mg/kgBB), injeksi Cloxacilin 4 x 500 mg iv, candistatin 4x400.000 iu dan antibiotik topikal Natrium fusidat cream. Departemen Bedah Plastik melakukan *debridement* dilanjutkan rawat luka setiap 3 hari, dan memberikan terapi suportif. Pasien dipantau keluhan subjektif, tanda-tanda vital, lesi kulit dan keseimbangan cairannya. Selama menjalani perawatan, beberapa luka masih tampak mengeluarkan pus, area nekrotik masih luas, dan tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan dibandingkan kondisi luka sebelumnya. Meskipun pasien telah mendapatkan terapi kusta, dan secara klinis tidak muncul bula baru serta area lesi tidak bertambah luas, akan tetapi kondisi sepsis dan luasnya area lesi menyebabkan pasien meninggal.

## PEMBAHASAN

*Diffuse lepromatous leprosy* pertama kali dilaporkan pada tahun 1844 oleh Ladislao de la Pascua dari Brazil. Variasi kusta lepromatosa ini ditandai dengan lesi yang tidak berbatas jelas (difus), disertai kerusakan jaringan kulit akibat nekrosis multipel pada kulit kedua tungkai. Lucio dan Alvredo juga melaporkan kasus yang serupa pada tahun 1852.<sup>2</sup> Jenis *diffuse lepromatous leprosy* tersebut, dikenal juga sebagai *Lucio's leprosy*.<sup>3</sup> Beberapa peneliti menghubungkan penyakit ini dengan spesies yang baru ditemukan yaitu *M. lepromatosis*.<sup>4</sup>

Tampilan klinis varian ini dapat berupa kulit wajah cenderung licin mengkilap, tidak ada bercak atau benjolan kemerahan, bahkan tidak terlihat garis lipatan kulit yang disebut sebagai *pretty leprosy* atau Lepra Bonita dalam bahasa Spanyol (bonita=cantik).<sup>2,3</sup> Selain itu, gejala klasik berupa kerontokan alis mata dan bulu mata juga dapat ditemui. *Peripheral neuropathy* dan rhinitis destruktif sering terjadi, penebalan kulit wajah dan daun telinga, penampilan kulit yang lembab dengan mixedematosa juga dapat ditemui, namun nodul kulit seringkali tidak terlihat.<sup>5</sup>

Oleh karena itu, perlu kewaspadaan dalam menegakkan diagnosis *Lucio leprosy*, karena secara klinis tidak terlihat kelainan pada kulit. Umumnya penderita datang berobat terlambat setelah muncul kelainan dikulit berupa luka nekrotik multipel pada kedua tungkai. Penilaian terhadap adanya area mati rasa sulit dilakukan, karena tertutup oleh luka terutama bila disertai infeksi sekunder.<sup>2</sup> Seperti pada pasien ini, keluhan kerontokan alis dan bulu mata telah terjadi sejak 1 tahun yang lalu, tanpa disertai bercak hipoanestesi ataupun nodul sehingga pasien tidak memeriksakan lebih lanjut keluhannya, dan pasien baru memeriksakan diri ke dokter setelah muncul luka-luka di kedua tangan dan tungkai.

*Lucio Phenomenon* adalah reaksi nekrotisasi tipe 2 yang jarang, agresif, dan terkadang fatal yang terjadi pada tipe kusta lepromatosa nonnodular difus (*Lucio's leprosy*).<sup>3,4,5</sup> Akan tetapi reaksi juga sering dianggap sebagai reaksi kusta tipe 3 atau dikenal sebagai reaksi kusta yang sangat berat.<sup>6</sup> Reaksi ini terjadi pada kasus kusta yang belum pernah diobati. Hal ini terkait dengan nekrosis arteriol secara besar-besaran akibat endothel diserang oleh *M. leprae* sehingga dapat ditemukan dalam jumlah yang sangat besar pada sel endotel pembuluh darah superfisial, dan temuan ini yang mungkin bertanggung jawab atas komplikasi vaskular serius yang terlihat selama fase reaktif.<sup>7</sup> Vaskulitis dan trombosis pada pembuluh darah superfisial dan dalam kemudian mengakibatkan perdarahan dan infark kulit.<sup>7</sup>

