

VOLUME 2 | ISSUE 1

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



**Editorial
Nur Samsu**

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1.Strategi Memerangi Resistensi Antibiotik

(Nur Samsu)

2.Prevalensi Burnout Pada Tenaga Kesehatan di RSUD Dr. Saiful Anwar Selama Pandemi Covid-19: Sebuah Studi Potong-Lintang

(Besut Daryanto, Frilya Rachma Putri, Jemmy Kurniawan, Muhammad Ilmawan, Jonny Karu)

3.Evaluasi Profil Kuman dan Sensitivitas Antibiotik dari Pasien Pneumonia selama Setahun di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

(Yani Jane Sugiri, Rezki Tantular, Agus Andreas Santoso, Kristo Kurniawan, Yusuf Mustofa, Abdul Haris)

4.Peran Tanaman Artemisia pada Akne Vulgaris

(Agita Danaparamita Dharsono, Lita Setyowatie)

5.Terapi HuCB-MSCs pada Dermatitis Atopi: Kajian terhadap Imunologi dan Efektivitas

(Helmina Robiyatul Umami)

6. Disfungsi Seksual pada Penyakit Kronik

(Siti Fatma Prehatiningsih)

7.Perforasi Ulkus Kornea sebagai Dampak Penggunaan Steroid Tanpa Indikasi: sebuah Laporan Kasus

(Nathanael Ibot David, Beryl Reinaldo Chandra, Irene Yasmina)

8.Aspergilosis Kutis Primer dengan Gambaran Klinis Menyerupai Tuberkulosis Verukosa Kutis

(Adinda Amalia Dani, Dhelya Widasmaru)

Strategi Memerangi Resistensi Antibiotik *Strategies to Combat Antibiotic Resistance*

Nur Samsu

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Penulis Koresponding:

Nur Samsu, Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: samsu_nrs@yahoo.com

Resistensi antibiotik saat ini telah meningkat ke tingkat yang sangat mengkhawatirkan di semua bagian di dunia dan menjadi salah satu ancaman terbesar bagi kesehatan global, ketahanan pangan, dan pembangunan. Sifat global resistensi antibiotik membutuhkan respons global yang segera, baik dalam arti geografis maupun di seluruh jajaran sektor yang terlibat. Memang banyak faktor penyebab terjadinya resistensi patogen terhadap antibiotik, namun pendorong utamanya adalah penyalahgunaan dan penggunaan antibiotik yang berlebihan. Resistensi antibiotik berdampak bagi perekonomian secara signifikan. Selain kematian dan kecacatan, penyakit yang berkepanjangan mengakibatkan lama rawat inap di RS dan kebutuhan akan obat-obatan yang lebih mahal. Tanpa antimikroba yang efektif, prosedur medis, seperti operasi besar, kemoterapi kanker, dan transplantasi organ, akan menjadi lebih berisiko.⁽¹⁾ Perlu strategi yang tepat dan upaya yang terus menerus untuk memerangi masalah resistensi antibiotik yang semakin meluas ini, termasuk perlunya pola kuman terhadap infeksi tertentu yang dapat menjadi dasar terapi. Sebagai salah satu bentuk penggunaan antibiotik rasional, pada Vol-

ume 2 No 1 edisi Oktober 2022 disajikan artikel oleh Yani, *et al* tentang Evaluasi Profil Kuman dan Sensitivitas Antibiotik dari Pasien Pneumonia selama Setahun di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Mengapa Resistensi Antibiotik Menjadi Perhatian Global?

1. Muncul dan menyebarnya patogen yang resistan terhadap obat, telah mengancam kemampuan kita untuk mengobati infeksi. Yang sangat mengkhawatirkan adalah penyebaran yang cepat dari bakteri multi dan pan-resisten (juga dikenal sebagai "super-bug") secara global yang menyebabkan infeksi yang tidak dapat diobati dengan antibiotik yang ada saat ini. Dilain pihak, jalur klinis antibiotik baru sudah mulai "kering."⁽¹⁾ Ada kesenjangan yang semakin lebar antara pengembangan antibiotik baru dengan perkembangan terjadinya resistensi antibiotik yang semakin cepat dan meluas. Adapun dampak terjadinya resistensi antibiotik menyebabkan:⁽²⁾
2. Pilihan terapi menjadi terbatas. Pilihan antibiotik menjadi lebih mahal, lebih toksik dan mungkin potensi yang ku-



- rang untuk infeksi tertentu.
3. Meningkatnya mortalitas. Banyaknya infeksi nosokomial yang resisten terhadap semua antibiotik yang dikenal, telah menimbulkan kekawatiran akan kembali ke masa pra-antibiotik atau era pasca-antibiotik. Suatu era di mana infeksi yang umum dan cedera yang ringan dapat menyebabkan kematian.
 4. Meningkatnya morbiditas. Resistensi antibiotik menyebabkan infeksi yang refrakter, pasien harus tinggal di RS lebih lama atau dipaksa masuk ke RS karena perlu terapi intravena.
 5. Dapat memunculkan masalah hukum. Di beberapa negara, terjadinya resistensi di RS dianggap sebagai indikator kualitas layanan yang buruk.

Bagaimana Strategi untuk Memerangi Resistensi Antibiotik?

1. **Promosi kesadaran semua pemangku kepentingan.** Faktor penting dalam mengubah perilaku adalah Upaya untuk meningkatkan kesadaran tentang resistensi antibiotik melalui pendidikan dan penyebaran informasi kepada para pemangku kepentingan, sejalan dengan *WHO Global Action Plan*. Strategi yang *cost-effective* ini melibatkan pendekatan multi-faceted dengan tujuan mengoptimalkan penggunaan antibiotik, memperkuat pengawasan dan pencegahan serta pengendalian infeksi, dan memperbaiki pendidikan mengenai penggunaan antibiotik yang tepat.^(3;4)
2. **Containment transmisi bakteri dan pencegahan infeksi.** Mencakup promosi kebersihan tangan universal dan semua intervensi pencegahan dan pengendalian infeksi yang telah terbukti dapat mencegah *healthcare-associated infection (HCAIs)*. HCAI menunjukkan tingkat resistensi yang lebih tinggi terhadap antibiotik daripada infeksi yang didapat dari komunitas. Ada 2 prinsip dasar untuk mencegah penyebaran infeksi nosokomial: pisahkan sumber infeksi putuskan semua jalur penularan.⁽⁴⁾
3. **Surveilans healthcare-associated infections dan resistensi antibiotik.** Sistem ini terbukti efektif dan merupakan pendekatan yang *cost-effective* untuk menurunkan HCAI. Pengawasan terhadap HCAI ini penting karena telah dibuktikan bahwa banyak infeksi dapat dicegah dengan adanya program pengawasan dan pengendalian infeksi.^(4;5)
4. **Antibiotic stewardship.** “Antimicrobial Stewardship Programs” (ASP), merupakan program berbasis RS dengan tujuan utama: (a) untuk mendapatkan hasil klinis terbaik pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik secara *cost-effective*; (b) untuk meminimalkan risiko efek samping dan interaksi obat-obat yang terkait dengan penggunaan antibiotik; dan (c) untuk memperpanjang umur antibiotik yang tersedia saat ini dengan mengurangi munculnya resistensi. Kebijakan ASP ini harus didasarkan pada pedoman antibiotik internasional atau nasional, dan disesuaikan dengan pola mikrobiologi lokal dan resistensinya.⁽⁴⁾
5. **Pendidikan untuk mengubah perilaku.** Akibat pola penggunaan antibiotik yang tidak tepat, maka penemuan antibiotik baru yang efektif sekalipun akan cepat menjadi tidak efektif. Oleh karenanya, tanpa perubahan perilaku, resistensi antibiotik akan tetap menjadi ancaman utama. Meningkatkan pengetahuan dapat mempengaruhi persepsi dan menjadi motivasi untuk mengubah perilaku. Pendidikan dan pelatihan merupakan komponen penting untuk mengimplementasikan suatu rekomendasi secara tepat.^(3;5)

Sejalan dengan strategi tersebut, maka mengetahui pola kuman dan resistensi antibiotik, seperti yang dilaporkan oleh Yani, *et al* merupakan hal yang sangat penting bagi setiap RS. Dengan mengetahui pola kuman, banyak manfaat yang didapat, yaitu: dapat mengetahui kondisi perkembangan resistensi antibiotik dari waktu-ke waktu, sebagai peringatan dini terjadinya resistensi antibiotik, sebagai salah satu panduan pilihan antibiotik empirik, sebagai bahan penyusunan *antibiotic guideline* berdasar data lokal, dan sebagai salah satu cara penilaian keberhasilan program Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA)

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization - WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine: 6th revision. WHO
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.
2. Kourkouta L, Kotsiftopoulos CH, Papageorgiou M, et al. The Rational Use of Antibiotics Medicine. J Healthc Commun. 2017, 2:36. doi: 10.4172/2472-1654.100076
3. Kose A, Colak C. Knowledge and Awareness of Physicians About Rational Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance Before and After Graduation: A Cross-Sectional Study Conducted in Malatya Province in Turkey. Infect Drug Resist. 2021;14:2557-2568
<https://doi.org/10.2147/IDR.S317665>
4. López Romo A, Quirós R. Appropriate use of antibiotics: an unmet need. Therapeutic Advances in Urology. 2019;11. doi:10.1177/1756287219832174.
6. de With K., Allerberger F., Amann S., et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. Infection (2016) 44:395-439. DOI 10.1007/s15010-016-0885-z.

Laporan Penelitian

Prevalensi Burnout pada Tenaga Kesehatan di RSUD Dr. Saiful Anwar selama Pandemi Covid-19: Sebuah Studi Potong-Lintang

Prevalence of Burnout Among Health Care Workers at Dr. Saiful Anwar General Hospital During COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study

Besut Daryanto¹, Frilya Rachma Putri², Jemmy Kurniawan¹, Muhammad Ilmawan¹, Jonny Karunia Fajar³

¹ Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

³ Residen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 12 September 2022; direvisi -; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Besut Daryanto, Departemen Urologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar
Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No.
2, Malang 65112, Jawa Timur – In-
donesia

Email: uobes.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Sebagai garda terdepan dalam penanganan COVID-19, tenaga kesehatan merupakan salah satu pihak yang paling terdampak oleh pandemi COVID-19. Menghadapi berbagai macam tantangan, seperti risiko tertular dan menularkan virus, tenaga kesehatan memiliki risiko lebih besar untuk mengalami burnout.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk melihat prevalensi burnout beserta faktor yang berasosiasi terhadap burnout pada tenaga kesehatan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar (RSSA) selama pandemi COVID-19.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi potong-lintang dengan menggunakan kuesioner yang disebar secara daring kepada seluruh tenaga kesehatan di RSSA. Penilaian burnout menggunakan Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey (MBI-HSS). Asosiasi dianalisis menggunakan regresi logistik dan disajikan dalam *odds ratio* (OR) dengan *confidence interval* 95% (CI 95%).

Hasil: Sebanyak 444 tenaga kesehatan di RSSA ikut serta dalam penelitian ini. Sebanyak 21,6% dari seluruh partisipan mengalami burnout. Partisipan dengan usia >40 tahun memiliki risiko 3,7 kali lebih rendah mengalami burnout dibandingkan dengan yang berusia <30 tahun. Sedangkan partisipan yang bekerja 70-100 dan >100 jam per minggu, masing-masing memiliki risiko 2,4 dan 4,5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan yang bekerja <70 jam per minggu.

Kesimpulan: Hampir seperlima tenaga kesehatan di RSSA mengalami burnout selama pandemi COVID-19, terutama mereka yang berusia <30 tahun dan bekerja >70 jam per minggu.

Kata Kunci: Burnout; COVID-19; tenaga kesehatan; studi prevalensi; Indonesia.

ABSTRACT

Background: As frontline providers of direct care to COVID-19 patients, health care workers are one of the entities most affected by the COVID-19 pandemic. Health care workers are at a greater risk of burnout due to the numerous hazards they face, such as being infected and transmitting the virus to their own relatives.

Aim: The purpose of this study was to determine the prevalence and associated factors for burnout among health care workers at Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar (RSSA) during the COVID-19 pandemic.

Methods: A cross-sectional study was performed using a questionnaire distributed online to all health care workers at RSSA. Burnout was assessed with the Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey (MBI-HSS). Associations were expressed in

odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI).

Results: A total of 444 health care workers at RSSA participated in this study. Of them, 21.6% experienced burnout. Participants with age >40 years had a 3.7 times lower risk of having burnout compared to those aged <30 years. Meanwhile, participants working 70-100 and >100 hours per week, respectively, had a risk of 2.4 and 4.5 times higher than those working <70 hours per week.

Conclusion: Nearly one-fifth of the health care workers at RSSA experienced burnout during COVID-19 pandemic, especially those aged <30 years and working >70 hours per week.

Keywords: Burnout; COVID-19; health care workers; prevalence study; Indonesia

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) mendeklarasikan pandemi penyakit *corona virus* 2019 (COVID-19) pada 11 Maret 2020. Pada tanggal 9 April 2020, COVID-19 telah menyebar di 34 provinsi di Indonesia dan selanjutnya mencapai 56.757 kasus dalam sehari pada tanggal 15 Juli 2021, yang merupakan kasus baru COVID-19 tertinggi di dunia pada hari itu. Selama periode ini, setengah dari provinsi di Indonesia telah mengalami peningkatan >50% kasus COVID-19, dan Jawa Timur memiliki angka kematian tertinggi dari semua provinsi. Pada bulan Agustus 2021, jumlah keseluruhan pasien COVID-19 di Malang, sebagai daerah terpadat di Jawa Timur, tetap tinggi bahkan setelah penerapan Pemberlakuan Pembatasan Kegiatan Masyarakat (PPKM) diperpanjang.⁽¹⁻³⁾ Kondisi ini memberi dampak yang besar terhadap kesehatan tenaga kesehatan di Malang. Para tenaga kesehatan harus memberikan pelayanan yang optimal dengan menggunakan alat pelindung diri (APD) yang meningkatkan rasa ketidaknyamanan dan kesulitan bernapas. Selain itu, kewaspadaan terhadap kemungkinan penularan virus ke keluarga juga meningkat.⁽⁴⁻⁷⁾ Perubahan perilaku dalam kehidupan sehari-hari ini telah diidentifikasi sebagai faktor yang memiliki dampak psikologis yang merugikan tenaga kesehatan.⁽⁸⁾ Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa sepertiga tenaga kesehatan di Asia mengalami distress dan gangguan kejiwaan selama pandemi.⁽⁹⁾

Kondisi ini dapat menyebabkan tenaga kesehatan mengalami burnout.

Burnout adalah sindrom psikologis yang berhubungan dengan pekerjaan dengan adanya *emotional exhaustion* (EE), *depersonalization* (DP), dan berkurangnya *personal accomplishment* (PA).⁽¹⁰⁾ Burnout pada tenaga kesehatan telah dikaitkan dengan risiko terjadinya depresi, kecemasan, penyalahgunaan obat, pengambilan keputusan klinis yang buruk dan pelayanan medis yang kurang optimal sehingga mempengaruhi keselamatan pasien.⁽¹¹⁻¹³⁾ Pada saat *severe acute respiratory syndrome* (SARS), *hemagglutinin type 1 and neuraminidase type 1* (H1N1) influenza, dan Ebola merebak, beberapa penelitian menunjukkan bahwa gejala psikologis lebih banyak ditemukan pada tenaga kesehatan.⁽¹³⁾ Beberapa penelitian terbaru mengemukakan bahwa konsekuensi dari pandemi COVID-19 ditemukan lebih serius jika dibandingkan dengan endemik multinasional lainnya. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi prevalensi burnout pada tenaga kesehatan dan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap burnout selama pandemi COVID-19.

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah studi potong lintang yang menggunakan kuesioner yang disebarluaskan melalui aplikasi Whatsapp menggunakan *Google Form* dari tanggal 1 sampai dengan 31 Agustus 2021 kepada seluruh tenaga kesehatan di RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA) selama pandemi

COVID-19 di Indonesia. Tenaga kesehatan dalam penelitian ini adalah tenaga profesional yang menerapkan ilmu pengetahuan yang berkaitan dengan kedokteran, seperti dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lainnya.⁽¹⁴⁾ RSSA merupakan rumah sakit rujukan kelas A milik pemerintah Provinsi Jawa Timur sekaligus rumah sakit pendidikan utama terakreditasi A yang telah menerima sertifikat lulus tingkat paripurna dan merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 utama di Malang Raya dan sekitarnya. Informasi mengenai prosedur penelitian, masalah etika, dan pengumpulan data dijabarkan dalam kata-kata yang disebarkan bersama dengan tautan kuesioner. Semua peserta telah diberikan *informed consent* dan persetujuan di bagian awal kuesioner online. Studi kami dilakukan sesuai dengan Deklarasi Helsinki, dan persetujuan etis diperoleh dari Komite Etik RSSA (Ref 400/083/K.3/ 302/2021 pada 19 April 2021). Partisipasi bersifat sukarela dan kerahasiaan data akan dijaga. Jumlah minimum ukuran sampel efektif yang dibutuhkan adalah 320 tenaga kesehatan yang dihitung menggunakan RaoSoft® (Raosoft, Inc., Seattle, Washington, Amerika Serikat), dengan batas kesalahan 5%. Teknik *sampling* yang digunakan adalah *non-probability convenient sampling technique*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tenaga kesehatan RSSA yang setuju untuk berpartisipasi. Duplikasi dan respon yang tidak lengkap akan dieksklusi dari penelitian ini.

Kuesioner berisi 31 pertanyaan yang berisi 1 pertanyaan terkait identitas, 2 pertanyaan mengenai persetujuan partisipan, 6 pertanyaan mengenai karakteristik partisipan, dan 22 pertanyaan dari Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey (MBI-HSS).⁽¹⁵⁾ Pertanyaan MBI-HSS, skala Likert 7 poin di mana 0 untuk "tidak pernah" dan 7 untuk "setiap hari." Pertanyaan MBI-HSS memiliki 3 subskala yang terdiri dari 9 pertanyaan tentang EE, 5

pertanyaan tentang DP, dan 8 pertanyaan tentang PA, dan setiap subskala memiliki tingkat kategori uniknya diurutkan dari "rendah" (EE <11, DP <1, dan PA >40), "sedang" (EE = 11–23, DP = 1–6, PA = 33–40), dan "tinggi" (EE >23, DP >6, dan PA <33). Tenaga kesehatan dinyatakan burnout jika memiliki subskala EE dan DP tinggi berdasarkan MBI-HSS. EE adalah kondisi yang digambarkan sebagai individu dengan kesehatan emosional yang terkuras dan tidak lagi mampu merawat diri mereka sendiri pada tingkat psikologis, dan DP atau sinisme dijelaskan sebagai pengembangan sikap dan perasaan negatif dan sinis terhadap orang-orang.^(16–18) Konsistensi internal dari MBI-HSS diperoleh dengan melakukan Cronbach's α .

Semua variabel penelitian dalam studi ini dinyatakan dalam data kategorikal. Hubungan antara variabel independen dengan burnout dianalisis dengan menggunakan regresi logistik biner, sedangkan hubungan dengan interpretasi hasil MBI-HSS dilakukan menggunakan regresi logistik ordinal. Hasil analisis disajikan dalam *odds ratio* (OR) dengan *confidence interval* 95% (CI 95%). Nilai p dinyatakan bermakna apabila <0,05. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan IB, SPSS versi 26 (IBM SPSS Statistics untuk Windows, IBM Corporation, Armonk, New York). *Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) *checklist* digunakan dalam penelitian ini untuk menjaga kualitas studi.⁽¹⁹⁾

HASIL

Penelitian ini melibatkan 444 tenaga kesehatan yang bekerja di RSSA, Malang, Indonesia. Terdapat 10 data duplikasi yang dieksklusi dari penelitian ini. Mean usia partisipan adalah 34,2±7,8 tahun di mana tenaga kesehatan perempuan (53,4%) lebih banyak dari laki-laki (46,6%) pada penelitian ini. Sebagian besar peserta studi

sudah menikah (75,5%), tinggal bersama keluarga (47,5%), seorang dokter (81,3%), dan bekerja <70 jam/minggu (54,3%). Karakteristik partisipan pada studi ini dipresentasikan secara lengkap pada **table 1**.

Terdapat 21,6% tenaga kesehatan di RSSA mengalami burnout selama pandemi COVID-19. Hasil tersebut diperoleh dari partisipan yang memiliki tingkat tinggi EE (30,4%) dan DP (30,6%). Mayoritas tenaga kesehatan dalam studi ini memiliki tingkat sedang pada subskala PA (34,7%). Konsistensi internal dari masing-masing subskala MBI-HSS >0,700 (EE = 0,930, DP = 0,862, PA = 0,869), sehingga survei ini memiliki reliabilitas yang adekuat. Informasi detil mengenai prevalensi burnout dan distribusi masing-masing subskala MBI-HSS dapat dilihat di **Tabel 2**.

Pada studi ini terdapat tiga karakteristik partisipan yang berasosiasi secara bermakna dengan prevalensi burnout. Partisipan dengan usia >40 tahun memiliki risiko 3,7 kali lebih rendah mengalami burnout dibandingkan dengan partisipan dengan usia <30 tahun (OR = 0,272, CI 95% = 0,085-0,875, $p = 0,029$). Sedangkan, partisipan yang bekerja 70-100 jam/minggu (OR = 2,423, CI 95% = 1,418-4,140, $p = 0,002$), dan yang bekerja >100 jam/minggu (OR = 4,488, CI 95% = 1,776-11,343, $p = 0,001$), masing-masing memiliki risiko lebih tinggi mengalami burnout dibandingkan dengan yang bekerja <70 jam/minggu. Hasil mengenai logistik regresi biner disajikan dalam *forest plot* pada **Gambar 1**.

Tabel 3. menyajikan secara rinci hubungan karakteristik partisipan dengan subskala EE, DP, dan PA. Semakin lama tenaga kesehatan bekerja dalam seminggu, semakin tinggi tingkat subkala EE ($p < 0,001$) dan DP ($p < 0,001$). Partisipan yang masuk dalam kelompok usia yang lebih tua memiliki kecenderungan mempunyai tingkat DP yang lebih rendah ($p = 0,042$). Tingkat PA yang lebih rendah ditemukan secara bermakna pada partisipan yang sudah menikah ($p = 0,036$).

Tabel 1. Karakteristik partisipan dan regresi logistik biner terhadap burnout

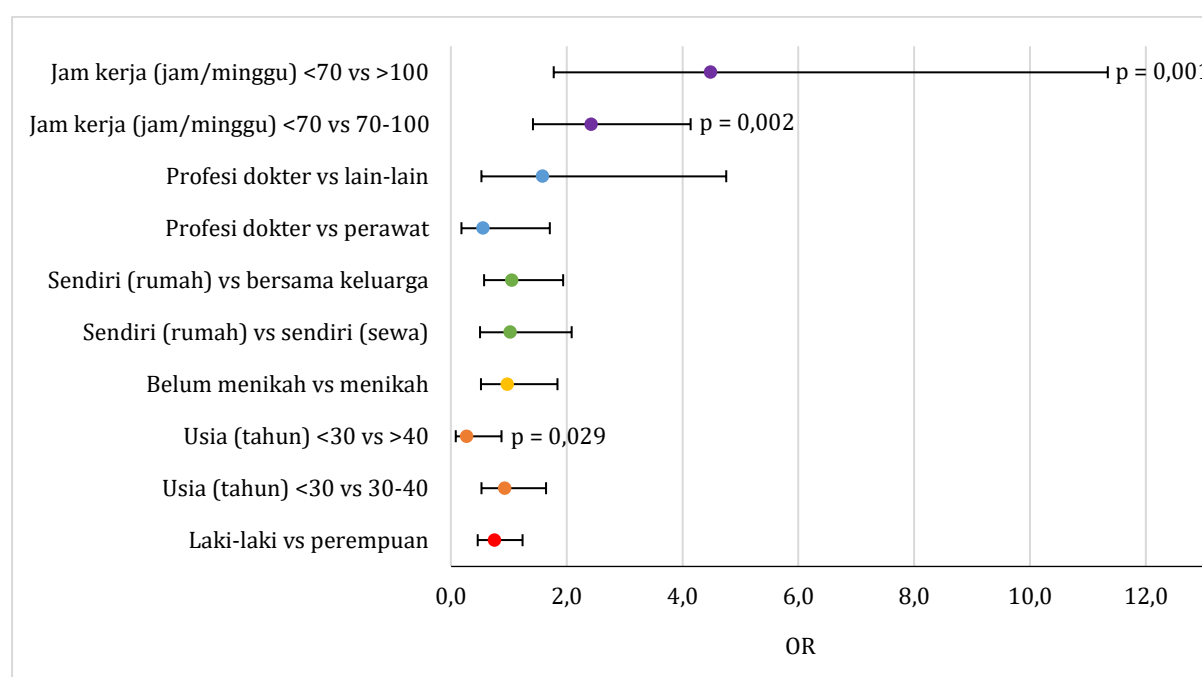
Karakteristik	n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	207 (46,6)
Perempuan	237 (53,4)
Usia (tahun)	
<30	118 (26,6)
30-40	262 (59,0)
>40	64 (14,4)
Status pernikahan	
Belum menikah	109 (24,5)
Menikah	335 (75,5)
Tempat tinggal	
Sendiri (rumah)	115 (25,9)
Sendiri (sewa)	118 (26,6)
Bersama keluarga	211 (47,5)
Profesi	
Dokter	361 (81,3)
Perawat	55 (12,4)
Lain-lain	28 (6,3)
Jam kerja (jam/minggu)	
<70	241 (54,3)
70-100	179 (40,3)
>100	24 (5,4)

OR, odds ratio; CI 95%, confidence interval 95%

Tabel 2. Prevalensi burnout dan distribusi subskala MBI-HSS

Indikator	n (%)	Cronbach's α
Burnout	96 (21,6)	
EE		0,930
Rendah (<11)	126 (28,4)	
Sedang (11-23)	183 (41,2)	
Tinggi (>23)	135 (30,4)	
DP		0,862
Rendah (<1)	104 (23,4)	
Sedang (1-6)	204 (45,9)	
Tinggi (>6)	136 (30,6)	
PA		0,869
Rendah (>40)	149 (33,6)	
Sedang (33-40)	154 (34,7)	
Tinggi (<33)	141 (31,8)	

MBI-HSS, Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey; EE, *emotional exhaustion*; DP, *depersonalization*; PA, *personal accomplishment*



Gambar 1. Regresi logistik biner karakteristik partisipan terhadap burnout. OR, *odds ratio*.

Tabel 3. Regresi logistik ordinal karakteristik partisipan terhadap subskala EE, DP, dan PA

Karakteristik	EE			DP			PA		
	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Jenis kelamin	0,889	0,617-1,282	0,528	0,776	0,535-1,125	0,181	0,880	0,613-1,263	0,487
Usia	0,758	0,558-1,028	0,750	0,728	0,536-0,989	0,042	0,823	0,607-1,116	0,210
Status pernikahan	0,725	0,464-1,134	0,159	0,709	0,448-1,123	0,143	0,615	0,390-0,969	0,036
Tempat tinggal	1,112	0,898-1,377	0,332	1,127	0,909-1,398	0,277	0,927	0,752-1,143	0,479
Profesi	1,130	0,789-1,618	0,505	1,036	0,730-1,470	0,842	0,904	0,642-1,274	0,564
Jam kerja	2,172	1,570-3,006	0,000	1,956	1,403-2,728	0,000	1,116	0,817-1,525	0,491

EE, *emotional exhaustion*; DP, *depersonalization*; PA, *personal accomplishment*; OR, *odds ratio*; CI 95%, *confidence interval 95%*

PEMBAHASAN

Selama pandemi COVID-19, 96 tena-

ga kesehatan di RSUD Dr. Saiful Anwar mengalami burnout. Jumlah tersebut jauh

lebih kecil dibandingkan dengan prevalensi burnout akibat pandemi COVID-19 pada 60 negara di seluruh dunia yang mencapai >50% dari semua tenaga kesehatan yang terlibat di dalam survei pada studi tersebut.⁽²⁰⁾ Hasil serupa juga ditemukan pada studi yang dilakukan di Italia dan Mesir yang menunjukkan bahwa tingkat prevalensi burnout tenaga kesehatan berkisar antara 24,7–37,0% dan 28,2–31,8%, masing-masing.^(21,22) Demikian pula pada beberapa negara di Asia, seperti Cina dan Malaysia, prevalensi burnout masing-masing berkisar antara 12,0–37,0% dan 22,0–38,4%.^(23,24) Perbedaan prevalensi burnout di berbagai negara ini bisa terjadi karena beberapa faktor, seperti perbedaan waktu survei yang berkaitan dengan perbedaan kondisi negara masing-masing selama pandemi COVID-19. Selain itu, karakteristik responden dan budaya dari masing-masing individu sangat beragam sehingga respon partisipan akan bervariasi.⁽²⁵⁾

Pada penelitian ini, prevalensi burnout ditemukan meningkat pada partisipan yang berusia <30 tahun dan yang bekerja >70 jam/minggu. Hasil tersebut sejalan dengan hasil pada studi yang dilakukan di Malaysia dan Spanyol, dimana tenaga kesehatan yang berusia <30 tahun memiliki risiko 2 kali lebih tinggi mengalami burnout^(26,27). Selain itu, sebuah studi potong-lintang yang dilakukan pada tenaga kesehatan di The China Medical University Hospital menunjukkan bahwa tenaga kesehatan yang bekerja lebih dari 74 jam/minggu memiliki risiko burnout 3 kali lebih tinggi.⁽²⁸⁾ Kedua faktor tersebut dapat terjadi karena tuntutan pekerjaan yang melebihi batas kemampuan masing-masing.⁽²⁹⁾ Selama masa pandemi, jumlah sumber daya yang diperlukan mengalami peningkatan yang sangat tinggi oleh karena peningkatan jumlah kasus COVID-19 yang tidak terkendali. Pasien COVID-19 yang datang ke RSSA sudah melebihi kapasitas sampai beberapa pasien terpaksa bermalam

di depan rumah sakit. Tuntutan dari berbagai pihak dan beban kerja tenaga kesehatan juga semakin tinggi, baik dalam memberikan pelayanan dengan jam kerja yang lebih lama, menyelesaikan urusan administrasi yang semakin banyak, melaksanakan rutinitas diluar pekerjaan dengan adaptasi kebiasaan yang baru, dan beberapa berusaha untuk memenuhi ekspektasi dari masyarakat.

Jika dihubungkan dengan masing-masing subskala MBI-HSS, usia merupakan faktor protektif terhadap subskala DP. Pada studi yang terhadap tenaga kesehatan di Argentina, peserta studi yang berusia di antara 30-40 tahun dan berusia >40 tahun, masing-masing memiliki skor MBI-HSS yang lebih rendah dibandingkan dengan tenaga kesehatan yang berusia <30 tahun.⁽³⁰⁾ Peningkatan sinisme pada tenaga kesehatan yang lebih muda mungkin dipengaruhi oleh pemikirannya terhadap keadilan di tempat kerja.⁽³¹⁾ Sedangkan jam kerja merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan tingkat subskala EE. Pada studi terdahulu, penambahan jam kerja ditemukan dapat meningkatkan tingkat kelelahan emosional tenaga kesehatan karena kurangnya waktu untuk beristirahat.⁽³²⁾ Tingkat PA pada studi ini dipengaruhi oleh status pernikahan. Hal ini sesuai dengan hasil pada penelitian sebelumnya di mana partisipan yang belum menikah memiliki faktor risiko lebih tinggi terhadap penurunan skor subskala PA.⁽³³⁾ Hal ini dapat dijelaskan karena keluarga dapat memberikan dukungan sosial dan moral terhadap tenaga kesehatan yang dapat meningkatkan kepercayaan diri dan menurunkan risiko terjadinya burnout.⁽³⁴⁾

Berakhirnya pandemi COVID-19 masih belum dapat diprediksi sampai sekarang. Walaupun segala regulasi, adaptasi gaya hidup, dan program vaksinasi sudah diupayakan, tenaga kesehatan tetap menjadi profesi yang paling berisiko terhadap penyakit ini dan rentan mengalami

stres yang merupakan faktor risiko terjadinya burnout.⁽³⁵⁾ Mekanisme koping masing-masing tenaga kesehatan sangat diperlukan dalam menghadapi situasi yang tidak jelas ini. Namun, kesiapan individu saja dinilai tidak cukup. Peran dari berbagai pihak sangat perlu diupayakan, baik dari presiden, menteri kesehatan, sampai pimpinan rumah sakit dalam memberikan perlindungan bagi tenaga kesehatan dan menjamin mereka dapat menggunakan hak-hak mereka sebagai garda terdepan dalam menangani COVID-19.⁽³⁶⁾ Penilaian faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya burnout ini sangat penting untuk dilakukan, terutama untuk memberikan dukungan psikologis terhadap tenaga kesehatan.

Ada beberapa limitasi dari studi ini. Pertama, penelitian ini dilakukan setelah pandemi berlangsung selama 2 tahun dan setelah puncak gelombang kedua pandemi COVID-19 di Indonesia, sehingga memungkinkan adanya perbedaan prevalensi burnout jika studi dilakukan pada periode waktu yang berbeda. Penelitian yang lebih lanjut untuk membandingkan prevalensi burnout pada tenaga kesehatan dari waktu ke waktu sangat diperlukan untuk menentukan hubungan sebab-akibat burnout pada tenaga kesehatan. Kedua, faktor yang dapat dikaitkan dengan burnout masih sangat luas, seperti durasi interaksi dengan pasien COVID-19, pendapatan, kompensasi yang disediakan oleh pemerintah dan lain sebagainya. Ketiga, batas penentuan jam kerja yang berlebihan pada penelitian ini masih belum ditentukan. Batas jam kerja yang digunakan dalam studi ini menggunakan referensi dari studi kami sebelumnya, yaitu >70 jam per minggu⁽³⁷⁾. Beberapa studi lain menggunakan batas >55 jam per minggu sebagai batas jam kerja berlebihan pada tenaga medis.⁽³⁸⁾ Perbedaan klasifikasi jam kerja ini mungkin menyebabkan perbedaan hasil analisis faktor yang berasosiasi dengan burnout, sehingga standar penentu-

an klasifikasi jam kerja pada tenaga kesehatan ini perlu ditetapkan.

SIMPULAN

Sekitar seperlima tenaga kesehatan di RSSA menderita burnout selama pandemi COVID-19. Usia dan jam kerja merupakan faktor penting yang dapat meningkatkan risiko terjadinya burnout, peningkatan kelelahan emosional dan juga sinisme, sedangkan status pernikahan merupakan faktor yang dapat menurunkan PA pada tenaga kesehatan. Penelitian prevalensi burnout lebih lanjut dengan faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan risiko burnout pada tenaga kesehatan perlu dilakukan dengan segera agar dapat mengetahui secara pasti penyebab burnout diantara tenaga kesehatan dan intervensi dapat dilakukan lebih dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cucinotta, D., Vanelli, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020, 91, 157–60.
2. Aisyah, D.N., Mayadewi, C.A., Diva, H., Kozlakidis, Z., Siswanto., Adisasmito, W. A spatial-temporal description of the SARSCoV-2 infections in Indonesia during the first six months of outbreak. *PLoS One* [Internet]. 2020, 15, 1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243703>
3. Tenda, E.D., Asaf, M.M., Pradipta, A., Kumaheri, M.A., Susanto, A.P. The COVID-19 surge in Indonesia: what we learned and what to expect. Vol. 17, *Breathe* (Sheffield, England). 2021., p. 210146.
4. de Sousa Júnior, G.M., Tavares, V.D. de O., de Meiroz Grilo, M.L.P., Coelho, M.L.G., Lima-Araújo, G.L. de., Schuch, F.B., et al. Mental Health in COVID-19 Pandemic: A Meta-Review of Prevalence Meta-Analyses. *Front Psychol.* 2021, 12, 1–9.
5. Tori, K., Dinh, T.T.H., Mather, C. Healthcare Professional Presenteeism during a COVID-19 Outbreak in an Australian Rural Healthcare Environment: A Case Analysis. Vol. 18, *International journal of environmental research and public health.* 2021.
6. Jose, S., Cyriac, M.C., Dhandapani, M. Health Problems and Skin Damages Caused by Personal Protective Equipment: Experience of Frontline Nurses Caring for Critical COVID-19 Patients in Intensive Care Units. *Indian J Crit care Med peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2021, 25, 134–9.
7. Atnafie, S.A., Anteneh, D.A., Yimenu, D.K., Kifle,

- Z.D. Assessment of exposure risks to COVID-19 among frontline health care workers in Amhara Region, Ethiopia: A cross-sectional survey. *PLoS One* [Internet]. 2021, 16, e0251000. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251000>
8. Olashore, A.A., Akanni, O.O., Oderinde, K.O. Neuroticism, resilience, and social support: correlates of severe anxiety among hospital workers during the COVID-19 pandemic in Nigeria and Botswana. *BMC Health Serv Res*. 2021, 21, 1–7.
9. Ching, S.M., Ng, K.Y., Lee, K.W., Yee, A., Lim, P.Y., Ranita, H., et al. Psychological distress among healthcare providers during COVID-19 in Asia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2021, 16, e0257983. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257983>
10. Aronsson, G., Theorell, T., Grape, T., Hammarström, A., Hogstedt, C., Marteinsdottir, I., et al. A systematic review including meta-analysis of work environment and burnout symptoms. *BMC Public Health*. 2017, 17, 1–13.
11. Koutsimani, P., Montgomery, A., Georganta, K. The Relationship Between Burnout, Depression, and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Frontiers in psychology*. 2019, p. 284.
12. Nishimura, Y., Miyoshi, T., Hagiya, H., Kosaki, Y., Otsuka, F. Burnout of Healthcare Workers amid the COVID-19 Pandemic: A Japanese Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18.
13. Chigwedere, O.C., Sadath, A., Kabir, Z., Arensman, E. The Impact of Epidemics and Pandemics on the Mental Health of Healthcare Workers: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18.
14. Joseph, B., Joseph, M. The health of the healthcare workers. Vol. 20, *Indian journal of occupational and environmental medicine*. 2016, p. 71–2.
15. Yulianto, H. Maslach Burnout Inventory-Human Services Survey (MBI-HSS) Versi Bahasa Indonesia: Studi Validasi Konstruk pada Anggota Polisi. *J Pengukuran Psikol dan Pendidikan Indones*. 2020, 9, 19–29.
16. Li, H., Zuo, M., Gelb, A.W., Zhang, B., Zhao, X., Yao, D., et al. Chinese Anesthesiologists Have High Burnout and Low Job Satisfaction: A Cross-Sectional Survey. *Anesth Analg*. 2018, 126, 1004–12.
17. Rotenstein, L.S., Torre, M., Ramos, M.A., Rosales, R.C., Guille, C., Sen, S., et al. Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *JAMA*. 2018, 320, 1131–50.
18. Shanafelt, T.D., Gradishar, W.J., Kosty, M., Satele, D., Chew, H., Horn, L., et al. Burnout and career satisfaction among US oncologists. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014, 32, 678–86.
19. Vandenbroucke, J.P., von Elm, E., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007, 4, e297.
20. Morgantini, L.A., Naha, U., Wang, H., Francavilla, S., Acar, Ö., Flores, J.M., et al. Factors contributing to healthcare professional burnout during the COVID-19 pandemic: A rapid turnaround global survey. *PLoS One*. 2020, 15, e0238217.
21. Barelo, S., Palamenghi, L., Graffigna, G. Burnout and somatic symptoms among frontline healthcare professionals at the peak of the Italian COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*. 2020, 290, 113129.
22. Abdelhafiz, A.S., Ali, A., Ziady, H.H., Maaly, A.M., Alorabi, M., Sultan, E.A. Prevalence, Associated Factors, and Consequences of Burnout Among Egyptian Physicians During COVID-19 Pandemic. *Front Public Heal*. 2020, 8, 1–9.
23. Faizah Ali, N., Jannah Nasution Raduan, N., Razali, S., Ismail, Z. Psychological Distress and Burnout. The Duo Phenomena Among Medical Officers in a Tertiary Hospital In Malaysia. *ASEAN J Psychiatry*. 2021, 22, 1–12.
24. Wu, Y., Wang, J., Luo, C., Hu, S., Lin, X., Anderson, A.E., et al. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage*. 2020, 60, e60–5.
25. Ritchie, H., Mathieu, E., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Ortiz-Ospina, E., et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* [Internet]. 2020, . Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
26. Torrente, M., Sousa, P.A., Sánchez-Ramos, A., Pimentao, J., Royuela, A., Franco, F., et al. To burn-out or not to burn-out: a cross-sectional study in healthcare professionals in Spain during COVID-19 pandemic. *BMJ Open*. 2021, 11, e044945.
27. Roslan, N.S., Yusoff, M.S.B., Razak, A.A., Morgan, K. Burnout Prevalence and Its Associated Factors among Malaysian Healthcare Workers during COVID-19 Pandemic: An Embedded Mixed-Method Study. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2021, 9.
28. Lin, R.-T., Lin, Y.-T., Hsia, Y.-F., Kuo, C.-C. Long working hours and burnout in health care workers: Non-linear dose-response relationship and the effect mediated by sleeping hours-A cross-sectional study. *J Occup Health*. 2021, 63, e12228.
29. Denning, M., Goh, E.T., Tan, B., Kanneganti, A., Almonte, M., Scott, A., et al. Determinants of burnout and other aspects of psychological well-being in healthcare workers during the Covid-19 pandemic: A multinational cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2021, 16, 1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238666>
30. Guercovich, A., Piazzioni, G., Waisberg, F., Mandó, P., Angel, M. Burnout syndrome in medical oncologists during the COVID-19 pandemic: Argentinian national survey. *Ecancermedicalscience*. 2021, 15, 1213.
31. Brienza, J.P., Bobocel, D.R. Employee age alters the effects of justice on emotional exhaustion and organizational deviance. *Front Psychol*.

- 2017, 8.
32. Gopal, R., Glasheen, J.J., Miyoshi, T.J., Prochazka, A. V. Burnout and internal medicine resident work-hour restrictions. *Arch Intern Med.* 2005, 165, 2595–600.
33. Wang, J., Wang, W., Laureys, S., Di, H. Burnout syndrome in healthcare professionals who care for patients with prolonged disorders of consciousness: A cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res.* 2020, 20, 1–10.
34. Zhang, H., Tang, L., Ye, Z., Zou, P., Shao, J., Wu, M., et al. The role of social support and emotional exhaustion in the association between work-family conflict and anxiety symptoms among female medical staff: a moderated mediation model. *BMC Psychiatry.* 2020, 20, 266.
35. Babore, A., Lombardi, L., Viceconti, M.L., Pignataro, S., Marino, V., Crudele, M., et al. Psychological effects of the COVID-2019 pandemic: Perceived stress and coping strategies among healthcare professionals. *Psychiatry Res.* 2020, 293, 113366.
36. WHO. COVID-19 : Occupational health and safety for health workers. *COVID-19 Occup Heal Saf Heal Work* [Internet]. 2021, , 1–16. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-HCW_advice-2021.1
37. Daryanto, B., Rahmadiani, N., Amorga, R., Kautsarani, I., Susilo, H., Persada Isma, S.P. Burnout syndrome among residents of different surgical specialties in a tertiary referral teaching hospital in Indonesia during COVID-19 pandemic. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2022, 14, 100994. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398422000355>
38. Descatha, A., Sembajwe, G., Pega, F., Ujita, Y., Baer, M., Boccuni, F., et al. The effect of exposure to long working hours on stroke: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environ Int* [Internet]. 2020, 142, 105746. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019332118>

Laporan Penelitian

Evaluasi Profil Kuman dan Sensitivitas Antibiotik dari Pasien Pneumonia selama Setahun di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

A Year Evaluation Microbial Profile and Antimicrobial Drugs Sensitivity from Pneumonia Patients in Saiful Anwar Hospital Malang

Yani Jane Sugiri¹, Rezki Tantular¹, Agus Andreas Santoso¹, Kristo Kurniawan¹, Yusuf Mustofa Abdul Haris¹

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang

Diterima 12 September 2022; direvisi 8 September 2022; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Rezki Tantular

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: tantular@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Pneumonia adalah infeksi pada jaringan paru(alveoli) yang disebabkan oleh bakteri, virus atau jamur

Metode: Studi retrospektif di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang pada bulan Januari – Mei 2019. Sampel yang digunakan adalah sampel sputum, spesimen bronkoskopi dan cairan pleura dari pasien pneumonia pada Instalasi Rawat Inap, Rawat Jalan, dan Ruang Perawatan Intensif. Pengolahan data menggunakan Microsoft Excel 2016.

Hasil: Pneumonia lebih sering terjadi pada laki-laki (58%) dibandingkan perempuan (42%) dengan rata-rata usia 56- 75 tahun. Profil kuman didapatkan patogen terbanyak pada sputum dari Instalasi Rawat Inap adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* sensitif Piperacillin/Tazobactam (sensitivitas 100%); dari Rawat Jalan adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* sensitif Amikacin (sensitivitas 100%); dari Ruang Perawatan Intensif adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* sensitif Ceftazidim (sensitivitas 100%). Patogen terbanyak pada sampel dari Instalasi Rawat Jalan adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* sensitif Ertapenem (sensitivitas 100%) sedangkan dari Ruang Perawatan Intensif adalah *Pseudomonas aeruginosa* spesimen bronkoskopi.

Kesimpulan: Patogen terbanyak pada cairan pleura dari Instalasi Rawat Inap adalah *Pseudomonas aeruginosa* sedangkan dari Ruang Perawatan Intensif adalah *Escherichia coli*. Tidak dapat dilakukan uji sensitivitas antibiotik pada isolat sampel spesimen bronkoskopi dari Instalasi Rawat Jalan, sampel cairan pleura dari Instalasi Rawat Inap serta Perawatan Intensif karena jumlah isolat yang kurang dari 30.

Kata kunci: Pneumonia; Profil kuman; Sensitivitas Antibiotik

ABSTRACT

Introduction: Pneumonia is an infection of the lungs (alveoli) caused by bacteria, viruses, or fungi

Method: Retrospective study conducted in Saiful Anwar Hospital on January - May 2019. Study samples are sputum, bronchoscopy specimen, or pleural fluid from pneumonia patients from the inpatient ward, outpatient care, and intensive care unit. Data was organized by Microsoft Excel 2016.

Result: Pneumonia is more frequent in male (58%) than female (42%) with average of age 56-75 years old. Microbial Profile results are the most common isolate of sputum from Inpatient Ward is *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* Piperacillin/Tazobactam sensitive (100% sensitivity); from Outpatient Care is *Klebsiella*



pneumoniae ss. pneumoniae Amikacin sensitive (100% sensitivity); from Intensive Care Unit is Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae Cefotaxime sensitive (100% sensitivity). The most common isolate of bronchoscopy specimen from Outpatient Care is Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae Ertapenem sensitive (100% sensitivity) while from the Intensive Care Unit is Pseudomonas aeruginosa.

Conclusion: *The most common isolate of pleural fluid from Inpatient Ward is Pseudomonas aeruginosa while from the Intensive Care is Escherichia coli. Antimicrobial drug sensitivity test could not be conducted on the isolate of bronchoscopy specimen from Outpatient Care, pleural fluid from Inpatient Ward as well as Intensive Care Unit because the isolate number is less than 30.*

Keywords: *Pneumonia; Microbial Profile; Antimicrobial drug sensitive.*

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan suatu peradangan akut yang mengenai parenkim paru akibat infeksi mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, ataupun parasit.⁽¹⁾ Pada pneumonia, sel asinus terisi dengan cairan radang baik dengan atau tanpa infiltrasi sel radang ke interstisium.⁽²⁾

Infeksi saluran napas bagian bawah, termasuk pneumonia, menjadi penyebab kematian tertinggi ketiga di seluruh dunia.⁽³⁾ Di Indonesia, pneumonia termasuk ke dalam 10 besar penyakit penyebab rawat inap di rumah sakit dengan tingkat fatalitas kasus 7,6%.⁽¹⁾ Pada tahun 2012, jumlah kasus pneumonia yang dilaporkan ke Dinas Kesehatan Prov. Jawa Timur sebesar 84.392 kasus.⁽⁴⁾

Bakteri diketahui merupakan penyebab sebagian besar kasus pneumonia.⁽¹⁾ Di banyak negara, penyebab utama pneumonia komunitas adalah bakteri gram positif sementara di Indonesia, bakteri penyebab terbanyak merupakan kombinasi antara bakteri batang gram negatif dengan kokus gram positif.⁽⁵⁾ Agen etiologi pneumonia dapat bervariasi dipengaruhi oleh kondisi klinis serta tempat perawatan pasien.⁽⁶⁾

Pemberian antibiotika empiris sebagai salah satu bagian tata laksana pneumonia perlu memperhatikan kemungkinan jenis bakteri penyebab berdasarkan profil kuman setempat, risiko resistensi antibiotika, serta keberadaan faktor komorbid pada pasien.⁽¹⁾

Tujuan dari penelitian ini adalah

untuk mengetahui profil kuman di Rumah Sakit Saiful Anwar sehingga dapat menjadi acuan dalam penyusunan profil kuman maupun pola sensitivitas antibiotika yang dapat berguna dalam pemilihan antibiotika untuk pneumonia.