*Lucio phenomenon* ditandai munculnya ulkus tungkai yang nyeri, yang dapat berulang dalam jangka waktu berkisar dari 2 bulan hingga 10 tahun. Gambaran klinis berupa plak atau infiltrat difus merah muda bentuk tidak teratur dan terasa nyeri. Lesi terutama di ekstremitas kemudian meluas ke seluruh tubuh. Lesi yang berat tampak lebih eritema disertai purpura, bula kemudian dengan cepat terjadi nekrosis serta ulserasi yang nyeri. Penyembuhan lesi lambat dan akhirnya terbentuk jaringan parut.<sup>4,5,6</sup> Diagnosis banding meliputi vasculonecrotic erythema nodosum, vasculitis sistemik, *disseminated intravascular coagulation*, *tuberculosis cutis*, *deep mycoses*, dan sifilis tersier.<sup>3</sup> Diagnosis *Lucio's leprosy* pada kasus ini ditegakkan karena ditemukan lepra bonita berupa kulit wajah cenderung mengkilap, tidak ada bercak atau benjolan kemerahan, tidak tampak garis lipatan kulit, disertai madarosis. Adanya plak purpura stelata yang tersebar hampir di seluruh tubuh, disertai ulkus yang luas dan terjadinya nekrosis di beberapa tempat menunjukkan munculnya reaksi *Lucio phenomenon*. Demam, splenomegali, limfadenopati, glomerulonefritis, anemia mikrositik, hipoalbuminemia, gammopati poliklonal, dan hipokalsemia telah dijelaskan dapat menyertai pada *Lucio phenomenon*,<sup>8</sup> seperti juga pada kasus ini ditemui demam, splenomegali, hipoalbuminemia serta anemia. *Lucio phenomenon* sulit dibedakan dengan eritema nodosum leprosum vasculonekrotik, yang muncul sebagai ulkus nekrotik yang nyeri dengan gejala konstitusional, neuritis, dan kadang-kadang disertai keterlibatan viseral. Namun, gambaran klinis dan histopatologi yang khas dapat membantu dalam membedakan keduanya. Berbeda dengan reaksi ENL, area nekrotik terbatas pada area yang terdapat nodul, serta pemberian Thalidomide menunjukkan perbaikan yang signifikan, pada *Lucio phenomenon* lesi nekrotik dapat muncul dimana saja, bahkan tidak ditemukan nodul serta tidak berespon terhadap pengobatan Thalidomide.<sup>3</sup>

Patofisiologi *Lucio phenomenon* masih belum diketahui secara pasti, akan tetapi disepakati dalam konsensus bahwa hal ini terjadi karena proses *thrombo-occlusive*. Hipotesis utama adalah bahwa liposakarida bakteri akan merangsang makrofag untuk melepaskan TNF dan interleukin (IL)-1. Produk-produk tersebut akan bekerja pada sel endotel yang memfasilitasi produksi prostaglandin, IL-6 dan faktor koagulasi III, sehingga menyebabkan pembentukan trombi di dalam pembuluh darah yang mengakibatkan nekrosis jaringan.<sup>6</sup> Hal ini juga terjadi pada kasus ini, saat pemeriksaan awal tampak perfusi jaringan yang jelek pada vaskular perifer dengan adanya penurunan saturasi oksigen pada ibu jari kaki kanan dan ibu jari kaki kiri yang menandakan telah terjadi penyumbatan sehingga kedua ibu jari kaki tersebut juga tampak nekrosis, meskipun hasil CT-Angiografi belum menunjukkan adanya stenosis pada arteri ekstremitas inferior bilateral, hal ini dimungkinkan karena pemerik-

saan ini lebih tampak terlihat pada pembuluh darah yang lebih besar.