METODE

Penelitian bersifat retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang pada bulan Januari – Mei 2019. Data diambil dari hasil isolat sputum di Laboratorium Mikrobiologi serta pemeriksaan sampel FOB dan cairan pleura pasien terdiagnosis pneumonia di Instalasi Rawat Inap, Poliklinik serta Ruang Perawatan Intensif Rumah Sakit Saiful Anwar.

Subjek penelitian merupakan pasien berusia lebih dari 14 tahun yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar pada periode 1 Januari – 31 Desember 2018 terdiagnosis pneumonia. Tidak ada kriteria eksklusi pada penelitian ini. Pengolahan data dilakukan menggunakan Microsoft Excel 2016.

HASIL

Profil Kuman Pasien Pneumonia di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Sepanjang tahun 2018, jumlah pasien laki-laki yang dirawat karena pneumonia berjumlah 58% sedangkan pasien perempuan berjumlah 42%. Jumlah pasien terbanyak adalah kelompok usia 56–75 tahun (42%). Dari pengumpulan sampel, didapatkan sejumlah 1.473 sampel sputum dari instalasi rawat inap Rumah Sakit Saiful Anwar.

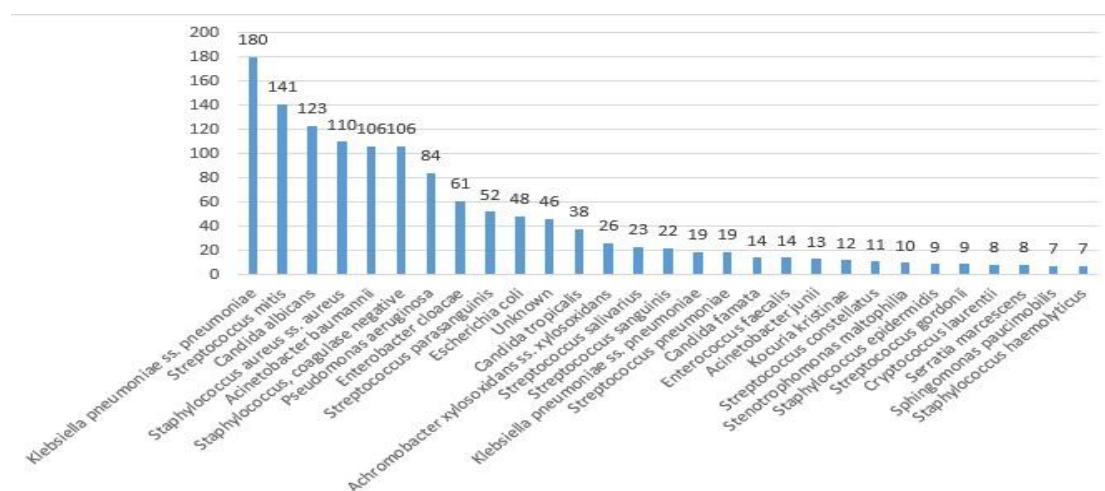
Data Pemeriksaan Sputum

Pada tahun 2018, 93 jenis kuman berhasil diisolasi dari 1.473 sampel sputum. Distribusi spesies kuman yang berhasil diisolasi dapat dilihat pada gambar 1.

Gambar 2 menunjukkan hasil uji sensitivitas terhadap lima kuman patogen terbanyak diisolasi dari sampel kultur sputum di Instalasi Rawat Inap. *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* ditemukan pada 180 sampel. *Piperacilin/Tazobactam*, *Amikacin*, *Trimethoprim/Sulfamethoxazol-*

le, *Meropenem*, *Nitrofurantoin*, dan *Tigecycline* menjadi antibiotika dengan hasil sensitivitas 100%.

Staphylococcus aureus ss. *aureus* ditemukan pada 97 sampel dengan *Nitrofurantoin* dan *Tigecycline* sebagai antibiotika dengan hasil sensitivitas 100%. *Acinetobacter baumannii* ditemukan pada 95 sampel dengan *Amoxicillin/Clavulanic acid* dan *Piperacillin/Tazobactam* sebagai antibiotika dengan hasil sensitivitas 100%.



Gambar 1. Distribusi Spesies Kuman pada Sputum di Instalasi Rawat

Pseudomonas aeruginosa ditemukan pada 76 sampel. *Piperacilin/Tazobactam*, *Ceftazidim*, *Cefepime*, dan *Aztreonam* merupakan antibiotika yang memberikan hasil sensitivitas 100%.

Enterobacter cloacae ditemukan pada 56 sampel dengan *Meropenem* dan *Amikacin* sebagai antibiotika yang memberikan hasil sensitivitas 100%.

Data Pemeriksaan Fiber Optic Bronchoscopy (FOB)

Pada tahun 2018, 87 jenis kuman berhasil diisolasi dari 238 sampel FOB. Distribusi spesies kuman yang berhasil diisolasi tampak pada gambar 3.

Gambar 4 menunjukkan hasil uji sensitivitas terhadap lima kuman patogen terbanyak yang ditemukan. *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* ditemukan pada 180 sampel. *Ertapenem*, *Meropenem*, dan *Amikacin* menjadi antibiotika yang memberikan sensitivitas 100%.

Staphylococcus aureus ss. *aureus* ditemukan pada 97 sampel dengan *Gen-*

tamicin, *Nitrofurantoin*, *Linezolid*, *Vancomycin*, *Tetracycline*, dan *Tigecycline* sebagai antibiotika dengan sensitivitas 100%. *Acinetobacter baumannii* ditemukan pada 95 sampel. *Ampicillin/Sulbactam*, *Piperacillin/Tazobactam*, *Ceftazidime*, *Cefepime*, *Meropenem*, *Amikacin*, *Gentamicin*, *Ciprofloxacin*, *Levofloxacin*, *Trimethoprim/Sulfamethoxazole*, dan *Tigecycline* menjadi antibiotika yang memberikan sensitivitas 100%.

Pseudomonas aeruginosa ditemukan pada 76 sampel dengan *Cephalothin* sebagai antibiotika dengan sensitivitas 100%. *Enterobacter cloacae* ditemukan pada 56 sampel dengan *Meropenem* dan *Amikacin* sebagai antibiotika dengan sensitivitas 100%.

Data Pemeriksaan Cairan Pleura

Dilakukan pemeriksaan cairan pleura pada 49 pasien dari total 1.473 pada tahun 2018. Jumlah isolat setiap jenis bakteri yang tidak mencapai 30 menyebabkan tidak dapat dilakukannya uji

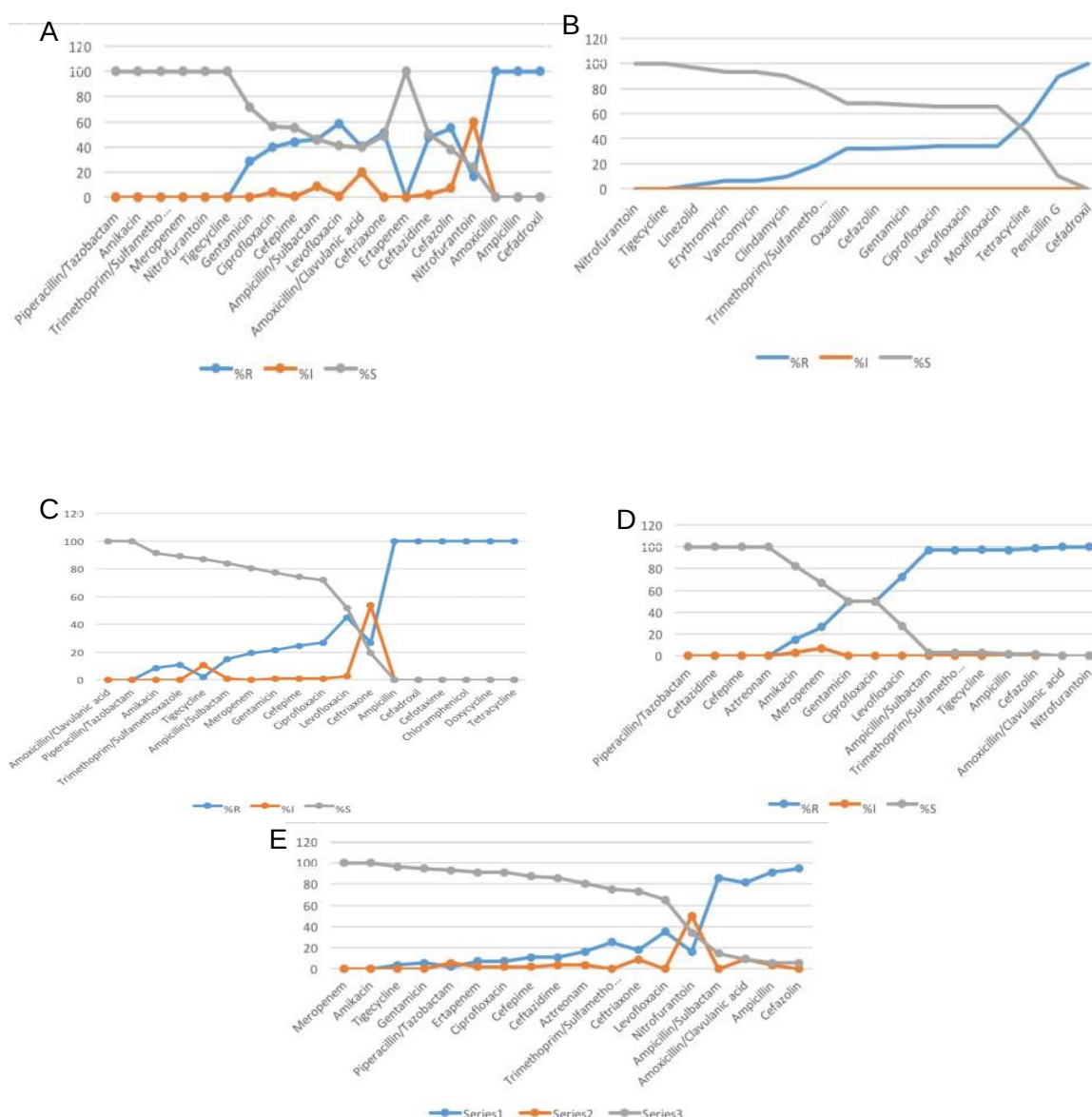
sensitivitas antibiotika. Dari total 25 jenis kuman, lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi adalah *Pseudomonas aeruginosa* (8,16%), *Escherichia coli* (6,12%), *Acinetobacter baumannii* (4,08%), *Burkholderia cepacia* (4,08%), dan *Salmonella sp.* (4,08%).

Profil Kuman Pasien Pneumonia di Poliklinik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

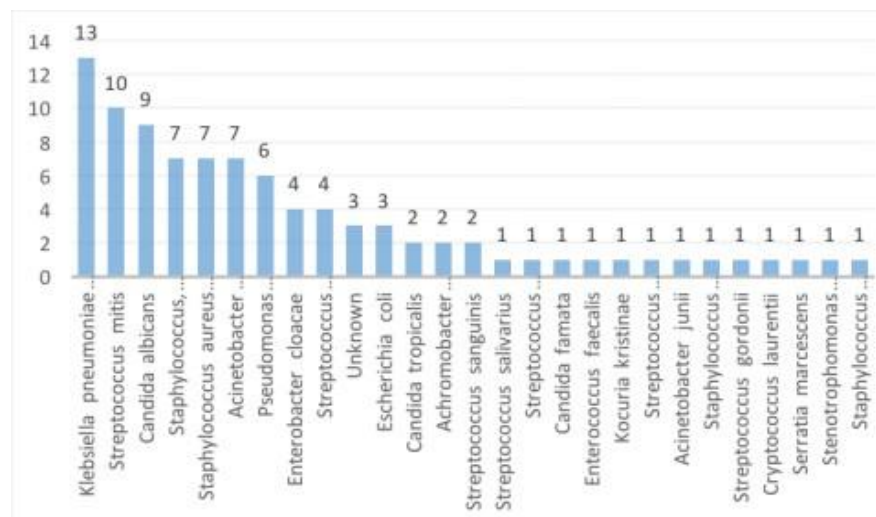
Pada tahun 2018 didapatkan jumlah pasien laki-laki yang terdiagnosis pneumonia sebesar 57% sedangkan

jumlah pasien perempuan berjumlah 43%. Usia terbanyak pasien yang terdiagnosis

Berdasarkan hasil uji statistik *Spearman* antara asupan zat antioksidan (vitamin A, vitamin C, vitamin E) terhadap lama hari perawatan pasien konfirmasi Covid-19, didapatkan hasil bahwa $p = 0,001$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara asupan zat antioksidan (Vitamin A, C, E) terhadap lama hari rawat pasien konfirmasi Covid19.



Gambar 2. Hasil uji sensitivitas antibiotika terhadap lima kuman patogen terbanyak diisolasi dari sampel kultur sputum di Instalasi Rawat Inap. A) *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, B) *Staphylococcus aureus* ss. *aureus*, C) *Acinetobacter baumannii*, D) *Pseudomonas aeruginosa*, E) *Enterobacter cloacae*.



Gambar 3. Distribusi spesies kuman dari sampel FOB

Pneumonia adalah kelompok usia 56-75 tahun (40%, n= 428).

Data Pemeriksaan Sputum

Pada tahun 2018, didapatkan 55 jenis kuman yang diisolasi dari 428 sampel sputum. Gambar 5 menunjukkan distribusi kuman pada sampel sputum dari Poliklinik Rumah Sakit Saiful Anwar. *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* ditemukan pada 74 sampel dengan Amikacin menjadi antibiotika yang memberikan hasil sensitivitas 100%.

Data Pemeriksaan FOB

Pada tahun 2018 dilakukan pemeriksaan FOB pada satu pasien dengan pneumonia dari poliklinik. Kuman patogen terbanyak yang ditemukan adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* (100%). Pola resistensi antibiotik tidak dapat dilakukan karena jumlah isolat yang tidak memenuhi persyaratan.

Data Pemeriksaan Cairan Pleura

Pada tahun 2018 dilakukan pemeriksaan cairan pleura pada satu pasien dengan pneumonia dari poliklinik. Didapatkan 10% organisme

yang tidak mengalami pertumbuhan, *Streptococcus pyogenes* sebesar 12%, serta *Achromobacter xylosoxidans* ss. *xylosoxidans*, *Bacillus* sp., *Providencia stuartii*, dan organisme yang masih belum diketahui jenisnya dengan jumlah yang sama yaitu 6%.

Profil Kuman Pasien Pneumonia di Ruang Perawatan Intensif RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Pada tahun 2018 jumlah pasien laki-laki yang terdiagnosis pneumonia ditemukan sebesar 58% sedangkan pasien perempuan berjumlah 42%. Kelompok usia terbanyak adalah usia 56-75 tahun dengan persentase 47% (n=208).

Data Pemeriksaan Sputum

Pada tahun 2018 didapatkan 87 jenis kuman yang berhasil diisolasi dari 1.225 sampel. Distribusi spesies kuman yang ditemukan pada sampel sputum dapat dilihat pada gambar 6.

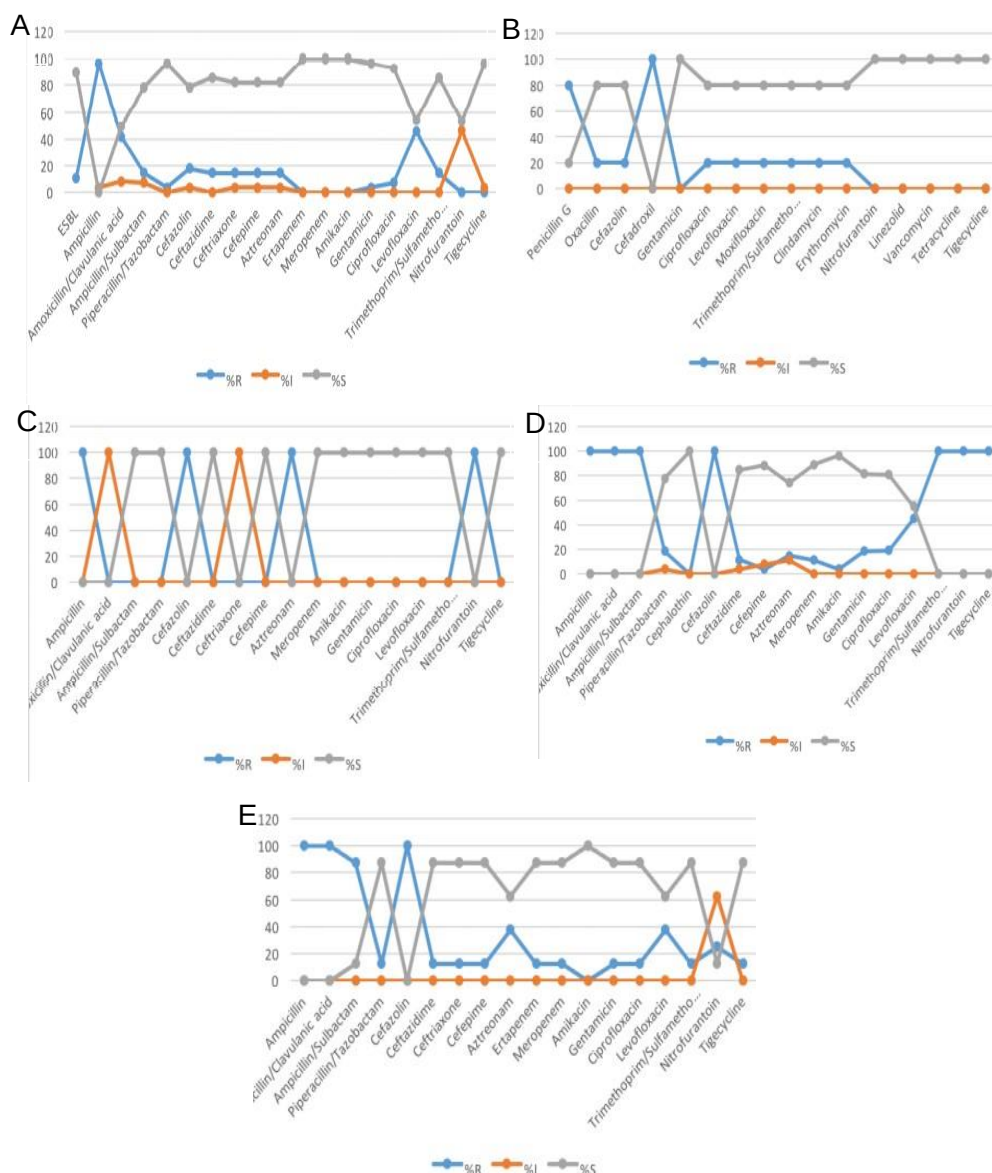
Gambar 7 menunjukkan hasil uji sensitivitas terhadap lima kuman patogen terbanyak yang ditemukan. *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* ditemukan pada 220 sampel. Ceftazidim, Amikacin, Gentamicin, dan

Fosfomicin menjadi antibiotika yang memberikan sensitivitas 100%.

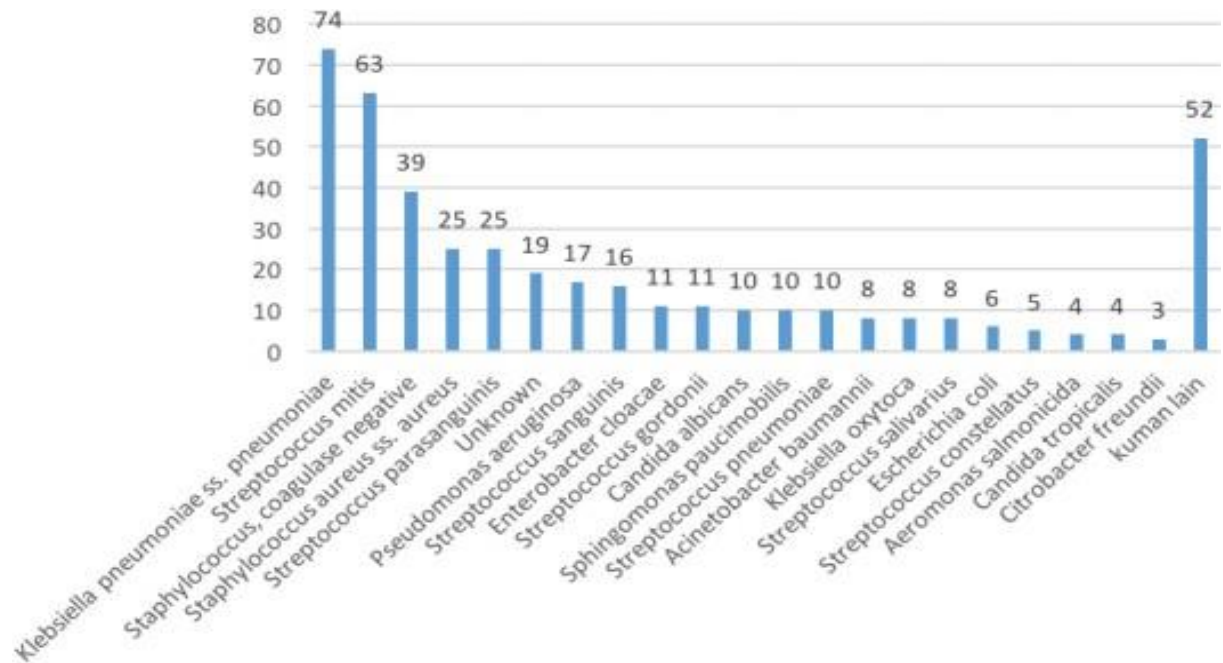
Staphylococcus aureus ss. aureus ditemukan pada 108 sampel. Oxacillin, Cefazolin, Cefotixin, Gentamycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Clindamycin, Erythromycin, Nitrofurantoin,

Vancomycin, dan Tigecycline merupakan antibiotika yang menunjukkan sensitivitas 100%.

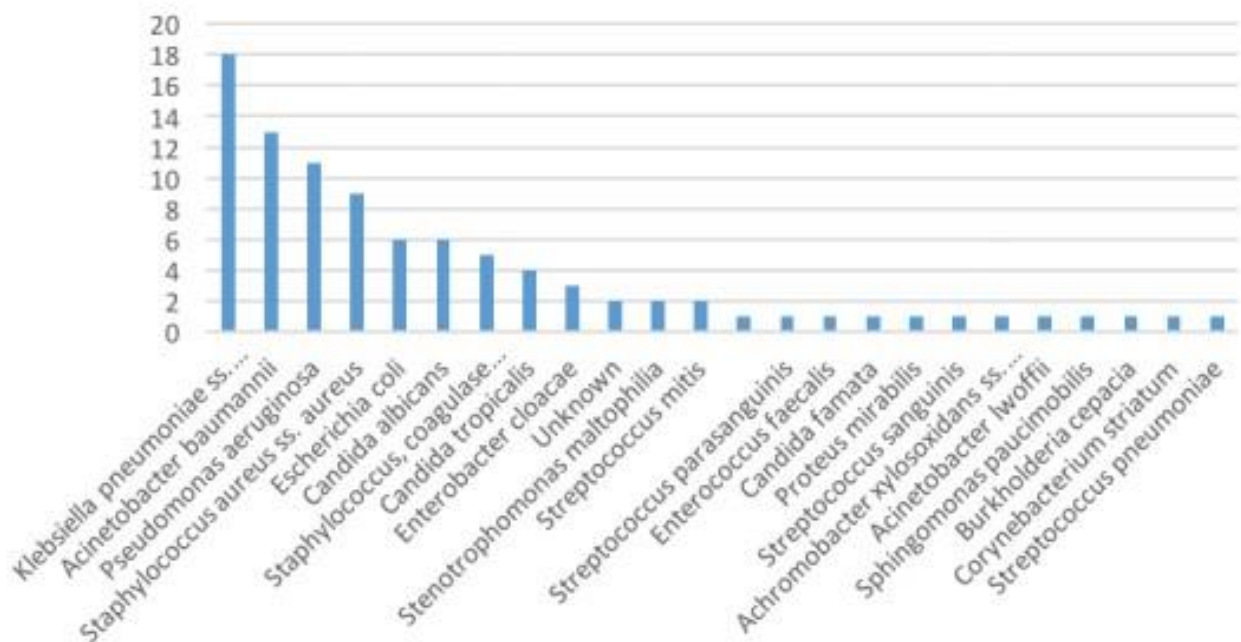
Acinetobacter baumannii ditemukan pada 163 sampel dengan Tigecycline sebagai antibiotika yang memberikan sensitivitas tertinggi sebesar 56,8%.