Temuan histopatologi yang menunjukkan *Lucio's Leprosy* adalah kelainan vaskular yang dihasilkan oleh invasi *Mycobacterium leprae* pada sel endotel vaskular.<sup>9</sup> Basil yang berhasil memasuki sel endotel, akan menginduksi aktivasi sehingga sel endotel mengalami perubahan morfologi dan fungsional tertentu, di antaranya *vaskular ectasia*, proliferasi dan pembengkakan endotelium yang mengakibatkan penebalan dinding pembuluh darah, angiogenesis, dan aktivasi pembekuan yang menimbulkan trombosis. Perubahan-perubahan ini merupakan ciri khas *Lucio's Leprosy*.<sup>10</sup> Sedangkan gambaran histopatologi *Lucio Phenomenon* ditunjukkan dengan adanya lesi nekrotik yang pertama disebabkan karena terjadinya vaskulopati oklusif, tanpa disertai gejala sistemik, dan yang kedua disebabkan karena adanya reaksi kusta yang memperburuk kerusakan pembuluh darah dan menyebabkan munculnya tanda dan gejala sistemik,<sup>10</sup> hal ini juga tampak pada hasil biopsi pasien.

Terapi *multibacillary multidrug* (MDT-MB) adalah pengobatan pilihan untuk *Lucio phenomenon* dan harus segera diberikan.<sup>2,3,4</sup> Hal yang mendukung teori ini adalah replikasi besar-besaran *M. leprae*, suatu peristiwa pemicu *Lucio phenomenon* yang harus ditangkap untuk menghentikan reaksi kusta. Namun respons terhadap pengobatan dan prognosis penyakit ini buruk serta berhubungan dengan komplikasi yang berat. Pemberian kortikosteroid dalam pengobatan penyakit ini masih kontroversial.<sup>11</sup> Beberapa ahli menganjurkan pemberian kombinasi kortikosteroid dengan antimikroba jika reaksi yang muncul berat.<sup>3,5,11</sup> Kortikosteroid dosis tinggi jangka pendek (1mg / kg / hari) dapat efektif dalam mengendalikan reaksi kekebalan pada fase awal, terutama pada kasus yang parah. Selanjutnya kortikosteroid dosis tinggi akan diturunkan perlahan sesuai kondisi pasien.<sup>3</sup> Penambahan rifampisin dan kortikosteroid

mencegah pembentukan lesi baru, meskipun kebanyakan pasien menyerah karena infark yang luas dengan infeksi sekunder. Para ahli melaporkan bahwa penegakan diagnosis dan terapi yang tepat sejak dini terapi dapat meningkatkan prognosis dan perkembangan lesi klinis.<sup>12,13</sup>

Prognosis penyakit ini bervariasi, beberapa peneliti menyebutkan bahwa komplikasi sepsis dan gangguan koagulasi dapat menyebabkan kematian.<sup>13</sup> Pada kasus ini, hasil kultur luka ditemukan pertumbuhan kuman *Pseudomonas luteola* dan *Klebsiella pneumoniae*, ini menimbulkan kecurigaan terjadinya infeksi sekunder yang dapat berkembang menjadi *necrotizing fasciitis*. Namun hasil penghitungan nilai LRINEC adalah dua, serta tidak didapatkan area nekrotik luas yang mencapai subkutan pada gambaran histopatologi dapat menyingkirkan diagnosis banding ini. Meskipun demikian, infeksi sekunder tersebut tetap dapat berkembang menjadi sepsis yang dapat meningkatkan mortalitas.

Perawatan suportif penting untuk mencegah infeksi dan ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, karena terapi suportif memegang peranan penting untuk memperbaiki keadaan umum pasien dan menghindari komplikasi lain.<sup>13</sup> Departemen Dermatologi dan Venereologi memberikan terapi MDT- MB tanpa Dapsone pada pasien ini, dikombinasikan dengan kortikosteroid dan antimikroba serta perawatan luka yang intensif karena klinis pasien yang berat. Dapsone tidak diberikan karena pasien mengalami anemia berat. Pada kasus seperti ini, prinsip penatalaksanaannya selain pengobatan kusta adalah perawatan luka yang baik dan penanganan sepsis.<sup>14</sup>