Gambar 4. Hasil uji sensitivitas antibiotika terhadap lima kuman patogen terbanyak dari pemeriksaan FOB. A) *Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae*, B) *Staphylococcus aureus ss. aureus*, C) *Acinetobacter baumannii*, D) *Pseudomonas aeruginosa*, E) *Enterobacter cloacae*.



Gambar 5. Distribusi spesies kuman dari sampel sputum di Poliklinik



Gambar 6. Distribusi spesies kuman dari sampel sputum di Ruang Perawatan Intensif

Pseudomonas aeruginosa ditemukan pada 137 sampel dengan Amikacin sebagai antibiotika dengan sensitivitas tertinggi yaitu 80,3%.

Escherichia coli ditemukan pada 71 sampel. Oxacillin, Cefazolin, Cefoxitin, Gentamycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Clindamycin, Erythromycin, Nitrofurantoin, Vancomycin, dan Tigecycline sebagai antibiotika yang menunjukkan sensitivitas 100%.

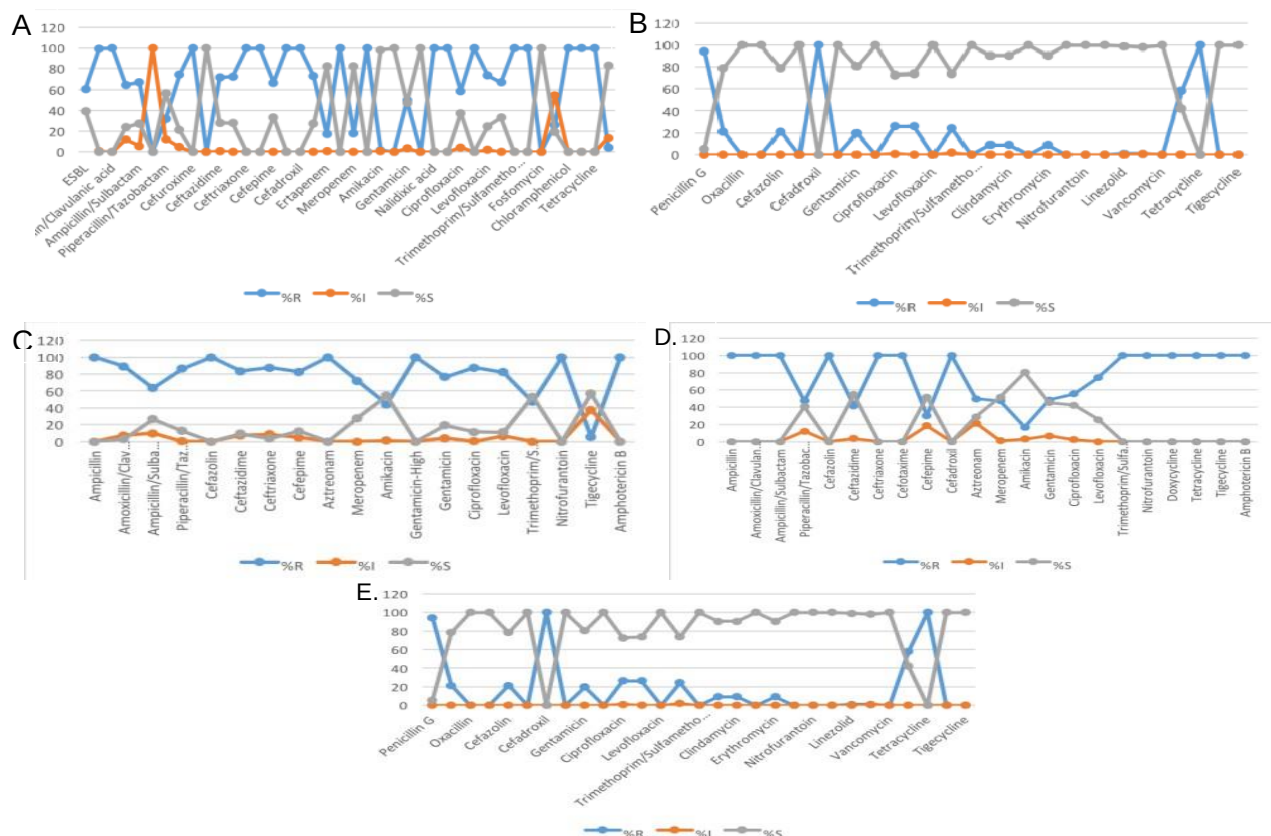
Data Pemeriksaan FOB

Pada tahun 2018 dilakukan pemeriksaan FOB pada 13 isolat pasien dengan pneumonia yang dirawat di Ruang Perawatan In-

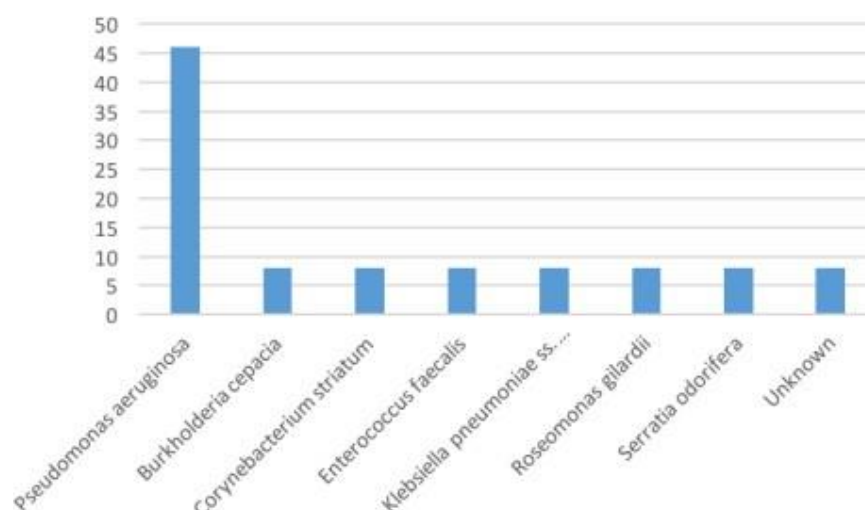
tensif. Distribusi kuman yang berhasil diisolasi dapat dilihat pada gambar 8 dengan *Pseudomonas aeruginosa* menjadi patogen terbanyak (46%). Pola resistensi antibiotik tidak dapat dilakukan karena jumlah isolat setiap jenis bakteri yang tidak mencapai 30.

Data Pemeriksaan Cairan Pleura

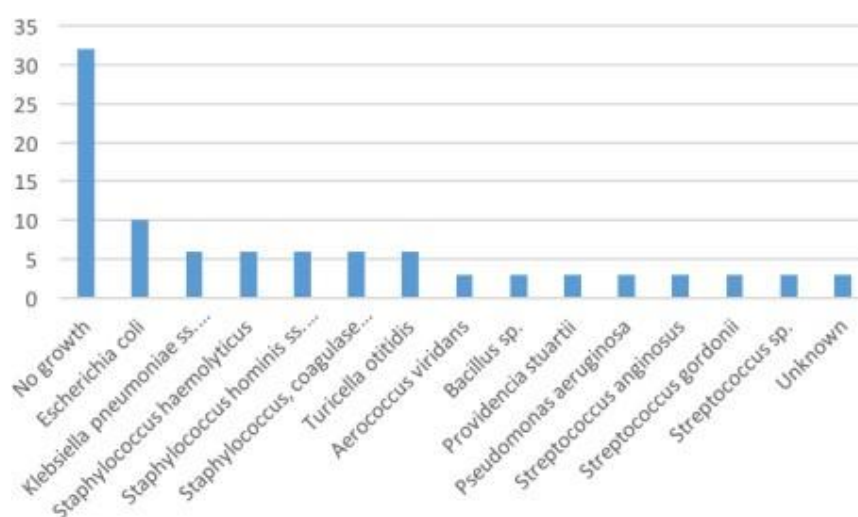
Pada tahun 2018 dilakukan pemeriksaan cairan pleura pada 31 isolat pasien dengan pneumonia yang dirawat di Ruang Perawatan Intensif. Didapatkan 15 jenis kuman berbeda pada isolat seperti tampak pada gambar 9. Jumlah isolat yang tidak mencapai 30 menyebabkan tidak dapat dilakukannya pemetaan resistensi antibiotik.



Gambar 7. Hasil uji sensitivitas antibiotika terhadap lima kuman patogen terbanyak diisolasi dari sampel kultur sputum. A) *Klebsiella pneumoniae* ss. pneumoniae, B) *Staphylococcus aureus* ss. aureus, C) *Acitenobacter baumannii*, D) *Pseudomonas aeruginosa*, E) *Escherichia coli*.



Gambar 8. Distribusi spesies kuman dari sampel FOB di Ruang Perawatan Intensif



Gambar 9. Distribusi spesies kuman dari cairan pleura di Ruang Perawatan Intensif

PEMBAHASAN

Didapatkan lebih banyak pasien laki-laki yang terdiagnosis pneumonia dibandingkan dengan pasien perempuan. Sepanjang tahun 2018, jumlah pasien laki-laki yang terdiagnosis pneumonia adalah 58% sementara pasien perempuan 42%.

Berdasarkan kelompok usia, kelompok usia terbanyak terdiagnosis pneumonia adalah usia 56- 75 tahun dengan jumlah 619 pasien (42%). Hal ini serupa dengan data pada tahun 2017 yaitu 40,3% pada kelompok usia tersebut.

Pada sampel sputum pasien pneumonia di Instalasi Rawat Inap, didapatkan *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*

(12,22%), *Staphylococcus aureus* ss. *aureus* (7,47%), *Acinetobacter baumannii* (7,20%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,70%), dan *Enterobacter cloacae* (4,14%) sebagai lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi.

Pada tahun 2018, *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* ditemukan paling sensitif terhadap Piperacillin/Tazobactam, Amikacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole Meropenem, Nitrofurantoin, dan Tigecycline. Hal ini berbeda dengan hasil yang ditemukan pada tahun 2015 dimana Amikacin dan Meropenem menjadi antibiotika dengan sensitivitas terbaik yaitu 94% dan 80%.

Nitrofurantoin dan Tigecycline diketahui memberikan sensitivitas sebesar 100% terhadap *Staphylococcus aureus* ss.aureus yang diikuti Linezolid (96,8%), Erythromycin (93,6%), dan Vancomycin (93,6%) pada tahun 2018. Hal ini berbeda dengan tahun 2015 dimana antibiotika dengan sensitivitas terbaik bagi *Staphylococcus aureus* adalah Meropenem (91%) dan Ertapenem (77%).

Amoxicillin/Clavulanic acid dan Piperacillin/Tazobactam merupakan antibiotika dengan sensitivitas 100% terhadap *Acinetobacter baumannii* yang diikuti oleh Amikacin (91,4%), Trimethoprim/Sulfamethoxazole (89,1%), dan Tigecycline (87,1%) pada tahun 2018. Sementara itu pada tahun 2015, *Acinetobacter baumannii* paling sensitif terhadap Meropenem (80%) dan Ertapenem (76%).

Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepime, dan Aztreonam memberikan sensitivitas 100% terhadap *Pseudomonas aeruginosa* yang diikuti oleh Amikacin (82,4%), Meropenem (66,7%), Gentamicin (50%), dan Ciprofloxacin pada tahun 2018. Hal ini berbeda dengan tahun 2015 dimana *Pseudomonas aeruginosa* paling sensitif terhadap Tigecycline (100%) dan Amikacin (86%).

Meropenem dan Amikacin memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap *Enterobacter cloacae* (100%) yang diikuti dengan Tigecycline (96,4%), Gentamicin (94,6%), dan Piperacillin/Tazobactam (50%) pada tahun 2018. Hal ini berbeda dengan yang ditemukan pada tahun 2015 dimana sensitivitas paling tinggi adalah Amikacin, Nitrofurantoin, dan Tigecycline dengan persentase 100%.

Pada isolat aspirasi FOB pasien rawat inap, ditemukan lima kuman terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* (12,22%), *Staphylococcus aureus* ss. *aureus* (7,47%), *Acinetobacter baumannii* (7,20%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,70%), dan *Enterobacter cloacae* (4,14%) sementara

ra kuman terbanyak pada tahun 2017 adalah *Serratia marcescens* (28,24%), *Pseudomonas aeruginosa* (23,5%), *Staphylococcus coagulase negative* (14,12%), dan *Klebsiella pneumoniae* (12,9%).

Klebsiella pneumoniae diketahui paling sensitif terhadap Ertapenem, Meropenem, dan Amikacin yang diikuti Piperacillin, Tigecycline, dan Gentamicin dengan sensitivitas 96,4% lalu Extendex Spectrum Beta Lactamase/ESBL sebesar 89,3%.

Gentamicin, Nitrofurantoin, Linezolid, Vancomycin, Tetracycline, dan Tigecycline merupakan antibiotika dengan sensitivitas tertinggi terhadap *Staphylococcus aureus* (100%) yang diikuti oleh Penicillin G, Oxacillin Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Clindamycin, dan Erythromycin dengan sensitivitas 80%.

Acinetobacter baumannii paling sensitif terhadap Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidime, Cefepime, Meropenem, Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, dan Tigecycline dengan sensitivitas 100%.

Cephalothin merupakan antibiotika dengan sensitivitas 100% terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Amikacin, Meropenem, Cefepime, Gentamicin, dan Ciprofloxacin juga memiliki sensitivitas yang baik yaitu lebih dari 80%.

Meropenem dan Amikacin menjadi antibiotika dengan sensitivitas tertinggi terhadap *Enterobacter cloacae* (100%). Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefepime, Aztreonam, Ertapenem, Meropenem, Gentamicin, Ciprofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Tigecycline, dan Aztreonam juga memiliki sensitivitas yang baik yaitu lebih dari 60%.

Tidak didapatkan data terkait pola distribusi kuman dan sensitivitas antibiotik dari poliklinik dan ruang intensif tahun sebelumnya sehingga tidak dapat dilakukan perbandingan dengan data hasil penelitian.

Data terkait hasil kultur cairan pleura di Instalasi Rawat Inap, poliklinik, dan Ruang Perawatan Intensif serta hasil kultur FOB di poliklinik dan Ruang Perawatan Intensif tahun sebelumnya juga tidak ditemukan.

SIMPULAN

Pneumonia lebih banyak ditemukan pada pasien laki-laki (58%) dibandingkan perempuan (42%) dengan usia rata-rata 56-75 tahun. Lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi dari sputum di Instalasi Rawat Inap adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ss. *aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter cloacae* sedangkan kuman patogen terbanyak di poliklinik adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ss. *aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, dan *Acinetobacter baumannii*.

Pada sampel sputum dari Ruang Perawatan Intensif, lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ss. *aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, dan *Acinetobacter baumannii*. Pada sampel FOB di Instalasi Rawat Inap, lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi adalah *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ss. *aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter cloacae* sementara kuman patogen terbanyak di Ruang Perawatan Intensif adalah *Pseudomonas aeruginosa*.

Lima kuman patogen terbanyak yang berhasil diisolasi dari sampel cairan pleura di Instalasi Rawat Inap adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, dan *Salmonella* sp sedangkan kuman patogen terbanyak di Ruang Perawatan Intensif adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Staphylococcus hominis* ss. *hominis*, *Staphylococcus coagulase negative*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tim Kelompok Kerja Pneumonia. 2014. Pneumonia Komunitas: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter paru Indonesia, Jakarta, p.3-35.
2. Soedarsono, Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. 2013. Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair, Surabaya, p.153- 174.
3. WHO Disease and injury country estimates. World Health Organization (WHO). 2004. Retrieved 11 Nov 2009.
4. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2013. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2012. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, Surabaya, p.27- 28
5. Chamberlain NR. Lower Respiratory Tract Infections. 2014. Cited June 5th 2017.<http://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/website/lectures/lecture/dxlr.htm>
6. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. 2012. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in a Population-Based Study: Link Between Etiology and Patients Characteristics, Process-of-care, Clinical Evolution and Outcomes. BMC Infectious Disease. Vol 12(134): 1-9.

Tinjauan Pustaka

Peran Tanaman Artemisia pada Akne Vulgaris

The Role of Artemisia in Acne Vulgaris : A Review

Lita Setyowatie¹, Agita Danaparamita Dharsono¹

¹ Dept. Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

Diterima 24 September 2022; direvisi -; publikasi 25 oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Agita Danaparamita Dharsono,
Dermatologi dan Venerologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar
Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No.
2, Malang 65112, Jawa Timur – In-
donesia

Email:

agitanaparamita@gmail.com

ABSTRAK

Akne vulgaris merupakan masalah yang sering kali menjadi alasan pasien berobat. Akne vulgaris dapat mengganggu kualitas hidup penderitanya karena dapat menurunkan rasa percaya diri, terutama pada derajat berat. Terapi yang ada saat ini seperti retinoid dan antibiotik sering kali memicu masalah lain seperti iritasi akibat penggunaan retinoid dan resisten akibat penggunaan antibiotik topikal jangka panjang. Saat ini telah banyak dilakukan penelitian untuk mencari terapi alternatif pilihan untuk akne vulgaris, salah satu alternatif yang sedang dikembangkan adalah dengan menggunakan ekstrak dari tanaman *Artemisia* atau lebih banyak dikenal dengan *Mugwort*. Tanaman ini banyak digunakan sebagai tanaman obat tradisional karena memiliki berbagai aktivitas, seperti antioksidan, anti bakteri, anti jamur, dan anti parasit. Peran anti bakteri pada ekstrak tanaman *Artemisia* dapat menghambat pertumbuhan berbagai bakteri seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Propionibacterium acnes*. Penggunaan ekstrak tanaman ini dilaporkan memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan dengan penggunaan bahan kimia. Pemanfaatan ekstrak tanaman *Artemisia* pada terapi akne vulgaris dapat dipertimbangkan karena kemampuan anti bakteri yang dimilikinya.

Kata Kunci: AKNE VULGARIS , artemisia, mugwort, terapi alternatif

ABSTRACT

Acne vulgaris is a problem that is often the reason patients seek treatment. Acne vulgaris can interfere with the patient's quality of life because it can reduce self-confidence, especially in severe degree of acne. Current therapies such as retinoids and antibiotics often trigger other problems such as irritation from retinoid use and resistance to long-term use of topical antibiotics. Currently, many studies have been carried out to find alternative therapies for acne vulgaris, one alternative that is being developed is to use extracts from the Artemisia plant or better known as Mugwort. This plant has been widely used as a traditional medicine because it has various activities, such as antioxidant, anti-bacterial, anti-fungal, and anti-parasitic. The anti-bacterial role of Artemisia plant extract can inhibit the growth of various bacteria such as Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, and Propionibacterium acnes. Artemisia extract inhibits bacterial growth by dissolve the structure of the bacterial cell wall. The use of plant extracts is also known to have minimal side effects compared to the use of chemicals. Because of this Artemisia extract is believed to be an alternative therapy for acne vulgaris. There are several facial skin care products that use Artemisia extract in the form of creams with different concentrations to be an alternative therapy for acne vulgaris.

Keywords: acne, Artemisia, Mugwort, anti-bacterial, alternative therapy

PENDAHULUAN

Akne vulgaris merupakan inflamasi kronis dengan yang disebabkan oleh berbagai faktor pada unit pilosebacea, dengan paling banyak terjadi pada masa pubertas.⁽¹⁾ Gambaran klinis biasanya polimorfik seperti komedo, papul, pustul, dan nodul. Area predileksi akne vulgaris adalah pada daerah yang terdapat kelenjar sebacea yang lebih aktif, seperti wajah, dada, punggung bagian atas dan lengan bagian atas.⁽²⁾ Akne vulgaris dapat ditemukan di segala usia, dengan prevalensi 85% terjadi pada remaja dengan rentan usia 15 – 18 tahun.⁽³⁾

Tanaman *Artemisia L* termasuk dalam genus *Anthemideae* yang merupakan salah satu tanaman yang banyak ditemukan diberbagai benua dan diketahui memiliki banyak manfaat. Pada pengobatan tradisional, diketahui seluruh bagian tanaman ini dimanfaatkan sebagai tanaman obat, karean diketahui memiliki aktivitas anti jamur, anti bakteri, anti virus, dan anti parasit. Tanaman ini dapat dikonsumsi dalam bentuk teh maupun dilakukan ekstraksi untuk mendapatkan minyak atsirinya.^(4,5)

Pemberian antibiotik pada kasus akne vulgaris direkomendasikan karena adanya keterlibatan *P.acnes*. Penggunaan terapi antibiotik pada derajat sedang hingga berat ini digunakan dalam jangka panjang, dan hal ini menyebabkan resistensi. Penggunaan alternatif atau adjuvan terapi untuk akne vulgaris mulai dipertimbangkan, salah satunya menggunakan tanaman *Artemesia L*.^(1,4) Tinjauan pustaka ini akan membahas mengenai peran tanaman *Artemesia* pada kasus akne vulgaris.

AKNE VULGARIS

Etiologi dan Epidemiologi

Akne vulgaris merupakan suatu inflamasi kronis yang bersifat *self-limited disease*. Beberapa etiologi diduga turut berperan, antara lain hipersekresi kelenjar sebum, hiperkeratinisasi, koloni *P. acnes*, dan

proses inflamasi. Beberapa faktor lain juga dianggap berperan seperti genetik, ras, hormonal, stres, obat-obatan (lithium, steroid, anti konvulsan), kosmetik, dan diet.^(5,6)

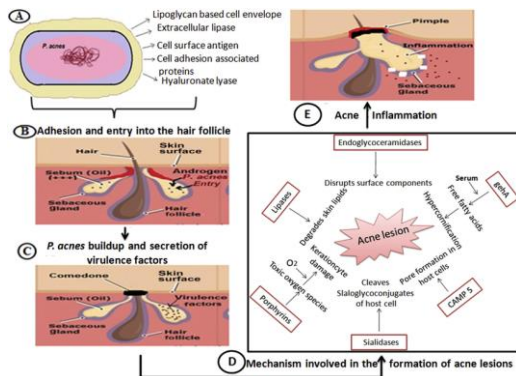
Data prevalensi dunia mengatakan pasien akne vulgaris 80 – 85% terjadi pada remaja dengan puncak insiden usia 15 – 18 tahun, 12% pada perempuan usia > 25 tahun dan 3% pada usia 35 – 44 tahun. Akne vulgaris yang lebih berat terlihat pada laki-laki.⁽²⁾ Akne juga dapat muncul sejak neonatus tetapi dalam banyak kasus, sembuh secara spontan.⁽⁷⁾ Berdasarkan data di poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) RS dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), pasien baru akne vulgaris pada tahun 2015 sebanyak 4,72% dan 4,67% pada tahun 2016.⁽⁸⁾

Patofisiologi

Empat penyebab utama yang berperan dalam terjadinya akne vulgaris, yaitu hiperproliferasi epidermis folikular, produksi sebum yang berlebihan, proses inflamasi, kehadiran dan aktivitas *P. acnes*.⁽⁹⁾ Komedo terbentuk karena adanya hiperproliferasi epidermal folikular. Lapisan epitel bagian atas dari folikel rambut (infundibulum), menjadi hiperkeratotik dengan meningkatnya kohesi dari keratinosit, sehingga menyebabkan tersumbatnya muara folikel. Selanjutnya adalah produksi sebum yang berlebihan. Sebum memiliki komponen berupa trigliserida dan lipoperoxidase memainkan peranan penting dalam patogenesis akne. Asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) yang merupakan pecahan dari trigliserida oleh bantuan *P. acnes*, yang merupakan flora normal pada folikel sebacea, akan memicu terjadinya kolonisasi *P. acnes*. Lipoperoxidase mengekspresikan sitokin proinflamasi dan mengaktifasi jalur *peroxisome proliferator-activated reseptor* (PPAR), yang menghasilkan peningkatan sebum. Mikrokomedo akan terus berkembang dengan

keratin yang padat, sebum dan bakteri yang pada akhirnya menyebabkan ruptur dari dinding folikel. Proses tersebut dengan cepat merangsang proses inflamasi.⁽¹⁰⁾

Dinding sel *P. acnes* memiliki antigen karbohidrat akan merangsang terbentuknya antibodi. Antibodi anti-*propionibacterium* memicu respon inflamasi dengan aktivasi kaskade proinflamasi.^(10,11)



Gambar 1. Patofisiologi Akne.⁽¹¹⁾

Diagnosis Akne Vulgaris

Penegakkan diagnosis akne vulgaris dilakukan berdasarkan evaluasi gambaran klinis, yaitu ditemukannya lesi khas akne vulgaris. Lesi akne vulgaris dapat berupa lesi non-inflamasi dan lesi inflamasi seperti komedo (terbuka dan tertutup), papul, pustul, nodul, atau kista pada daerah predileksi. Lesi non-inflamasi berupa komedo, yaitu komedo tertutup (*whiteheads*) dan komedo terbuka (*blackheads*).^(5,12)

Gambaran lesi inflamasi dari akne vulgaris berupa papul, pustul, hingga nodul/nodulo kistik. Area sekitarnya terdapat eritema yang mengindikasikan suatu inflamasi. Pada perjalanannya, lesi yang

membalik akan meninggalkan lesi hiperpigmentasi pasca akne hingga jaringan parut. Akne vulgaris paling banyak dikeluhkan pada daerah wajah, punggung, dada, dan bahu. Secara umum, tidak ada indikasi untuk pemeriksaan laboratorium pada pasien dengan akne vulgaris, kecuali bila pasien terdapat gejala yang mengarah pada hiperandrogenisme, hirsutisme, atau periode menstruasi yang tidak teratur pada pasien wanita. Pemeriksaan histopatologis juga bukan pemeriksaan baku emas untuk diagnosis akne vulgaris. Pemeriksaan histopatologis tidak menunjukkan gambaran yang khas untuk akne. Pemeriksaan penunjang lain, seperti dermoskopi, belum direkomendasikan menjadi pemeriksaan standar untuk akne vulgaris.⁽⁵⁾

Pada akne vulgaris, didapatkan beberapa sistem skoring yang dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan akne vulgari. Salah satu yang sering digunakan adalah sistem skoring yang digagas oleh Lehman pada 2002, akne dibagi menjadi 3 derajat keparahan, yaitu ringan, sedang berat. Komponen yang dinilai pada sistem skoring ini adalah jumlah dari lesi komedo, pustul, dan kista (Tabel 1).

Tatalaksana Akne Vulgaris

Prinsip dasar tatalaksana akne vulgaris mengacu pada patofisiologinya.^{13,16} Pemilihan tatalaksana akne vulgaris dipilih berdasarkan derajat keparahannya, dimana terdapat pilihan terapi berupa terapi topikal dan terapi sistemik (Tabel 2).⁽⁹⁾

Tabel 1. Derajat Keparahannya Akne Vulgaris⁽²⁸⁾

Derajat Akne Vulgaris	Kriteria			
	Komedo	Pustul	Kista	Total
Ringan	< 20	<15	0	<30
Sedang	20 – 100	15 – 50	<5	30 – 125
Berat	>100	>50	>5	>125

Tabel 2. Tatalaksana Akne Vulgaris

AKNE VULGARIS			
	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat
LINI PERTAMA	Retinoid topikal atau kombinasi*	Topikal retinoid + antimikrobia topikal atau kombinasi*	Oral antibiotik + topikal retinoid ± BPO atau kombinasi*
LINI KEDUA	Dapson topikal/ <i>azelaic acid</i> / <i>salicylic acid</i>	Dapson topikal/ <i>azelaic acid</i> / <i>salicylic acid</i>	Oral antibiotik + topikal retinoid ± BPO atau kombinasi*
TERAPI LAINNYA	Ekstraksi komedo	<i>Laser/light therapy</i> , <i>photodynamic therapy</i>	Ekstraksi komedo, <i>laser/light therapy</i> , <i>photodynamic therapy</i>
TERAPI PEMELIHARAAN	Topikal retinoid ± BPO atau kombinasi*	Topikal retinoid ± BPO atau kombinasi*	Topikal retinoid ± BPO atau kombinasi*

*BPO/ eritromisin, BPO/ klindamisin, adapalen/BPO, tretinoin/klindamisin

ARTEMESIA L.

Profil dan Pemanfaatan *Artemisia L.*

Artemisia L. termasuk dalam suku Anthemideae dan terdiri lebih dari 500 spesies, yang terutama ditemukan di Asia, Eropa, dan Amerika Utara.^(13,14) Sejumlah besar anggota suku Anthemideae penting sebagai bunga dan tanaman hias, serta tanaman obat dan aromatik, banyak di antaranya menghasilkan minyak atsiri yang digunakan dalam pengobatan tradisional dan modern, dan dalam industri kosmetik dan farmasi.⁽¹⁴⁾ Genus *Artemisia L.* terdiri dari sejumlah variabel spesies yang ditemukan di seluruh belahan utara dunia. Genus dapat dibagi menjadi beberapa bagian *Artemisia L.* dan *Dracunculus*.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ *Artemisia L.* terdiri lebih dari 400 spesies, banyak di antaranya memiliki aromatik, rasa pahit. *Artemisia L.* umumnya memiliki spektrum bioaktivitas yang luas, karena adanya beberapa bahan aktif atau metabolit sekunder, yang bekerja melalui berbagai mode aksi. Metabolisme sekunder pada tumbuhan tidak hanya berperan dalam kelangsungan hidupnya dengan menghasilkan atraktan bagi penyerbuk, tetapi juga berperan sebagai pertahanan kimiawi terhadap herbivora dan penyakit.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Minyak atsiri *Artemisia L.*, sebagian besar disuling dari tanaman aromatik, mengandung berbagai komponen volatil seperti terpenoid, fenilpro-

panoid, dan senyawa alifatik.²¹ Spesies *Artemisia L.* sering digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit seperti malaria, hepatitis, kanker, peradangan, dan infeksi oleh jamur, bakteri, dan virus.^(14,15)

Studi tentang sifat antimikroba selalu menjadi prioritas dalam penelitian ilmiah *Artemisia L.* Pada saat yang sama, perhatian utama para peneliti difokuskan pada studi minyak atsiri dan ekstrak alkohol yang didapatkan dari daun dan akar. *Artemisia L.*, spektrum luas aktivitas antibakteri dan antijamurnya telah ditetapkan, yang mencakup sejumlah besar mikroorganisme dari afiliasi taksonomi yang berbeda serta efek antivirus, antiprotozoal, insektisida, dan antihelmintik.^(22,23) Dalam suatu studi, aksi ekstrak metanol dari tanaman *A. abrotanum* dan masing-masing komponen ekstrak diuji terhadap bakteri: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, dan *Mikrokokus akne vulgaris*, dan melawan jamur: *Candida albicans*, *Aspergillus ochraceus*, *P. funiculosus*, *Penicillium ochrochloron*, dan *A. akne vulgaris* menggunakan metode mikrodilusi. Peneliti Ukraina telah melakukan penelitian yang mengevaluasi aktivitas antimikroba dari ekstrak *Artemisia L.*, termasuk ekstrak *A. abrotanum*. Oleh karena itu, tim telah menyiapkan ekstrak etanol dari *A. vulgaris*, *A.*

abrotanum, dan *A. absinthium* dengan tiga konsentrasi pelarut: 40%, 70% dan 90%. Mikrometode difusi dalam agar-agar telah digunakan dalam penilaian aktivitas antimikroba. Penghambatan sedang terhadap pertumbuhan bakteri: *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus gordonii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*; peka terhadap methilin: *Staphylococcus epidermis* dan *Staphylococcus aureus*; resisten methicillin: *Staphylococcus hemolitikus* dan *Staphylococcus aureus* dan resisten terhadap makrolida: *Propionibacterium aknes* regangan di bawah pengaruh ekstrak herbal *A. abrotanum* etanolik telah dicatat. Aktivitas bakteristatik terkuat dari Ekstrak etanol 70% telah ditampilkan melawan *Propionibacterium aknes* MLS (8,71 mm. = zona hambat) dibandingkan dengan kontrol (etanol 70%).

Peran *Artemisia L.* pada Akne Vulgaris

Ekstrak tanaman *Artemisia L* memiliki aktivitas banyak peran akne vulgaris, terutama aktivitas anti bakteri-nya. Ekstrak tanaman *Artemisia L* diketahui mampu mendenaturasi protein pada dinding sel bakteri yang mana akan menghambat pertumbuhan bakteri dan menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi membran sel dan akhirnya menyebabkan kematian bakteri tersebut.⁽²⁴⁾ Ketika struktur kimia berhasil melakukan penetrasi dan merusak struktur membran sel, terjadi gangguan pada fraksi lipid membran, yang mengakibatkan perubahan permeabilitas membran. Dan akibatnya terjadi kebocoran materi interseluler yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian bakteri.

Staphylococcus aureus C. acnes pada tubuh akan menginduksi peningkatan sitokin-sitoki proinflamasi (IL-6, IL-8) pada keratinosit dan makrofag melalui aktivasi TLR2 (*Toll-like Receptor 2*) dan TLR4 (*Toll-like Receptor 4*). Ekstrak *Artemisia* mampu menghambat pelepasan IL-6 yang diinduksi

oleh LPS-TLR4.⁽²⁵⁾ Yang akhirnya dapat menekan proses inflamasi pada akne vulgaris.

Hrytsyk *et al.* (2021) menggunakan material ekstrak *Artemisia absinthium L.* (AAs-4, AAs-7, AAs-9), ekstrak *Artemisia vulgaris L.* (AKNE VULGARIS-4, AKNE VULGARIS-7, AKNE VULGARIS-9) dan ekstrak *Artemisia abrotanum L.* (AAr-4, AAr-7, AAr-9) yang masing-masing dilarutkan dalam konsentrasi etil etanol yang berbeda. Didapatkan hasil aktivitas tertinggi inhibisi *Staphylococcus* setelah pemberian ekstrak *Artemisia abrotanum L.* (terutama AAr-9) dan *Artemisia absinthium L.* (terutama AA-7). Peneliti menggunakan pada antibiotik yang rentan dari *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemoliticus*. Bersama dengan *Staphylococcus*, *Propionibacterium aknes* adalah faktor etiologi pada pioderma. Strain dari *Propionibacterium aknes* yang digunakan dalam penelitian ini memiliki resistensi yang tinggi terhadap amoksisilin, sefalosporin generasi I dan II, tetrasiklin dan fluorokuinolon. Oleh karena itu, kemampuan *Artemisia abrotanum L.* (AAr-7) dan *Artemisia absinthium L.* (AAs-7) untuk menekan pertumbuhan strain bakteri ini sangat penting untuk menjadi terapi adjuvan untuk akne vulgaris.

Ekstrak *Artemisia* yang memiliki aktivitas anti bakteri merupakan terapi adjuvan yang dapat dipertimbangkan untuk terapi akne vulgaris. Ekstrak tanaman ini diketahui dapat menghambat berbagai bakteri yang resisten terhadap antibiotik seperti Eritromisin (*Staphylococcus aureus*), Klindamisin (*Staphylococcus aureus*), serta Amoksisilin dan golongan Sefalosporin (*Propionibacterium acnes*).⁽⁴⁾ Penggunaan antibiotik topikal jangka panjang pada akne vulgaris derajat sedang dan berat dapat memicu terjadinya resistensi antibiotik. Belum ada penelitian lebih lanjut dari efek negatif pemberian ekstrak *Artemesia* jangka panjang.

Jika dibandingkan dengan pengobatan alternatif atau adjuvan untuk akne vulgaris, seperti *tea tree*, *aloe vera*, dan teh hijau, yang memiliki sensasi kurang nyaman pada pasien karena adanya rasanya rasa terbakar dan perih saat penggunaan secara topikal, belum ada laporan mengenai efek pemberian ekstrak *Artemisia* secara topikal.⁽²⁶⁾ Dalam penelitian yang dilakukan Park *et al.*(2018), untuk mengembangkan agen yang lebih efektif dalam beberapa penargetan patofisiologi akne, kombinasi tiga ekstrak tumbuhan (PAC), Ekstrak daun *Pinus densiflora*, ekstrak *Artemisia annua* L. (AA), dan Jus buah jeruk juno, menunjukkan efek anti proliferasi pada *P. akne*-menginduksi proliferasi sel HaCaT. PAC mengurangi produksi sebum dan proliferasi yang distimulasi IGF-1 pada sebosit. Selain itu, PAC (final 2%) yang diterapkan dalam produk uji secara klinis menurunkan kadar minyak kulit, tingkat produksi sebum, dan jumlah komedo tertutup dan komedo terbuka dalam periode 4 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PAC secara klinis efektif dengan sifat anti-bakteri, anti-inflamasi, pelindung sebum untuk kulit berakne. Selanjutnya, uji tempel dilakukan untuk memastikan keamanan PAC, dan tidak menunjukkan reaksi merugikan pada kulit manusia. Berdasarkan hasil ini, penelitian ini menunjukkan bahwa PAC dapat diperkenalkan sebagai agen terapi potensial untuk akne vulgaris.⁽²⁷⁾

SIMPULAN

Ekstrak *Artemisia* yang telah diteliti memiliki peran anti bakteri dapat menjadi terapi alternatif untuk akne vulgaris. Ekstrak tanaman ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri serta dapat merusak struktur dinding bakteri yang akan menyebabkan kematian bakteri tersebut. Kemampuan anti bakteri pada ekstrak *Artemisia* ini juga berperan pada bakteri penyebab akne vulgaris, seperti *Propionibacterium acnes*. Peran tersebut menjadikan ekstrak

tanaman ini sebagai terapi alternatif untuk tatalaksana akne vulgaris. Untuk perkembangan terapi ini, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping penggunaan ekstrak *Artemisia* ini karena masih sedikitnya data untuk hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yenny SW. Resistensi Antibiotik Pada Pengobatan Akne Vulgaris. Media Derm Venereol Indones. 2019;45(2):111-5
2. William D, James., Timothy G, Berger., D. and M, Elston., dan Isaac N, N. Andrews' Diseases of the Skin. Akne vulgaris available at : <https://ebookyhoc.com/sach/andrews-diseases-of-the-skin-clinicaldermatology-12e/>. 2016. (Accessed: 15 August 2021)
3. Sibero, H. T., Putra, I. W. A. and Anggraini, D. I. 'Tatalaksana Terkini Akne Vulgaris', JK Unila, 2019;3(2):pp. 313-320
4. Hrytsyk RA, Kutsyk RV, Yurchyshyn OI, Struk OA, Kireev IV, Grytsyk AR. The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some *Artemisia* L. species. Pharmacia. 2021;68(1):93-100
5. Wasitaatmaja, S. M. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin-Akne. FKUI. Jakarta. 2018
6. Motosko CC, Zakhem GA, Pomeranz MK, Hazen A. Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients. Br J Dermatol. 2019;180(1):26-30
7. Özçelik S, Kulaç İ, Yazıcı M, Öcal E. Distribution of childhood skin diseases according to age and gender, a single institution experience. Turk Pediatr Ars. 2018;53(2):105-12
8. Teresa A. Akne Vulgaris Dewasa: Etiologi, Patogenesis Dan Tatalaksana Terkini. Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya. 2020 Jun 30;8(1):952-6
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2016;74(5):945-973.e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
10. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2012;26(SUPPL. 1):1-29
11. Kumar B, Pathak R, Mary PB, Jha D, Sardana K, Gautam HK. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. Dermatologica Sin [Internet]. 2016;34(2):67-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsi.2015.12.004>
12. KABA S. Hubungan Antara Pemakaian Jenis Kosmetik Dengan Kejadian Akne Vulgaris. J Kedokt Diponegoro. 2012;1(1):137774. (Accessed : 16 August 2021)

13. Bora KS, Sharma A. The genus *Artemisia*: A comprehensive review. *Pharm Biol*. 2011;49(1):101-9
14. Abad MJ, Bedoya LM, Apaza L, Bermejo P. The *Artemisia* L. genus: A review of bioactive essential oils. *Molecules*. 2012;17(3):2542-66
15. Willcox M. *Artemisia* species: From traditional medicines to modern antimalarials - And back again. *J Altern Complement Med*. 2009;15(2):101-9
16. Mohamed AEHH, El-Sayed MA, Hegazy ME, Helaly SE, Esmail AM, Mohamed NS. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*. *Rec Nat Prod*. 2010;4(1):1-25
17. Mohsen H, Ali F. Study of genetic polymorphism of *Artemisia herba-alba* from Tunisia using ISSR markers. *African J Biotechnol*. 2008;7(1):044-50
18. Nigam M, Atanassova M, Mishra AP, Pezzani R, Devkota HP, Plygun S, et al. Bioactive compounds and health benefits of *Artemisia* species. *Nat Prod Commun*. 2019;14(7)
19. Salehi B, Sharopov F, Martorell M, Rajkovic J, Ademiluyi AO, Sharifi-Rad M, et al. Phytochemicals in *Helicobacter pylori* infections: What are we doing now? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8)
20. Sharifi-Rad M, Nazaruk J, Polito L, Morais-Braga MFB, Rocha JE, Coutinho HDM, et al. *Matricaria* genus as a source of antimicrobial agents: From farm to pharmacy and food applications. *Microbiol Res*. 2018;215(June):76-88
21. Sharifi-Rad J, Sureda A, Tenore GC, Daglia M, Sharifi-Rad M, Valussi M, et al. Biological activities of essential oils: From plant chemoecology to traditional healing systems. Vol. 22, *Molecules*. 2017
22. Lopes-Lutz D, Alviano DS, Alviano CS, Kolodziejczyk PP. Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia* essential oils. *Phytochemistry*. 2008;69(8):1732-8
23. Ho WE, Peh HY, Chan TK, Wong WSF. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;142(1):126-39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.001>
24. Trombetta D, Castelli F, Sarpietro MG, Venuti V, Cristani M, Daniele C, et al. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2474-8
25. Kan T, Lili G, Jose F, Corey W, Junfeng L, Xincheng H, et al. *Artemisia Naphta*: A novel oil extract for sensitive and acne prone skin. *Ann Dermatological Res*. 2021;5(1):022-9
26. Yarnell E, Abascal K. Herbal medicine for acne vulgaris. *Altern Complement Ther*. 2006;12(6):303-9
27. Park H, Woo S, Hyun J, Kim H, You J, Woo H, et al. Effect and Tolerability of the Combined Plant Extract (PAC) in Treatment of Acne Vulgaris. *J Cosmet Dermatological Sci Appl*. 2018;08(02):55-72
28. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):231-240. doi:10.1067/mjd.2002.120912

Tinjauan Pustaka

Terapi HuCB-MSCs pada Dermatitis Atopi: Kajian terhadap Imunologi dan Efektivitas

A Review: Effectivity and Immunology of HuCB-MSCs Therapy in Atopic Dermatitis

Helmina Robiyatul Umami¹

¹ Universitas Muhammadiyah Surakarta

Diterima 21 Oktober 2022; direvisi 20 Oktober 2022; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Helmina Robiyatul Umami.
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Email: helminaamy@gmail.com

ABSTRAK

Dermatitis atopi (DA) merupakan penyakit yang prevalensinya semakin meningkat. Mekanisme yang berhubungan erat dengan dermatitis atopi adalah mekanisme imunologi. Salah satu strategi terapi utama dermatitis atopi adalah untuk mengontrol sistem imun tubuh. Modalitas terapi terbaru yang masih diteliti hingga kini adalah terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) atau sel punca mesenkimal. MSCs yang berasal dari tali pusat atau *human umbilical cord blood-derived* (hUCB) telah diusulkan sebagai sumber potensial MSCs untuk terapi penyakit tulang. Tinjauan ini dimaksudkan untuk menjelaskan potensi terapi hUCB-MSCs yang efektif terhadap DA. Pada lesi kulit DA ditemukan infiltrasi sel Th2 dan sel dendritik yang menginduksi sitokin proinflamasi. MSCs diketahui memiliki kemampuan mengurangi Th2 sitokin dan menurunkan fungsi sel dendritik. Sejumlah studi percobaan terhadap tikus dan manusia yang diberikan terapi hUCB-MSCs menunjukkan adanya perbaikan pada keadaan histopatologi dan klinis dilihat dari skor EASI dan skor SCORAD. Dari tiga studi percobaan yang telah ada, ditemukan efektivitas terapi hUCB-MSCs sehingga ada potensi terapi hUCB-MSCs yang baik.

Kata Kunci: Dermatitis atopi, Sel punca mesenkimal, hUCB-MSCs.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a disease that is increasing in prevalence. Mechanisms that are closely related to atopic dermatitis are immunological mechanisms. One of the main therapeutic strategies for atopic dermatitis is to control the immune system. The newest therapeutic modality which is still being researched is Mesenchymal Stem Cells (MSCs) therapy. Human umbilical cord blood-derived (hUCB) MSCs have been proposed as a potential source of MSCs for the therapy of bone diseases. This literature review was intended to elucidate the therapeutic potential of hUCB-MSCs from their effectivity against AD. In AD skin lesions, an infiltration of Th2 cells and dendritic cells were found that induces proinflammatory cytokine. MSCs are known to have the ability to reduce Th2 cytokines and reduce the function of dendritic cells. A number of experimental studies on mice and humans treated with hUCB-MSCs showed an improvement in histopathological and clinical conditions seen from the EASI score and SCORAD score. From the three existing experimental studies, the therapeutic effectiveness of hUCB-MSCs was found so that there is good therapeutic potential for hUCB-MSCs.

Keywords: Atopic dermatitis, Mesenchymal Stem Cells, hUCB-MSCs.

PENDAHULUAN

Dermatitis Atopi (DA) atau *eczema* adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis residif, disertai rasa gatal, dan

mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantile) dan bagian fleksural ekstremitas (pada fase anak).⁽¹⁾ Kejadian DA pada anak-anak di negara bar-

at berkisar 5-20%. Di Eropa dan Amerika Serikat, data terbaru menunjukkan bahwa prevalensi DA di antara anak-anak adalah sekitar 20% dan, di antara orang dewasa, berkisar antara 7% sampai 14%, bervariasi antar negara.⁽²⁾ Di Prancis, prevalensi DA baru-baru ini diperkirakan mencapai 4,6% pada populasi umum diatas usia 15 tahun. Insiden DA meningkat khususnya di negara-negara industri.⁽³⁾

Studi menemukan bahwa mekanisme patogenesis DA adalah mekanisme yang berhubungan erat dengan sistem imun tubuh. Sehingga terapi yang bisa dilakukan dalam DA adalah terapi yang dapat berefek pada sistem imunitas tubuh. Berdasarkan *European guidelines* terapi pada DA dewasa dan anak diberikan sesuai dengan derajat keparahan yaitu ringan, sedang dan berat. Terapi yang diberikan adalah terapi glukokortikosteroids topikal, antiseptik, terapi UV, terapi imunosupresan pada derajat berat, dan terapi dasar seperti edukasi, emolien, dan menghindari allergen.⁽⁴⁾ Dari pedoman tersebut diketahui bahwa terapi yang saat ini dilakukan berupa terapi preventif dan terapi supresif terhadap sistem imun tubuh. Seperti diketahui, bahwa DA seringkali muncul secara residif dan gejala klinis yang muncul membuat beberapa penderita lelah untuk kembali lagi berobat, beberapa dari mereka dalam kondisi tidak bisa diberikan pengobatan seperti dalam keadaan hamil.⁽⁵⁾ Sehingga butuh terapi causative baru yang aman dan efektif.

MSCs, merupakan salah satu terapi utama di bidang sel yang telah digunakan di klinik selama lebih dari 10 tahun dan terbukti aman serta efektif untuk pengobatan berbagai gangguan autoimun dan inflamasi yang sulit diobati.⁽⁶⁾ MSCs memiliki karakteristik regenerasi sel, sel multipotent, non hematopoietik, dan sel prekursor stroma pada jaringan orang dewasa dan anak-anak.⁽⁷⁾ MSCs telah diisolasi dari beberapa sumber jaringan termasuk sumsum tulang, darah tepi, darah tali pusat, jaringan adipose, hati

dan paru-paru janin, pulpa gigi, otot rangka, dan synovium. MSCs yang berasal dari tali pusat atau *human umbilical cord blood-derived* (hUCB) telah diusulkan sebagai sumber potensial MSCs untuk terapi penyakit tulang.⁽⁸⁾ Studi ini dimaksudkan untuk menjelaskan potensi terapi hUCB-MSCs terhadap DA yang efektif.