Reaksi kusta merupakan penyebab terbesar kerusakan saraf dan kematian sebagian besar penderita kusta, jika dapat terdeteksi pada saat yang tepat komplikasi dapat dicegah. Ketika terjadi menyeluruh, *Lucio's leprosy* sering fatal, umumnya akibat infeksi bakteri sekunder dan sepsis.<sup>14</sup>

Kondisi pasien yang juga mengalami anemia, leukopenia, neutrofilia, limfositosis, monositosis, azotemia, dan hipoalbuminemia, dan splenomegali semakin mempersulit penanganan. Respon terhadap pengobatan dalam beberapa kasus telah dilaporkan buruk, hal ini juga terkait dengan morbiditas berat. Dalam pengalaman penulis, prognosis pasien ini buruk. Meskipun telah diberikan berbagai macam modal terapi, tidak tampak perbaikan yang signifikan pada lesi kulit pasien. Setelah mendapatkan terapi kusta, tidak tampak bula baru dan lesi tidak meluas. Akan tetapi, karena luasnya lesi dan sepsis, pasien meninggal setelah menjalani perawatan.

## KESIMPULAN

Telah dilaporkan sebuah kasus *Lucio's Leprosy* pada laki-laki usia 33 tahun yang disertai gambaran *Lucio phenomenon*. Varian kusta ini merupakan suatu kondisi serius serta memiliki prognosis yang buruk sehingga penegakan diagnosa yang tepat sejak dini dan tatalaksana yang terencana baik diharapkan dapat mencegah mortalitas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Suvirya S, Pathania S, Malhotra KP, et al. A case of diffuse lepromatous leprosy with Lucio phenomenon. *Qjm*. 2020;113(2):138-9. DOI:10.1093/qjmed/hcz146
2. Sharma P, Kumar A, Tuknayat A, et al. Lucio phenomenon: A rare presentation of Hansen's disease. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(12):35-8.
3. Ahuja M, Lavania M, Singh I, et al. Detection of Mycobacterium lepromatosis in patients with leprosy in India. *Infect Drug Resist*. 2018;7:36-45. 10.2147/IDR.S166035
4. Ya SNC, Muhamad R, Zakaria R, et al. Lucio Phenomenon: Sequelae of Neglected Leprosy. *Korean J Fam Med*. 2021;42(3):245-9. 10.4082/kjfm.19.0068
5. Rocha RH, Emerich PS, Diniz LM, et al. Lucio's phenomenon: Exuberant case report and review of Brazilian cases. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):60-3. [10.1590/abd1806-4841.20164370](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164370)
6. Chauhan A, Palit A, Singal A, et al. IAL Textbook of Leprosy: Second Edition. 2017. p542-543. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp/books/12958>
7. William James, Elston D, Treat J, et al. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 13th ed. 2019. 862 p.
8. Ramal C, Casapia M, Marin J, et al. Diffuse multibacillary leprosy of Lucio and Latapí with Lucio's Phenomenon, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(11):1929-30. DOI:10.3201/eid2311.171228
9. Quiz P. Anthony Amoroso, Ajit P. Limaye, Section Editor A Young Woman With Ulcerated Skin Lesions on Her Lower Extremities. 2020;71:2-5. DOI: 10.1093/cid/ciz1012
10. Faye O, Dicko A, Traore B, et al. Diffuse Necrotic Ulcerations Revealing Lepromatous Leprosy with Lucio's Phenomenon. *Dermatology Case Reports*. 2017;02(02):2-3.
11. Rosli N. Lucio's phenomenon in untreated advanced leprosy. *Hum Pathol Case Reports*. 2020;21(August):200413. 10.1016/j.ehpc.2020.200413
12. Miyashiro D, Cardona C, Valente NYS, Avancini J, Benard G, Trindade MAB. Ulcers in leprosy patients, an unrecognized clinical manifestation: A report of 8 cases. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-5.
13. Kaur M, Patra S, Asati DP, et al. Lucio phenomenon in a patient of lepromatous leprosy from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(1):67-70. doi:10.25259/IJDVL\_114\_20