MEKANISME IMUNOLOGI DA dan MSCs

Diketahui DA adalah penyakit yang penyebabnya multifaktorial. Faktor yang diyakini menginisiasi terjadinya DA adalah genetik. Dalam studi dibuktikan bahwa seseorang yang memiliki riwayat penyakit alergi dalam keluarga, memiliki potensi terjadinya DA 1,5 kali lebih tinggi daripada orang tanpa riwayat alergi dalam keluarga. Namun munculnya kasus DA yang semakin banyak dan cepat tidak bisa menunjukkan bahwa hanya faktor genetik saja yang berpengaruh pada DA. Dalam berbagai studi menyebutkan bahwa kejadian DA meningkat di kawasan industri. Faktor perubahan lingkungan seperti gaya hidup, polusi udara, gaya makan, obesitas, penggunaan antibiotik yang meningkat, dan merokok diduga berpartisipasi memicu DA dan diketahui menimbulkan reaksi imunologi berupa reaksi hipersensitifitas tubuh.⁽⁹⁾

Pada lesi kulit pasien DA ditemukan infiltrasi sel T-helper tipe 2 (Th2) dan sel dendritik yang meningkat. Sel dendritik menginduksi sitokin yang akan mengaktifkan eosinofil, makrofag, dan sel *Natural Killer* (NK).⁽¹⁰⁾ Selain itu sel Th2 menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, antara lain Interleukin (IL)-4, IL-5, dan IL-13.⁽¹¹⁾

IL-4 bekerja pada sel imun dan sel jaringan, memediasi beberapa langkah kaskade patogen pada DA. Pada kompartemen sel T, IL-4 mendorong diferensiasi sel T *Cluster differentiation* (CD)-4+ naif menjadi sel Th2, dan juga menginduksi perkembangan sel T *Cytotoxic* (Tc) 2 dan *Innitate Lymphoid Cells* (ILC)-2. Pada

kompartemen sel B, IL-4 menginduksi produksi Immunoglobulin E (IgE). Untuk memperkuat hipersensitivitas tipe 2, IL-4 juga memodulasi aktivitas sel dendritik, mengurangi ekspresi IL-12 dan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II dan molekul kostimulator, dan meningkatkan produksi IL-10, dan dengan demikian, mendukung diferensiasi CD4⁺ dan CD8⁺ naif. Ekspresi berlebih dari IL-4 ini pada akhirnya meningkatkan peradangan kulit, mendukung infeksi kulit bakteri, dan menyebabkan *pruritus*.⁽¹²⁾

IL-13 memiliki reseptor yang mirip dengan IL-4. Namun IL-13 menghasilkan sitokin T2 yang bekerja lebih dominan di sel jaringan. IL-5 dikenal sebagai mediator kunci dalam pembentukan dan perekrutan eosinofil di sebagian besar organ, di mana mereka bertindak sebagai sel efektor penting dalam reaksi alergi.⁽¹³⁾

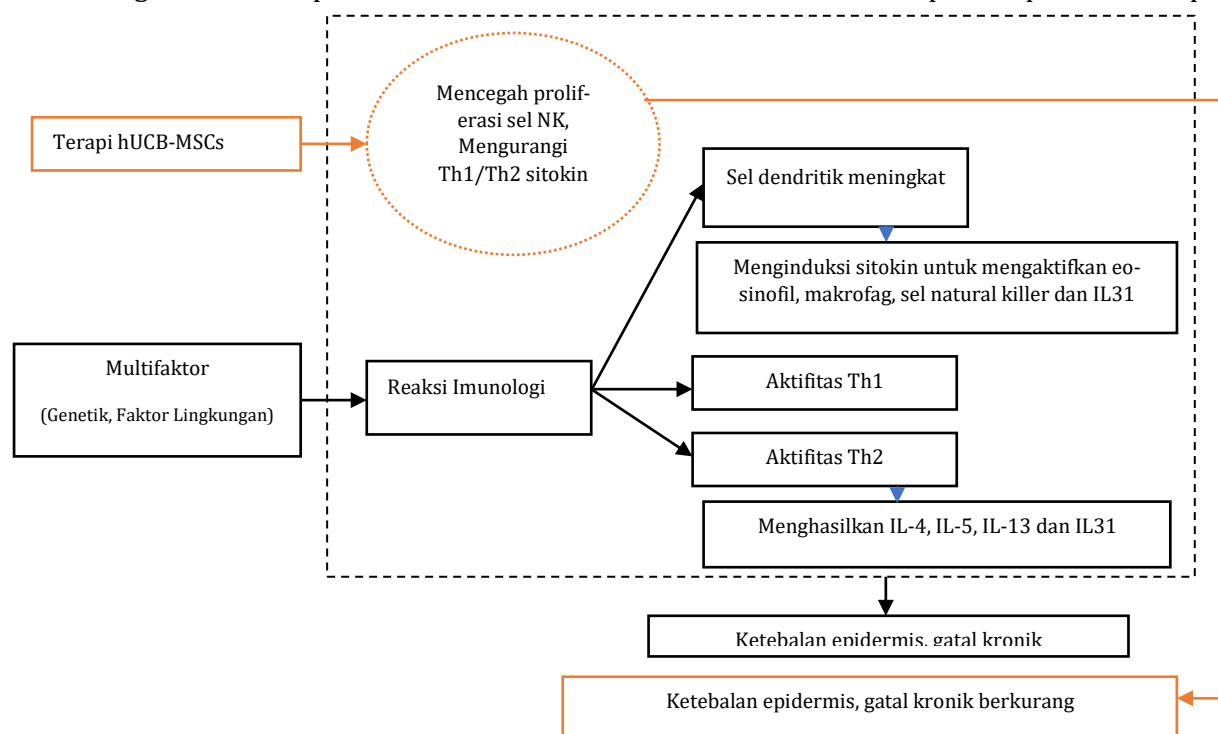
IL31 yang merupakan hasil produk Th2 dan sel dendritik yang belum matang, akan mengaktifkan reseptor A oncostatin M

MSCs manusia atau disebut *human* MSCs (hMSCs) menghambat proliferasi sel B, berdiferensiasi menjadi sel yang mensekresi antibody dan kemotaksis.⁽¹⁴⁾

Selain itu MSCs mencegah proliferasi sel NK yang diinduksi IL-2, namun hanya secara parsial dapat menghambat sel NK yang sudah berpoliferasi.⁽¹⁵⁾ MSCs juga dapat menghambat kematangan sel dendritik dan menurunkan fungsi sel dendritik melalui perantaraan prostaglandin E₂ (PGE₂).⁽¹⁶⁾

Selain itu MSCs mengembalikan ketidakseimbangan Th1/Th2 dengan mengurangi Th2 sitokin dan meningkatkan kadar *Interferon gamma* (IFN- γ). Efek ini mungkin mengurangi atau mencegah sensitisasi alergen, sehingga berperan dalam pengurangan atau pencegahan produksi IgE spesifik alergen dan Th2 spesifik alergen.⁽⁶⁾

Karena efeknya terhadap proses imunologi cukup signifikan, terapi MSCs secara umum merupakan potensi terapi



IL-31 untuk merangsang gatal dan peradangan saraf.⁽⁴⁾

terhadap berbagai penyakit imunologi, termasuk DA.

Gambar 1. Mekanisme imunologi hUCB-MSCs dan Dermatitis Atopi

Efektivitas Terapi hUCB-MSC pada Dermatitis Atopi

Pada penyakit tulang seperti osteoporosis, daripada MSCs yang diturunkan dari sumsum tulang atau *Bone Marrow* (BM)-MSCs maupun MSCs dari jaringan adiposa, hUCB-MSCs telah diusulkan sebagai terapi yang potensial. Hal ini dikarenakan berbagai keuntungannya termasuk kemudahan panen, potensi immunosupresif dan kapasitas yang lebih kuat untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast daripada sumber MSCs lainnya.⁽⁸⁾

Terapi hUCB-MSCs memiliki efek pada beberapa uji percobaan hewan. Dari uji coba hUCB-MSCs juga tidak ditemukan reaksi penolakan sistem imun dan kejadian terbentuknya tumor. Dibandingkan dengan MSCs yang berasal dari janin manusia, hUCB-MSCs juga tidak memiliki masalah etik.⁽¹⁷⁾

Terapi hUCB-MSCs pada DA juga sudah dilakukan pada dua hewan percobaan dan satu uji klinis pada manusia. Pada tahun 2015, Kim dkk., mulai melakukan studi terapi hUCB-MSCs terhadap tikus dengan DA. DA pada tikus dimunculkan dengan beberapa kali mengoleskan 4% *sodium dodecyl sulfate* (SDS) 3 – 4 jam sebelum mengoles 100mg ekstrak tungau debu atau *Dermatophagoides farinae* (Df) pada badan tikus. Pada hari ke 30 dilakukan evaluasi terhadap ketebalan lapisan epidermis, jumlah eosinofil dan limfosit, serta level serum IgE yang menunjukkan adanya perbaikan dibandingkan pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa intervensi dan kelompok terapi dengan prednisolon oral 3mg. Selain itu dalam uji tersebut diketahui bahwa hUCB-MSCs menghasilkan produk PGE₂ dan *transforming growth factor* β (TGF β)-1 yang berperan penting dalam

degranulasi sel mast.⁽¹⁸⁾ Pada tahun 2019, Lee dkk., melakukan studi pada tikus percobaan dengan menyuntikkan hUCBs-MSCs yang sebelumnya diberi granula sel mast atau *mast cells* (MC) *granules* secara in vivo. Dari hasil penelitian, selain didapatkan perbaikan klinis DA, juga diketahui bahwa MC *granules* memberikan peningkatan terhadap kemampuan supresi hUCB-MSCs terhadap aktivitas sel mast.⁽¹⁹⁾ Pada kedua studi yang menggunakan model tikus di atas, tidak ditemukan efek samping terhadap tikus percobaan.

Pada tahun 2015, dilakukan studi klinis terapi sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat manusia terhadap penderita dermatitis atopi. Peserta terdiri dari 34 orang, 7 orang penderita dermatitis atopi fase I dan 27 orang penderita dermatitis atopi fase IIa yang dikelompokkan berdasarkan kriteria Hanifin dan Rajka. Peserta yang dipilih adalah penderita dermatitis atopi yang sering mengalami kekambuhan dan tidak adekuat terhadap kortikosteroid topikal. Kelompok penelitian dibagi dua berdasarkan dosis hUCB-MSCs yang diberikan yaitu dosis $2,5 \times 10^7$ atau dosis rendah dan atau 5×10^7 dosis tinggi dan dievaluasi setelah 12 minggu. Berdasarkan skor *Ecze-ma Area and Severity Indeks* (EASI) didapatkan terjadi perbaikan hingga 55% pada 6 peserta (55%) yang diberikan dosis tinggi. Sedangkan berdasarkan skor *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) terjadi perbaikan hingga 49,97% dari 5 peserta (45%) pada dosis tinggi. Hal ini membuktikan bahwa dosis yang tinggi menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada dosis rendah.⁽²⁰⁾

Dari tiga studi percobaan terapi hUCB-MSCs, ditemukan adanya efektivitas terapi yang signifikan terhadap perbaikan DA (Tabel 1).

Tabel 1. Efektivitas Terapi hUCB-MSCs terhadap DA pada studi percobaan

Model	Derajat DA	Efek Terapi	Indikator Evaluasi yang Digunakan	Waktu Evaluasi	Peneliti
Tikus	Ringan hingga berat (EASI)	Ada perbaikan secara histopatologis dan klinis	- Histopatologi : ketebalan epidermis, jumlah infiltrasi limfosit dan eosinofil - Klinis : Skor EASI	Hari ke 30	Kim, dkk. 2017 ¹¹
Tikus	Ringan hingga berat (EASI)	Ada perbaikan secara histopatologis dan klinis	- Histopatologi : ketebalan epidermis, jumlah infiltrasi limfosit. - Klinis : Skor EASI	Hari ke 35	Lee, dkk. 2019 ¹⁵
Manusia	Fase I dan IIa (Kriteria Hanifin dan Rajka)	Ada perbaikan secara klinis	Skor EASI, Skor SCORAD	Minggu ke 12	Kim, dkk. 2017 ¹⁰

DA, Dermatitis Atopi

SIMPULAN

Terapi hUCB-MSCs merupakan terapi yang potensial pada DA. Dari tiga studi percobaan yang telah ada, ditemukan efektivitas terapi hUCB-MSCs dilihat dari EASI skor dan SCORAD skor dan perbaikan reaksi alergi dari pemeriksaan histopatologi. Tidak adanya masalah etik penggunaan hUCB-MSCs sebagai terapi memungkinkan dilakukannya studi percobaan klinis pada manusia yang lebih banyak dan lebih baru untuk menunjukkan potensi terapi hUCB-MSCs pada DA, atau bahkan penyakit yang terkait imunologi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Boediardja, Siti Aisah. 1987. Buku Ilmu Penyakit Kulit. Edisi ketujuh, Cetakan kedua 2016. Hal 167-183. Badan Penerbit FKUI : Jakarta
- Bylund, Simon, Kobyletzki, Laura B., dkk. *Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis : A Systematic Review*. Acta Derm Venereol. 2020. Doi : 10.2340/00015555-3510
- Ezzedine, Khaled., Shourick, Jason., dkk. *Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents : A French Study*. Acta Derm Venereol. 2020. doi: 10.2340/00015555-3653.
- Torres, Tiago., Ferreira, Eduarda O., dkk. *Update on Atopic Dermatitis*. Acta Med Port. 2019. Doi : 10.20344/amp.11963
- Fang, Zhifeng., Li, Lingzhi., dkk. *Gut Microbiota, Probiotics and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis : A Review*. Front Immunol. 2021. Doi : 10.3389/fimmu.2021.720393
- Kim, Eun Young., Kim, Hyuk Soon., dkk. *Mesenchymal stem/stromal cell therapy in atopic dermatitis and chronic urticaria: immunological and clinical viewpoints*. Stem Cell Res Ther. 2021. Doi : 10.1186/s13287-021-02583-4
- Li, He., Tian, Yunzhe., *Mesenchymal Stem Cells in Allergic Disease : Current Status*. Allergology International. 2020. Doi : <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.001>
- Lee, Seoung Hoon. *The advantages and limitations of mesenchymal stem cells in clinical application for treating human diseases*. Osteoporos Sarcopenia. 2018 Dec; 4(4):150. Doi : 10.1016/j.afos.2018.11.083
- Sroka-Tomaszewska, Jowita., Trzeciak, Magdalena. *Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis*. Int J Mol Sci. 2021. Doi : 10.3390/ijms22084130
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, dkk. *Immunobiology of dendritic cells*. Annu Rev Immunol. 2000. doi:10.1146/annurev.immunol.18.1.767
- Kusumawati, Dewi., Prakoeswa, Cita Rosita Sigit, Rahmadewi. *Profil Kadar Interleukin-31 Serum pada Pasien Dermatitis Atopik*. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Agustus 2017. Vol 29. No 2.
- Chiricozzi, Andrea., Maurelli, Martina., dkk. *Targeting IL-4 for the Treatment of Atopic Dermatitis*. Immunotargets Ther. 2020; 9: 151-156. Doi : 10.2147/ITT.S26370
- Bieber, Thomas. *Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis*. Allergy - European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019. Doi : <https://doi.org/10.1111/all.13954>
- Corcione, Anna., Benvenuto, Federica., dkk. *Human Mesenchymal Stem Cells Modulate B-Cell Function*. Blood (2006) 107 (1) : 367-372. Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
- Spaggiari, Grazia Maria., Capobianco, Andrea., dkk. *Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation*. Blood. 2006.

- Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-2775>
16. Spaggiari, Grazia Maria., Abdelrazik, Heba., dkk. *MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E₂*. Blood. 2009. Doi : <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203943>
 17. Kim, Ju-Yeon., Jeon, Hong Bae., dkk. *Application of human umbilical cord-blood derived mesenchymal stem cells in disease models*. World J Stem Cells. 2010 Apr 26; 2(2): 34-38. Doi : 10.4252/wjsc.v2.i2.34
 18. Kim, Hyung-Sik. Yun, Jun-Won., dkk. *Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell-Derived PGE₂ and TGF- β 1 Alleviate Atopic Dermatitis by Reducing Mast Cell Degranulation*. Stem Cells. 2015. Vol 33. Doi : <https://doi.org/10.1002/stem.1913>
 19. Lee, Byung-Chul, Kim, Jae-Jun., dkk. *Disease-specific primed human adult stem cells effectively ameliorate experimental atopic dermatitis in mice*. Theranostics. 2019 May 26;9 (12):3608-3621. Doi : 10.7150/thno.32945
 20. Kim, Hyung-Sik., Lee, Ji Hyun., dkk. *Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies*. Stem Cells. 2017. Vol 35. Doi : <https://doi.org/10.1002/stem.2401>

Tinjauan Pustaka

Disfungsi Seksual pada Hipertensi : Tantangan dalam Diagnostik dan Terapi

Sexual Dysfunction in Hypertension: Challenge in Diagnostic and Treatment

Siti Fatma Prehatiningsih

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 24 Oktober 2022; direvisi 22 Oktober 2022; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Siti Fatma P, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia
Email: stfatma@yahoo.com

ABSTRAK

Disfungsi seksual merupakan kasus yang cukup banyak terjadi pada penderita hipertensi, baik sebagai akibat maupun sebagai salah satu gejala dari komplikasi hipertensi seperti gagal jantung, gagal ginjal, dan depresi, atau efek dari terapi farmakologi. Keluhan tersebut sering tidak terdiagnosis sehingga masalah tidak teratasi dan akhirnya bisa menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Kesulitan dalam diagnosis maupun terapi ini bisa terjadi karena disfungsi seksual ini merupakan gangguan medis dengan interaksi multifaktorial seperti sebab patologi penyakit, status psikologis seperti depresi, dan perilaku sosial di populasi, sehingga keluhan sering tidak diungkap oleh pasien. Skrining faktor hormonal, vaskular, neurogenik, muskular, problem endotel dan farmakologi perlu dikerjakan untuk penilaian klinis pasien dengan disfungsi seksual, sehingga bisa diberikan tindak lanjut yang adekuat.

Kata Kunci: disfungsi seksual; hipertensi; diagnostik, terapi

ABSTRACT

Sexual dysfunction is often observed in clinical practice, and can be considered a consequence of hypertension, also one of symptoms of hypertension complication such heart failure, kidney failure, and depression, or a side effect of antihypertensive medication. This complaint can be underdiagnosed by clinician, and without sufficient treatment may decrease patient quality of life. Difficulty in both diagnosis or therapy can be caused by underreporting complaint, also because it has association between disease pathology, psychological state such as depression, and social behaviour. Screening factors like hormonal, vascular, neurogenic, endothelial problem, and pharmacologic is necessary for clinical assessment patients with sexual dysfunction, so the proper treatment can be given.

Keywords: Sexual dysfunction; hypertension, diagnostic, treatment

PENDAHULUAN

Disfungsi seksual merupakan salah satu kondisi yang sering menyertai penyakit kronik tetapi sering tidak didiagnosis. Hal ini bisa disebabkan karena keluhan tersebut jarang diungkapkan oleh pasien atau tidak dilakukan skrining oleh tenaga kesehatan, sehingga bila keluhan tidak teratasi bisa menurunkan kualitas hidup pasien. Disfungsi seksual ini bisa terjadi baik sebagai tanda awal atau sebagai komplikasi dari penyakit kronik seperti diabetes dan hipertensi. Penyakit kronik seperti hipertensi merupakan gangguan kesehatan yang berlangsung lama, biasanya lebih dari 1 tahun, yang sebagian besar disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, dan sering disebut silent disease karena pasien tidak menyadari penyakitnya sampai timbul komplikasi. Hipertensi ini terkait erat dengan faktor vaskular dari disfungsi seksual. Sebagaimana diketahui bahwa prevalensi hipertensi yang meningkat di seluruh dunia sehingga resiko disfungsi seksual akan lebih banyak ditemui di masa yang akan datang.

TINJAUAN PUSTAKA

Disfungsi seksual didefinisikan oleh World Health Organization (WHO) sebagai berbagai macam kondisi dimana seorang individu tidak bisa berpartisipasi dalam hubungan seksual sebagaimana yang diharapkan. Disfungsi seksual pada wanita lebih umum terjadi (43%) dibanding pada pria (31%), meliputi gangguan pada keinginan atau hasrat seksual, gangguan orgasme, kepuasan seksual, dyspareunia, gangguan lubrikasi, juga bisa disebabkan oleh gangguan mental dan gangguan ginekologis.⁽¹⁾ Disfungsi seksual pada pria sebagian besar dalam bentuk disfungsi ereksi. Ereksi adalah peristiwa neurovaskular yang dimodulasi oleh faktor psikologis dan hormonal. Pada rangsangan seksual, impuls saraf menyebabkan pelepasan neurotransmitter, terutama nitrogen oksida

(NO), dari saraf kavernosa dan relaksasi sel endotel di penis, mengakibatkan relaksasi otot polos arteri dan arteriol yang mensuplai ke jaringan erektile dan menyebabkan peningkatan aliran darah penis. Pada saat yang sama, relaksasi otot polos trabekula meningkatkan distensibilitas kapiler, untuk memfasilitasi pengisian cepat dan ekspansi sistem kapiler. Dengan demikian, pleksus vena subtunika ditekan antara trabekula dan tunika albuginea, mengakibatkan oklusi total aliran vena. Peristiwa ini menyebabkan pengumpulan darah di dalam corpora cavernosa dan dibawa ke penis dari posisi lembek ke ereksi dengan tekanan intrakavernosa sekitar 100 mm Hg. Setelah proses ejakulasi, penis yang lembek kembali mungkin merupakan hasil dari penghentian pelepasan neurotransmitter, interupsi *second messenger* oleh fosfodiesterase, serta pelepasan simpatis selama ejakulasi. Kontraksi otot polos trabekular membuka kembali pembuluh vena, darah yang terperangkap dikeluarkan, dan penis menjadi lembek kembali.⁽²⁾ Hipertensi dapat mengganggu pada beberapa titik dari proses ini, yang menyebabkan disfungsi ereksi.

Disfungsi ereksi adalah ketidakmampuan untuk mencapai atau mempertahankan ereksi yang cukup pada waktu penetrasi.⁽³⁾ Aspek yang terlibat yaitu aspek refleksi dan psikogenik. Tingkat keparahan disfungsi ereksi ditentukan dengan skor dari *International Index of Erectile Function* menjadi derajat normal, ringan, sedang, atau berat. Disfungsi ereksi ini memiliki beberapa penyebab organik, yang terbagi menjadi sebab vaskular, neurogenik, dan iatrogenik.

Faktor Resiko Disfungsi Seksual

Faktor resiko disfungsi seksual diantaranya usia lanjut, tingkat pendidikan yang rendah, beberapa riwayat medis yaitu hipertensi, diabetes melitus, obesitas, cedera otak atau sumsum tulang belakang,

kanker termasuk riwayat kemoterapi dan radiasi, riwayat prosedur bedah seperti pembedahan area pelvis, prostatektomi, riwayat pengobatan antihipertensi seperti propranolol, spironolakton, opioid, penggunaan alkohol atau obat – obatan, dan juga kondisi menopause. Obat – obat antihipertensi lama seperti golongan beta bloker, metil dopa, diuretik mempunyai efek negatif terhadap fungsi seksual. Faktor – faktor psikologi yang bisa menyebabkan disfungsi seksual yaitu depresi, fobia sosial, ansietas, gangguan obsesif kompulsif, *attention deficit/hyperactivity disorder*, trauma seksual, masalah hubungan atau perceraian.⁽⁴⁾ Disfungsi seksual ini juga merupakan salah satu efek samping yang banyak terjadi dari penggunaan obat – obatan anti-depresan pada pasien yang sebelumnya tidak mengalami disfungsi seksual sehingga berakibat putus obat dan tidak tercapainya efek terapeutik.

Hipertensi dan Kondisi Penyulit Lain

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi peningkatan tekanan darah diatas normal pada pemeriksaan tekanan darah. Berdasarkan kriteria *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure VII* (JNC VII), hipertensi adalah kondisi tekanan darah sama dengan atau lebih dari 140/90 mmHg. Data WHO tahun 2000 menunjukkan sekitar 972 juta orang atau 26.4% di seluruh dunia menderita hipertensi dengan perbandingan 26.6% pria dan 26.1% wanita.⁽⁵⁾ Hipertensi yang tidak terkontrol bisa merusak pembuluh darah, dimana pembuluh darah dan aliran darah yang normal merupakan syarat penting untuk mempertahankan ereksi, sehingga akibatnya elastisitas pembuluh darah berkurang dan kemampuan untuk mengalirkan darah dengan cepat terutama saat ereksipun berkurang.⁽³⁾ Durasi dan derajat hipertensi sebagaimana juga penggunaan obat antihipertensi, berperan terhadap tim-

bulnya disfungsi ereksi.

Disfungsi seksual dan hipertensi erat kaitannya dengan patologi lain seperti gagal ginjal kronis atau gagal jantung. Prevalensi disfungsi seksual pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) hampir 50-70%, dalam derajat yang berbeda.^(6,7) Penyebab hubungan ini tampaknya adalah uremia yang dapat menyebabkan hiperprolaktinemia, mengurangi testosteron dan telah dikaitkan juga dengan peningkatan kadar inhibitor nitrogen oksida.^(8,9) Tidak adanya aktivitas seksual terdapat pada 30% pasien gagal jantung.⁽¹⁰⁾ Korelasi ini memiliki faktor psikologis yang penting, tetapi gagal jantung dapat menghasilkan disfungsi seksual dengan cara yang berbeda. Di satu sisi, gagal jantung adalah sindrom kompleks yang terkait dengan beberapa perubahan metabolik, yang meliputi gangguan aktivitas sintase oksida nitrat dan relaksasi vaskular.⁽¹⁰⁾ Di sisi lain, gagal jantung telah dikaitkan dengan defisiensi anabolik. Jan-kowska et al menemukan hubungan terbalik antara derajat gagal jantung (*New York Heart Association*) dan kadar testosteron total.⁽¹¹⁾ Terakhir, pasien gagal jantung biasanya diobati dengan tiazid atau β -blocker, dan seperti yang telah disebutkan di atas, obat ini dapat menurunkan kadar testosteron.

Penderita hipertensi membutuhkan perawatan jangka panjang yang meliputi perubahan gaya hidup, kontrol dan pengobatan jangka panjang untuk mencegah atau menunda komplikasi – komplikasi tersebut diatas yang bisa terjadi. Kondisi ini tidak mudah dihadapi, sehingga penting sekali bagi pasien untuk bisa menerima penyakitnya sehingga memudahkan control penyakit baik dari kepatuhan dalam terapi farmakologi dan non farmakologi. Kurangnya penerimaan terhadap penyakit, sulit adaptasi terhadap penyakit, rasa yang tidak nyaman, dalam jangka Panjang bisa menyebabkan emosi negatif dan muncul gejala depresi. Depresi sendiiri berhub-

ungan dengan peningkatan resiko disfungsi seksual sebesar 50 – 70%, sedangkan disfungsi seksual meningkatkan resiko depresi sebesar 130 – 200%.^(12,13)

Penilaian Klinis dan Tindak Lanjut

Selain skrining faktor – faktor resiko, seperti disebutkan diatas, pemeriksaan penunjang juga perlu dikerjakan untuk mengetahui kemungkinan penyebab organik. Pemeriksaan laboratorium yang bisa dikerjakan diantaranya yaitu pemeriksaan gula darah, profil lipid, hormon testosteron dan *free testosterone*, hormon luteinizing, prolactin, urinalisis, hemoglobin, serum kreatinin, TSH, dan PSA.⁽⁴⁾

Terapi komprehensif perlu diberikan untuk kasus – kasus disfungsi seksual ini, yaitu secara farmakologi dan non farmakologi. Obat – obat farmakologis yang bisa meningkatkan fungsi seksual yaitu penghambat phosphodiesterase tipe 5 (PDE5) diantaranya adalah sildenafil, tadalafil, vardenafil yang merupakan farmakoterapi lini pertama disfungsi ereksi.^(14,15) Obat – obat lain yaitu flibanserin dan bupropion. Apabila pasien menderita depresi perlu memperhatikan kategori obat yang bisa menurunkan fungsi seksual yaitu diantaranya citalopram, clomipramine, escitalopram, fluoxetine, imipramine, paroxetine, phenelzine, sertraline, venlafaxine. Apabila pasien sedang dalam pengobatan obat – obatan tersebut diatas, bisa diberikan tambahan obat yang bisa meningkatkan fungsi seksual, tetapi bila tidak didapatkan perbaikan, terapi bisa diganti dengan golongan obat yang tidak mempengaruhi fungsi seksual, diantaranya yaitu agomelatine, desvenlafaxine, moclobemide, trazodone, vilazodone, dan vortioxetine.⁽⁴⁾

Perubahan gaya hidup juga penting untuk diterapkan, seperti diet, olahraga teratur, menghentikan penggunaan rokok, demikian pula dengan psikoterapi seperti *mindfulness therapy* dan *cognitive behavioural therapy*.

Dampak Anti Hipertensi terhadap Disfungsi Seksual

Hipertensi, dalam banyak kasus, dapat dikontrol dengan antihipertensi namun penggunaannya bisa menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan dimana salah satunya adalah disfungsi seksual.⁽¹⁶⁾ Hubungan antara obat antihipertensi dan disfungsi seksual telah dipelajari secara ekstensif, terutama karena obat antihipertensi dan disfungsi seksual dapat mempengaruhi kepatuhan terhadap rejimen terapi yang mengakibatkan manajemen tekanan darah yang buruk dan tidak tercapainya target tekanan darah. Dalam tinjauan baru-baru ini, Doumas et al. secara mendalam memperdebatkan interaksi antara obat antihipertensi dan disfungsi seksual.⁽¹⁶⁾ Seperti yang telah dijelaskan bahwa beberapa obat antihipertensi, termasuk diuretik dan β -blocker, dapat berdampak negatif pada fungsi ereksi terlepas dari fakta bahwa obat ini menurunkan tekanan darah. Di antara obat-obatan ini, diuretik dan β -blocker adalah yang paling sering dikaitkan dengan disfungsi seksual.⁽¹⁷⁾ Sementara mekanisme diuretik mempengaruhi fungsi ereksi tidak sepenuhnya jelas, tampaknya β -blockers, terutama yang nonselektif, berkontribusi terhadap disfungsi seksual dengan memblokir reseptor β_2 yang akibatnya menyebabkan penyempitan arteri penis. Selain itu, sebuah penelitian melaporkan kadar testosteron yang lebih rendah pada pria hipertensi yang diobati dengan atenolol.⁽¹⁸⁾ Patut diperhatikan, literatur tidak kohesif, dan temuan yang bertentangan telah dilaporkan, termasuk penelitian yang menunjukkan bahwa ketika pasien mengetahui tentang hubungan antara β -blocker dan disfungsi seksual, ini dapat menyebabkan kecemasan, yang dapat menyebabkan disfungsi seksual.⁽¹⁵⁾ Menariknya, nebivolol, β -blockers generasi ketiga dengan afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor β_1 , memiliki efek positif pada respons ereksi. Faktanya, ini memperbaiki disfungsi ereksi pa-

da model diabetes murine, yang dapat dijelaskan oleh fakta bahwa nebivolol merangsang aktivitas eNOS dan karena memiliki sifat antioksidan.^(2,19) Hasil yang rumit juga diamati ketika membandingkan efek penghambat reseptor AngII (ARB) dan ACE inhibitor yang tampaknya memiliki efek menguntungkan, sedangkan ACE inhibitor memiliki dampak netral pada parameter ini. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, peningkatan level ekspresi AngII berdampak langsung pada fungsi ereksi. Oleh karena itu, sementara hasil yang diperoleh dengan ARB bisa diharapkan, hasil netral yang diperoleh dengan ACE inhibitor berlawanan dengan harapan. Hasil tersebut mungkin terjadi sebagai respons terhadap hambatan produksi AngII.⁽²⁰⁾ Dengan demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi dampak ACE inhibitor pada fungsi ereksi. Topik ini, penggunaan obat antihipertensi, menjadi perhatian khusus karena obat yang digunakan untuk mengobati disfungsi seksual menargetkan enzim PDE5, dan oleh karena itu, bergantung pada produksi nitrogen oksida endogen. Tidak diragukan lagi, pengelolaan hipertensi dengan disfungsi seksual merupakan tantangan pedang bermata dua dalam pengaturan klinis di mana dokter harus menyeimbangkan antara kontrol tekanan darah yang optimal dan kepatuhan pasien sambil menjaga kualitas hidup pasien yang aktif secara seksual.

SIMPULAN

Disfungsi seksual merupakan kasus yang cukup banyak terjadi pada penderita hipertensi dan sering tidak terdiagnosis. Beberapa penyebabnya yaitu dari perjalanan penyakit hipertensi sendiri termasuk komplikasi hipertensi seperti gagal jantung dan gagal ginjal, riwayat penyakit kronik lain seperti diabetes, ada tidaknya gangguan kesehatan mental, dan pemakaian obat – obatan termasuk obat – obatan hipertensi

sehingga penting untuk melakukan skrining kesehatan menyeluruh termasuk juga pemeriksaan penunjang sebagai salah satu aspek penting dalam penilaian klinis disfungsi seksual. Penilaian tersebut penting dalam rangka memberikan tindak lanjut baik intervensi farmakologi maupun psikologi, termasuk pengelolaan ulang obat – obatan agar tidak memperburuk kondisi disfungsi seksual pada penderita hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Santana LM, Perin L, Lunelli R, Inácio JFS, Rodrigues CG, Eibel B, et al. Sexual Dysfunction in Women with Hypertension: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2019 Apr;21(3):25.
2. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct;54(16):1491–9.
3. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med.* 2003 Aug;139(3):161–8.
4. Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 Jan;8(1):13–23.
5. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the “prima ballerina” of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens.* 2008 Nov;26(11):2074–84.
6. Vecchio M, Palmer SC, Tonelli M, Johnson DW, Strippoli GFM. Depression and sexual dysfunction in chronic kidney disease: a narrative review of the evidence in areas of significant unmet need. Vol. 27, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* England; 2012. p. 3420–8.
7. Costa MR, Ponciano VC, Costa TR, de Oliveira AM, Gomes CP, de Oliveira EC. Prevalence and factors associated with erectile dysfunction in patients with chronic kidney disease on conservative treatment. *Int J Impot Res.* 2017 Nov;29(6):219–24.
8. Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int [Internet].* 2001;59(6):2259–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381547721X>
9. Mendes Ribeiro AC, Brunini TM, Ellory JC, Mann GE. Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2001 Mar;49(4):697–712.
10. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A,

- Genazzani AA, Briani C, Bruna J, et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study. *Cancer*. 2013 Oct;119(19):3570–7.
11. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):442–50.
 12. Clayton AH, El Haddad S, Iluonakhamhe J-P, Ponce Martinez C, Schuck AE. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Oct;13(10):1361–74.
 13. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2012 Jun;9(6):1497–507.
 14. Simopoulos EF, Trinidad AC. Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(1):33–8.
 15. Diaz VAJ, Close JD. Male sexual dysfunction. *Prim Care*. 2010 Sep;37(3):473–89, vii–viii.
 16. Dumas M, Boutari C, Viigimaa M. Arterial Hypertension and erectile dysfunction: an under-recognized duo. *Eur Soc Cardiol [Internet]*. 2016;14(Feb):4–23. Available from: <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/arterial-hypertension-and-erectile-dysfunction-an-under-recognized-duo>
 17. Düsing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs*. 2005;65(6):773–86.
 18. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Jun;58(3):177–80.
 19. Angulo J, Wright HM, Cuevas P, González-Corrochano R, Fernández A, Cuevas B, et al. Nebivolol dilates human penile arteries and reverses erectile dysfunction in diabetic rats through enhancement of nitric oxide signaling. *J Sex Med*. 2010 Aug;7(8):2681–97.
 20. Dumas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 May;8(5):359–64.

Laporan Kasus

Perforasi Ulkus Kornea sebagai Dampak Penggunaan Steroid tanpa Indikasi: sebuah Laporan Kasus

Perforated Corneal Ulcer due to Steroid Use Without Indication: A Case Report

Nathanael Ibot David¹, Beryl Reinaldo Chandra¹, Irene Yasmina Vilado¹, Zendy Sagita², Herwindo Dicky Putranto²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

² Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

Diterima 29 Juni 2022; direvisi 26 Mei 2022; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Nathanael Ibot David, Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya -
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang,
Jawa Timur Indonesia

Email:

nathanaelibot@gmail.com

ABSTRAK

Ulkus kornea merupakan suatu defek pada kornea yang melibatkan lapisan epitel hingga stroma yang paling sering disebabkan oleh infeksi bakteri. Penggunaan steroid tanpa indikasi masih menjadi hal yang masif di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) pada kasus ini serta berpotensi mengakibatkan berbagai komplikasi. Steroid dapat menunda penyembuhan epitel dan dapat menginduksi terjadinya perforasi, serta inhibisi neutrofil sehingga dapat mengeksaserbasi infeksi. Pemahaman secara holistik mengenai ulkus kornea terutama pendekatan diagnosis baik secara klinis maupun penunjang hingga manajemen efektif bagi pasien sangat penting untuk dipahami oleh setiap dokter terutama pada pelayanan FKTP. Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk memberikan pengetahuan terkait penegakan diagnosis, tatalaksana steroid dan penggunaan periosteal graft pada ulkus kornea yang sudah mengalami perforasi.

Seorang pria berusia 39 tahun datang ke RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) dengan keluhan utama berupa muncul lesi berwarna putih yang meluas. Pasien juga mengeluhkan keluhan penyerta berupa kemerahan dan nyeri pada mata kiri. Keluhan tersebut muncul pada mata kiri setelah terkena pelepah pisang satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Awalnya hanya muncul bintik putih dan kemudian meluas. Pasien telah mendapat pengobatan dari FKTP dan FKTL namun dirujuk ke RSSA karena terdapat potensi komplikasi.

Pendekatan diagnosis secara holistik dan penatalaksanaan yang tepat indikasi penting untuk mencegah komplikasi ulkus kornea khususnya dalam penggunaan steroid.

Kata Kunci: Ulkus Kornea; *Periosteal Graft*; kortikosteroid; antimikroba

ABSTRACT

Corneal ulcer is a defect of the cornea that involves the epithelial layer until the stroma and is usually caused by bacterial infection. Steroid use to treat corneal ulcer without indication is still a massive issue especially in primary-level healthcare facilities (PLHF) in this case and may potentially cause various complications. Steroids can delay epithelial healing and induce further perforation, and also neutrophil inhibition that will lead to infection exacerbation. A holistic understanding of corneal ulcers, especially the approach to diagnosis, both clinically and diagnostics work up, and effective management for patients are very important to understand, especially in PLHF. This case report aims to provide knowledge regarding the steroid management of corneal ulcers and periosteal graft use in perforated



ed corneal ulcers.

Male, 39 years old, comes to RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) with chief complaints of white lesion that progressively increase in the left eye. Patient also complained of redness and pain in the left eye. Patient had a history of trauma caused by a banana stem one month before coming to RSSA. White lesion was first only a pinpoint lesion but progressively increased in size. Patient have sought medical advice to PLHF and secondary-level healthcare facility (SLHF), then referred to RSSA with potential complication occurring.

Approach to diagnosis holistically and management with correct indication is important to prevent corneal ulcer perforation especially due to steroid use.

Keywords: Corneal ulcer; Periosteal Graft; Corticosteroid; Antimicrobe

PENDAHULUAN

Kornea merupakan salah satu komponen media refraksi pada organ mata yang memiliki struktur berupa suatu lapisan bening dan tembus cahaya.⁽¹⁾ Apabila kemudian lapisan tersebut mengalami gangguan atau trauma maka dapat mengakibatkan berbagai permasalahan, diantaranya berupa ulkus kornea yang dapat mengancam penglihatan pada penderita.⁽²⁾ Ulkus kornea merupakan suatu defek pada kornea yang melibatkan lapisan epitel hingga stroma.⁽³⁾ Berdasarkan perjalanan penyakitnya, ulkus kornea diawali oleh suatu onset keratitis yang kemudian mengalami progresivitas dan dapat berakhir pada suatu kondisi kegawatdaruratan mata berupa perforasi. Kondisi ulkus kornea tanpa penatalaksanaan yang tepat secara nyata dapat berakibat pada kebutaan permanen.⁽⁴⁾

Data epidemiologi global *World Health Organization* (WHO), memperkirakan terjadi 710 kasus ulkus kornea per 100.000 penduduk setiap tahunnya.⁵ Ulkus kornea tersebut yang disebabkan oleh suatu trauma mata, mengakibatkan 1.5 - 2 juta kebutaan setiap tahunnya khususnya pada negara-negara berkembang.⁽²⁾ Di Indonesia, berdasarkan riset kesehatan dasar (riskesmas) tahun 2013, didapatkan 5.500 kasus ulkus kornea per 100.000 penduduk.⁽⁶⁾

Ulkus kornea secara etiologi dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme patogen, autoimun, penyakit sistemik, maupun penyebab lainnya yang belum diketahui

(idiopatik).⁽⁷⁾ Dalam penelitian yang dilakukan oleh *Ophthalmology Outpatient Department of Assam Medical College and Hospital*, India, infeksi bakteri merupakan penyebab ulkus kornea yang paling banyak ditemukan.⁽⁸⁾ Selanjutnya, berdasarkan penelitian mengenai faktor predisposisi ulkus kornea yang dilaksanakan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, trauma okular berada pada posisi tertinggi (45,83%).⁽⁹⁾

Derajat keparahan ulkus kornea dapat dikategorikan kedalam ringan, sedang, dan berat berdasarkan kriteria *Jones*. Penentuan derajat keparahan ulkus kornea dilakukan dengan memperhatikan lokasi ulkus, area ulkus, kedalaman ulkus, serta adanya peradangan pada segmen anterior.⁽⁶⁾ Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSCM, Jakarta, ulkus kornea didominasi dengan derajat keparahan sedang mencapai 58,3%.⁽⁹⁾

Penatalaksanaan ulkus kornea masih menjadi tantangan tersendiri bagi berbagai tenaga kesehatan khususnya di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP). Seringkali penerapan penatalaksanaan terhadap ulkus kornea tidak didasari oleh hasil pemeriksaan penunjang untuk menentukan etiologi definitif. Pelayanan yang diberikan kemudian hanya berfokus pada penatalaksanaan inflamasi melalui penggunaan steroid.⁽¹⁰⁾ Komplikasi yang muncul akibat penatalaksanaan tersebut, seperti perforasi, kemudian memerlukan penatalaksanaan definitif berupa pembedahan.⁽¹¹⁾

ILUSTRASI KASUS

Seorang pria berusia 39 tahun datang ke RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) dengan keluhan utama berupa muncul lesi berwarna putih yang meluas. Pasien juga mengeluhkan keluhan penyerta berupa kemerahan dan nyeri pada mata kiri. Berdasarkan riwayat pasien, keluhan tersebut muncul pada mata kiri setelah terkena pelepah pisang satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Lesi yang muncul pada mulanya hanya berupa bintik putih sehingga kemudian pasien mendatangi FKTP terdekat dan mendapatkan pengobatan tetes kombinasi antibakteri dan steroid. Pasca pemberian pengobatan, keluhan pasien tidak membaik disertai terjadinya perluasan lesi secara progresif. Pasien kemudian datang ke fasilitas kesehatan tingkat lanjutan (FKTL) dan mendapatkan pengobatan antibakteri, antifungal, analgesik, dan suplementasi vitamin A. Oleh karena terdapat potensi terjadinya komplikasi, maka dilakukan rujukan ke RSSA untuk mendapatkan penatalaksanaan paripurna.

Berdasarkan pemeriksaan fisik, bola mata dextra dalam batas normal sedangkan pada bola mata sinistra ditemukan

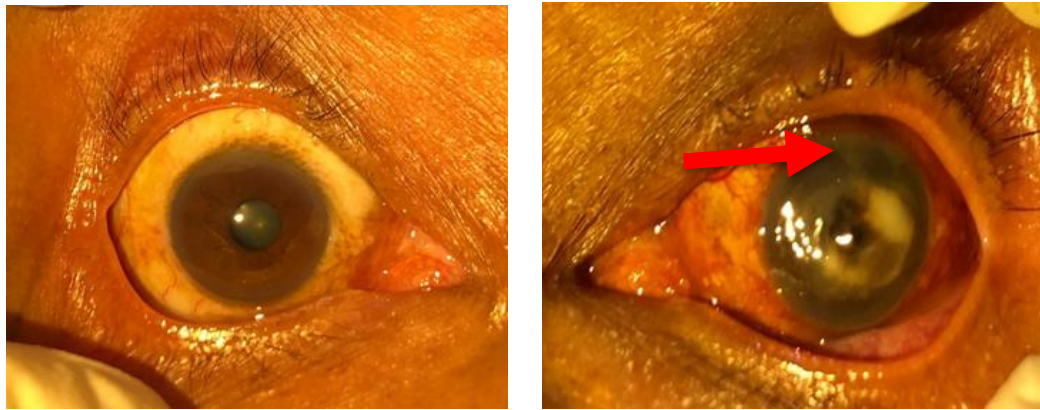
penurunan visus disertai dengan spasme palpebra. Pada konjungtiva bola mata sinistra didapatkan injeksi konjungtiva dan perikorneal. Pemeriksaan kornea ditemukan infiltrat, keruh, serta perforasi terepitelisasi sebagaimana terlihat pada **Gambar 1**. Pemeriksaan *camera oculi anterior*, iris, pupil, dan lensa bola mata sinistra sulit dievaluasi sedangkan tekanan intraokular dalam batas normal. Hasil pemeriksaan fisik terdapat pada **Tabel 1**.

Pemeriksaan penunjang mikrobiologi dilakukan pada pasien meliputi pewarnaan Gram (suspek bakteri), pewarnaan KOH (suspek jamur), dan biakan kultur. Pada pewarnaan Gram ditemukan sel epitel <1, sel radang <1, dan morfologi bakteri kokus Gram positif <1. Pada pewarnaan KOH tidak ditemukan adanya morfologi jamur. Berdasarkan hasil pemeriksaan kultur ditemukan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis*. Berdasarkan hasil pemeriksaan pasien didiagnosis dengan ulkus kornea bola mata sinistra dengan komplikasi perforasi terepitelisasi. Pasien akan dilakukan tindakan operatif *Periosteal graft* pada bola mata sinistra dengan pendekatan *general anesthesia*.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Fisik Mata

Pemeriksaan Fisik	OD	OS
Visus	6/6	1/300
Palpebra	Spasme (-), Edema (-)	Spasme (+), Edema (-)
Conjunctiva	Cl (-), PCl (-)	Cl (+), PCl (+)
Kornea	Jernih	Infiltrat (+), Kekeruhan (+), Perforasi terepitelialisasi (+)
COA	Dalam	Sulit dievaluasi
Iris	Radline	Sulit dievaluasi
Pupil	Refleks Pupil (+), Round, d: 3mm	Sulit dievaluasi
Lensa	Jernih	Sulit dievaluasi
Tekanan Intraokular	Normal/palpasi	Menurun

OD, Oculi Dextra; OS, Oculi Sinistr; COA, Camera Okuli Anterior



Gambar 1. Pemeriksaan Fisik Mata menggunakan *Slit-Lamp Biomicroscope*. (a) Mata Kanan (*Oculi Dextra* - OD); (b) Mata kiri (*Oculi Sinistra* - OS) mengalami Ulkus Kornea dengan Perforasi (panah merah).
Sumber : Dokumen penulis

PEMBAHASAN

Ulkus kornea diawali dari suatu onset keratitis yang mayoritas disebabkan oleh infeksi khususnya bakteri. Keratitis yang terjadi dimulai dari adanya kerusakan dari lapisan epitel kornea hingga stroma. Infeksi dapat terjadi apabila terdapat *port de entry* yang umumnya disebabkan oleh suatu trauma. Kondisi tersebut memungkinkan pajanan patogen serta potensinya untuk menginfiltrasi hingga lapisan stroma.⁽¹²⁾

Penatalaksanaan ulkus kornea sebagaimana terjadi dalam kasus ini seringkali kurang tepat indikasi. Fokus pendekatan yang digunakan berupa pemberian steroid dengan tujuan untuk mengurangi respons inflamasi dan mencegah terbentuknya *scar*. Namun demikian, jika steroid diberikan tanpa diikuti antimikroba baik empirik maupun definitif maka dapat memperburuk kondisi ulkus kornea bahkan berpotensi menyebabkan perforasi.⁽¹³⁾

Ketika mengunjungi FKTL, pasien diberikan terapi diantaranya antibakteri dan antifungal. Antibakteri dan antifungal diberikan secara bersamaan telah disesuaikan dengan riwayat pasien dimana telah terjadi trauma yang diakibatkan oleh suatu benda organik. Pajanan traumatik terhadap benda organik seringkali mengakibatkan infeksi dengan etiologi jamur.⁽¹⁴⁾ Berdasarkan pemeriksaan mikro-

biologis tidak didapatkan adanya infeksi jamur melainkan infeksi dari *Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus epidermidis* yang merupakan flora normal kemudian dalam kasus ini menyebabkan infeksi, dikarenakan pasien tidak menjaga higienitas matanya sehingga memungkinkan flora normal palpebra untuk turun ke mata terlebih jika terdapat adanya lesi permukaan (dalam kasus ini berupa lesi berbentuk bintik putih). Sebagaimana telah dipahami sebelumnya bahwa suatu ulkus kornea dapat mengalami progresivitas sejalan dengan tidak tertanganinya faktor etiologis, maka sesuai dengan pasien ini terjadi progresivitas lesi dari bentuk bintik putih kemudian meluas. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan tidak dilakukan kontrol terhadap *source of infection* yang adekuat sejak awal. Onset dari infeksi yang berkepanjangan menyebabkan patogen secara berkelanjutan menginfiltrasi berbagai lapisan kornea hingga berakhir pada suatu komplikasi perforasi.

Penegakan diagnosis ulkus kornea selain melalui proses anamnesis, dapat menggunakan berbagai pemeriksaan penunjang seperti *slit-lamp biomicroscope* untuk menemukan adanya defek pada mata. Pemeriksaan tersebut dilakukan menggunakan bantuan *fluorescein dye staining* dengan pengamatan dibawah *cobalt blue filter* untuk menemukan gambaran

patch kehijauan yang mengindikasikan suatu defek. Dalam kondisi perforasi, pada pengamatan akan didapatkan adanya peluruhan dari *fluorescein dye* yang mengindikasikan terjadinya ekstrasvasasi humor aqueous.⁽¹⁵⁾

Tatalaksana ulkus kornea bakteri pada dasarnya adalah pemberian antimikroba topikal, namun untuk pemberian *adjuvant* steroid topikal masih dalam perdebatan. Pada satu kondisi pemberian steroid topikal diketahui mampu menekan inflamasi melalui regulasi terhadap sel-sel radang, membantu neovaskularisasi, mengurangi *scarring* dan juga membantu pemberian antimikroba topikal dengan mengurangi rasa nyeri. Namun, pada kondisi lainnya penggunaan steroid dapat menunda penyembuhan epitel dan dapat menginduksi terjadinya perforasi, serta inhibisi neutrofil sehingga dapat mengeksaserbasi infeksi.¹⁶ Hal tersebut dapat mengakibatkan patogen mengakses bagian mata yang lebih dalam dan menyebabkan endoftalmitis maupun panoftalmitis.⁽¹⁴⁾

Penatalaksanaan tidak tepat pada ulkus kornea dapat menyebabkan terjadinya komplikasi perforasi. Tatalaksana definitif pada kasus perforasi ulkus kornea pada dasarnya merupakan keratoplasti. Namun sejalan dengan terbatasnya donor kornea yang tersedia, maka pilihan tatalaksana pembedahan dapat berupa *periosteal graft* sebagai tatalaksana sementara. Pemberian *periosteal graft* memiliki kelebihan diantaranya karena ketersediaan yang melimpah pada pertulangan serta mudah untuk dicangkokkan. Selain itu, penggunaan *periosteal graft* pada kasus perforasi kornea juga diketahui mampu membangun integritas struktural bola mata (memiliki kemampuan tektonik yang baik), dapat menghindari kondisi endoftalmitis sekunder, mudah terovaskularisasi oleh jaringan disekitarnya, serta memiliki potensi rendah penolakan cangkok yang diperan-

tarai sistem imun resipien.⁽¹⁷⁾ Hasil *periosteal graft* pasca tindakan operasi dapat dilihat pada **Gambar 2**.

Secara nyata, pasien perlu diedukasi untuk menjaga higienitas mata secara rutin pasca-operasi dengan tidak menyentuh mata yang terinfeksi sebagai upaya pencegahan komplikasi infeksi lanjutan serta penularan pada mata lainnya yang sehat.⁽¹⁸⁾ Selain itu, perlu dijelaskan mengenai prinsip “*no drop, no ointment*” pada kecurigaan didapatkan adanya keterlibatan kornea. Prinsip tersebut terkait dengan kontra indikasi pemberian pengobatan topikal pada pasien ulkus kornea.



Gambar 2. Kondisi Mata Pasien Pasca Tindakan Operasi Menggunakan *Periosteal Graft*. Sumber: Dokumen Penulis.

SIMPULAN

Berdasarkan fakta di atas dapat diketahui bahwa ulkus kornea masih banyak terjadi bahkan dengan derajat keparahan sedang hingga berat. Penggunaan steroid tanpa indikasi dapat memperparah ulkus kornea dan kemudian menyebabkan komplikasi seperti perforasi kornea. Apabila kemudian terjadi komplikasi perforasi kornea maka tatalaksana yang dapat dilakukan berupa pembedahan dengan keratoplasti. Namun demikian, sejalan dengan terbatasnya ketersediaan donor kornea, sehingga perlu dilakukan penatalaksanaan sementara dengan *periosteal graft* dengan kerugian berupa keterbatasan penglihatan (penu-runan visus). Hal tersebut tentu akan

mengganggu aktivitas serta menurunkan *quality of life* dari pasien tersebut.

Guna mencegah permasalahan tersebut, maka diperlukan pertimbangan seksama dalam pemberian steroid melalui pemeriksaan penunjang yang adekuat terutama pada kasus dengan kecurigaan keterlibatan kornea. Melihat hal tersebut, pemahaman secara holistik mengenai ulkus kornea terutama pendekatan diagnosis baik secara klinis maupun penunjang hingga manajemen efektif bagi pasien sangat penting untuk dipahami oleh setiap dokter terutama pada pelayanan fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD Dr. Saiful Anwar Malang atas kesempatan yang diberikan dalam membuat laporan kasus ini. Terima kasih juga kami tujukan kepada Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar Malang atas bantuan serta bimbingan dalam proses pembuatan laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Farias R, Pinho L, Santos R. Epidemiological profile of infectious keratitis. *Rev Bras Oftalmol*. 2017;76(3):116–20.
2. Kenia VP, Kenia R V, Pirdankar OH. Diagnosis and Management Protocol of Acute Corneal Ulcer. *Int J Heal Sci Res* [Internet]. 2020;10(March):69. Available from: www.ijhsr.org
3. Suwal S, Bhandari D, Thapa P, Shrestha MK, Amatya J. Microbiological profile of corneal ulcer cases diagnosed in a tertiary care ophthalmological institute in Nepal. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2016;16(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0388-9>
4. Sitoula RP, Singh SK, Mahaseth V, Sharma A, Labh RK. Epidemiology and etiological diagnosis of infective keratitis in eastern region of Nepal. *Nepal J Ophthalmol*. 2015;7(1):10–5.
5. Maung N, Thant CC, Srinivasan M, Upadhyay MP, Priyadarsini B, Mahalakshmi R, et al. Corneal ulceration in South East Asia. II: A strategy for the prevention of fungal keratitis at the village level in Burma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):968–70.
6. Anugrah DP. Diabetik Di Rsup Dr Mohammad. 2020;
7. Ilyas S, Yuliani SR. Ilmu Penyakit Mata. 5th Edition. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014.
8. Baruah M, Das RK, Agarwalla V, Basyach P. Corneal ulcer: an epidemiological, microbiological and clinical study of cases attending Assam medical college and hospital, Dibrugarh, India. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(3):1076.
9. Asroruddin M, Nora RLD, Edwar L, Sjamsoe S, Susiyanti M. Various factors affecting the bacterial corneal ulcer healing: A 4-years study in referral tertiary eye hospital in Indonesia. *Med J Indones*. 2015;24(3):150–5.
10. Almahmoud T, Elhanan M, Elshamsy MH, Alshamsi HN, Abu-Zidan FM. Management of infective corneal ulcers in a high-income developing country. *Med (United States)*. 2019;98(51):1–5.
11. Jhanji V, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of Corneal Perforation. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2011;56(6):522–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.06.003>
12. Khor WB, Prajna VN, Garg P, Mehta JS, Xie L, Liu Z, et al. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:161–70.
13. Hongyok T, Leelaprute W. Corneal ulcer leading to evisceration or enucleation in a tertiary eye care center in Thailand: Clinical and microbiological characteristics. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(3):S116–22.
14. Sitorus RS, Sitompul R, Widyawati S, Bani AP. Buku Ajar Oftalmologi. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
15. Kanski J, Bowling B. Clinical ophthalmology: a systematic approach. Elsevier Health Sciences; 2011.
16. Palioura S, Henry CR, Amescua G, Alfonso EC. Role of steroids in the treatment of bacterial keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:179–86.
17. Samira N, Bani AP, Susiyanti M. Rare case of bilateral perforated corneal ulcer due to gonococcal infection, managed with temporary periosteal graft. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:1–4.
18. Byrd LB, Martin N. Corneal Ulcer. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 30969511.

Laporan Kasus

Aspergilosis Kutis Primer dengan Gambaran Klinis Menyerupai Tuberkulosis Verukosa Kutis

Primary Cutaneous Aspergillosis with Clinical Presentation Mimicking Tuberculosis Verrucosa Cutis

Adinda Amalia Dani¹, Dhelya Widasmara¹

¹ Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Diterima 11 April 2022; direvisi 21 Februari 2022; publikasi 25 Oktober 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Adinda Amalia Dani, Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Email: adinda.amaliadani@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Aspergilosis kutis primer (AKP) adalah infeksi jamur invasif pada kulit yang jarang terjadi namun dapat mengancam jiwa. Penyakit ini disebabkan oleh *Aspergillus spp* dan termasuk ke dalam mikosis profunda (subkutan).

Laporan kasus: Seorang laki-laki berusia 63 tahun datang dengan keluhan luka pada kulit di kaki kanan sejak 5 tahun yang gatal, nyeri dan bernanah. Pemeriksaan dermatologis menunjukkan papul dan plak eritematosa multipel, permukaan verukosa sebagian tertutup krusta kuning kecoklatan, xerosis dan beberapa ulkus dengan pus. Diagnosis banding yang diajukan adalah Tuberkulosis verukosa kutis, Kromoblastomikosis dan Misetoma. Hasil kultur jaringan menunjukkan *Aspergillus niger*. Hasil biopsi menunjang diagnosis mikosis profunda. Pasien kemudian didiagnosis sebagai Aspergilosis kutis primer, diberikan terapi dosis denyut Itrakonazol dan mengalami perbaikan klinis dalam 2 minggu.

Kesimpulan: Gambaran klinis atipikal pada pasien ini memberikan tantangan diagnostik bagi dermatologis. Pentingnya penegakan diagnosis pada pasien dengan mikosis profunda adalah untuk mengidentifikasi penyebab, menentukan tatalaksana tepat dan mencegah komplikasi.

Kata Kunci: Aspergilosis kutis primer; mikosis profunda; tuberkulosis verukosa kutis.

ABSTRACT

Background: Primary cutaneous aspergillosis (PCA) is a rare invasive fungal infection of the skin that can be life-threatening. This disease is caused by *Aspergillus spp* and belongs to the deep mycosis (subcutaneous) group.

Case report: A 63-year-old man came with complaint of wound that feels itchy, painful and exudative on right lower leg since 5 years ago. Dermatological examination showed multiple erythematous papules and plaques with verrucous surface partially covered in brownish yellow crust accompanied by xerosis and some ulcers with pus. The proposed differential diagnoses are Tuberculosis verrucosa cutis, Chromoblastomycosis and Mycetoma. The result of tissue culture showed *Aspergillus niger*. Biopsy result supports the diagnose of deep mycosis. The patient then diagnosed as primary cutaneous aspergillosis, treated with pulse dose Itraconazole and improved clinically within 2 weeks.

Conclusion: Atypical manifestation in this patient gives diagnostic challenge for dermatologist. The importance of establishing diagnosis in patient with deep mycoses are to identify the cause, determine the appropriate treatment and prevent complication.

Keywords: Primary aspergillosis cutis; deep mycosis; tuberculosis verrucosa cutis.



PENDAHULUAN

Mikosis didefinisikan sebagai infeksi jamur pada kulit yang disebabkan organisme *eumycotic* yang oportunistik dan patogenik, seperti: *Dermatophytes* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., dan beberapa spesies fungi lainnya.^[1] Mikosis terdiri dari mikosis superfisialis, intermedia dan profunda.^[2] Mikosis profunda dibagi lebih lanjut menjadi mikosis subkutan dan sistemik, dimana manifestasi kulit selalu ditemui pada mikosis subkutan.^[2,3]

Aspergilosis pada manusia yang disebabkan oleh *Aspergillus* spp. (90% kasus *A. fumigatus*, kasus lain disebabkan *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, dan *A. Terreus*) dapat berupa penyakit sistemik atau berupa Aspergilosis kutis. Aspergilosis kutis cukup jarang terjadi, dapat berupa Aspergilosis kutis primer (AKP) dan Aspergilosis kutis sekunder (AKS).^[4] Aspergilosis kutis primer (AKP) biasanya terjadi pada lapisan dermis dan hipodermis melalui kulit yang maserasi atau trauma. Manifestasi klinisnya dapat berupa makula eritema, papula, plak, bula hemoragik, nekrosis dan eskar. Dapat pula terjadi pembengkakan, indurasi dan nyeri disertai panas badan.^[5]

Tuberkulosis verukosa kutis (*Tuberculosis Verrucosa Cutis* = TVC) merupakan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ekstra paru. Sebagian besar kasus TVC disebabkan oleh infeksi ulang eksogen pada individu dengan hipersensitivitas kulit yang ditandai adanya imunitas yang baik. Lesi TVC terjadi pada area tubuh yang mengalami trauma atau terpapar dahak yang terinfeksi. Di Eropa, lesi paling sering terjadi di tangan sedangkan di Asia seringkali lesi ditemukan pada lutut, pergelangan kaki, dan pantat. Hampir 90% kejadian TVC terjadi pada tungkai bawah.^[6]

Manifestasi klinis dari mikosis profunda, terutama kromoblastomikosis sangat mirip dengan TVC. Yakni, papul dan plak verukosa atau nodul padat yang tumbuh di kulit pada lokasi implantasi

fungsi, seringkali pada ekstremitas.^[7] Gambaran klinis dari tuberkulosis kutan bervariasi dan banyak diantaranya sangat mirip dengan dermatosis di negara tropis.^[8]

Laporan kasus ini membahas mengenai temuan kasus AKP yang disebabkan *Aspergillus niger* dengan gambaran klinis menyerupai TVC. Kasus ini diangkat karena termasuk kasus yang jarang terjadi dan menegaskan diagnosisnya cukup sulit karena memiliki beberapa kemiripan dengan diagnosis banding secara klinis.

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 63 tahun dirujuk dari RS swasta ke poliklinik dermatologi dan venereologi RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dengan keluhan adanya luka-luka di kaki kanan bawah sejak 5 tahun yang lalu. Awalnya pasien merasakan gatal pada tumit kaki kanan, lalu muncul bercak kecil berwarna merah muda. Bercak-bercak tersebut kemudian menebal sebagian menjadi benjolan, melebar dan jumlahnya bertambah banyak. Beberapa ruam mengeluarkan nanah dan terasa nyeri. Bercak menyebar ke area pergelangan kaki. Saat ini pasien merasakan nyeri lebih dominan daripada gatal, dengan VAS (*Visual Analogue Scale*) nyeri 8/10 dan VAS gatal 5/10. Keluhan demam, nyeri kepala, nyeri sendi, sesak nafas, mual, muntah, dan lemas disangkal.

Pasien belum pernah mengalami keluhan serupa sebelumnya. Adanya penyakit kronis, batuk lama maupun penurunan berat badan yang drastis disangkal. Pasien pernah mendapatkan salep dari puskesmas 1 tahun yang lalu namun bercak makin melebar. Pasien berobat ke rumah sakit swasta 3 bulan yang lalu dan didiagnosis eksim, mendapatkan obat minum dan salep (lupa namanya) namun tidak ada perbaikan. Pasien kemudian berobat kembali ke RS tersebut

1,5 bulan yang lalu, didiagnosis infeksi jamur, mendapatkan salep Ketokonazol namun tidak ada perbaikan kemudian pasien dirujuk ke RSSA. Pasien menyangkal adanya konsumsi obat herbal maupun jamu. Riwayat menggunakan oles-olesan lain disangkal.

Tidak ada keluhan serupa maupun riwayat keganasan pada keluarga pasien. Pasien tinggal dengan istrinya dan memiliki 3 orang anak. Pasien bekerja sebagai petani, mengumpulkan rumput dari sawah untuk makanan ternak dan seringkali tidak memakai alas kaki saat bertani. Pada pemeriksaan fisik secara umum pasien tampak sakit ringan, tekanan darah 130/80 mmHg, nadi 80 x / menit, laju pernapasan 18 x / menit, suhu 36,6°C dan berat badan 59 kg. Tidak ditemukan konjungtiva anemis maupun ikterik. Pemeriksaan jantung dan paru dalam batas normal. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening leher, aksila maupun inguinal.



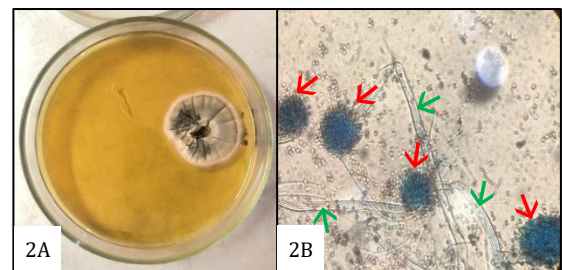
Gambar 1. Regio cruris dan pedis kanan. (1A) Terdapat papul plak eritematosa, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi, sebagian permukaan verukosa, sebagian tertutup krusta kuning kecoklatan, teraba padat, nyeri tekan (+), xerosis (+). (1B) Terdapat ulkus dengan pus (→). Sumber: Dokumentasi Pribadi

Pemeriksaan dermatologis regio kruris dan pedis kanan didapatkan papul plak eritematosa, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi, sebagian permukaan verukosa, sebagian tertutup krusta kuning kecoklatan, terdapat ulkus dengan pus, teraba padat, nyeri tekan (+), xerosis (+) pada kulit sekitarnya

(Gambar 1). Pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan penurunan hemoglobin (11,30 g/dL), hematokrit (38,0%), MCV (69,6 fL), MCH (20,7 pg), MCHC (29,7g/dL) yang menandakan adanya anemia hipokromik mikrositer. Leukositosis (10.800 μ L), eosinofilia (9,4%), limfositopenia (15,2%), dan monositosis (8%). Pemeriksaan lain seperti gula darah sewaktu, SGOT, SGPT, Ureum dan Kreatinin dalam batas normal.

Pemeriksaan Gram dari ulkus didapatkan sel PMN (+) dan coccus (+). Pemeriksaan KOH dari skuama pada pedis kanan tidak didapatkan hifa maupun spora. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis banding dengan TVC, Kromoblastomikosis dan Misetoma. Untuk penegakkan diagnosis dilakukan pemeriksaan *GeneXpert* dari jaringan, biopsi plong dan kultur jaringan.

Pemeriksaan *GenExpert* negatif, dan pemeriksaan kultur jaringan menunjukkan adanya pertumbuhan fungi *Aspergillus Niger* pada media *Saboroud Dextrose Agar* (SDA) **(Gambar 2)**. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan lapisan epidermis dengan hiperkeratosis dan kumpulan sel radang netrofil pada stratum korneum. Lapisan dermis menunjukkan adanya infiltrasi padat sel radang limfosit, sel plasma, netrofil. Kesimpulan mengarah ke diagnosis mikosis profunda dan diperlukan korelasi dengan kultur untuk spesies **(Gambar 3)**.



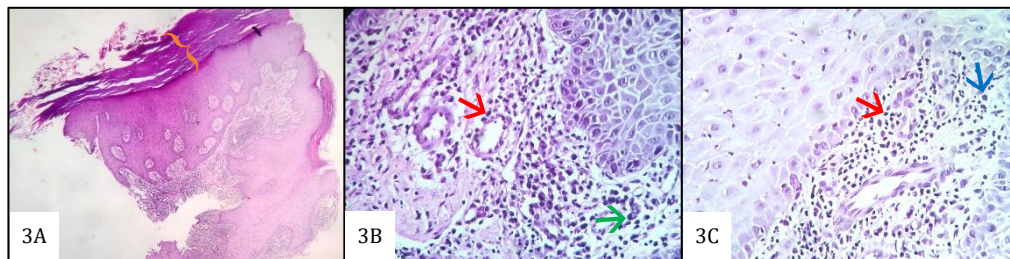
Gambar 2. Gambaran kultur jaringan. (2A) Tampak gambaran makroskopis kultur pada SDA. (2B) Tampak gambaran mikroskopis menunjukkan

konidia (→) dan hifa (→) *Aspergillus Niger* (Perbesaran 400x).

Sumber:

Dokumentasi

Pribadi



Gambar 3. Gambaran histopatologi. (3A) Lapisan epidermis dengan hiperkeratosis (↑) (Pengecatan HE, perbesaran 40x). (3B) Lapisan dermis dengan infiltrasi padat sel radang limfosit (→), sel plasma (→), netrofil (Pengecatan HE, perbesaran 400x). (3C) Tampak sel radang limfosit (→), sel plasma, dan netrofil (→) (Pengecatan HE, perbesaran 400x). Sumber: Dokumentasi Pribadi

Pasien kemudian didiagnosis sebagai *Aspergilosis* kutis primer (AKP) dan diberi terapi Itrakonazol 2 x 200 mg (dosis denyut) selama 7 hari dan diulang di bulan berikutnya. Pasien kemudian dievaluasi 2 minggu setelah terapi pertama. Keluhan nyeri dan gatal dirasakan berkurang, dengan VAS gatal 3/10 dan VAS nyeri 5/10.



Gambar 4. Regio cruris dan pedis kanan pasca terapi. (4A) Tampak papul plak eritematosa, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi, permukaan verukosa membaik, krusta (-), nyeri tekan (-), xerosis membaik. (4B) Ulkus (-) pus (-). Sumber: Dokumentasi Pribadi

Pemeriksaan dermatologis regio cruris dan pedis kanan 2 minggu pasca terapi menunjukkan papul plak eritematosa, permukaan verukosa membaik, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi, krusta (-), ulkus (-), nyeri tekan (-), xerosis

membaik, pus (-) (**Gambar 4**). Terapi Itrakonazol 2 x 200 mg (dosis denyut) selama 7 hari dilanjutkan untuk bulan kedua.

DISKUSI

Aspergilosis kutis merupakan penyakit langka yang seringkali terjadi pada pasien imunokompromais dan jarang ditemui pada individu imunokompeten. *Aspergilosis* kutis primer (AKP) terjadi ketika lesinya berasal dari inokulasi langsung spesies *Aspergillus* pada kulit.^[9] Infeksi dapat terjadi melalui kulit yang maserasi, area trauma seperti luka bakar, luka bedah, dekat tempat kateter intravena, kateter endovaskuler, dan pada daerah yang tertutup pembalut oklusif.^[4]

Manifestasi klinis AKP dapat berupa makula eritema, papula, plak, bula hemoragik, nekrosis dan eskar. Selain itu, dapat disertai pembengkakan, indurasi, nyeri dan demam.^[5] Maserasi kulit akibat paparan lingkungan lembab dan hangat dalam waktu lama, disertai jumlah spora *Aspergillus* yang tinggi di lingkungan dapat menjadi penyebab AKP. Sumber utama *Aspergillus* umumnya berasal dari tanaman yang membusuk, biji-bijian, dan tanah. Hal ini diketahui banyak menyebabkan

Aspergilosis pada petani seperti pada pasien dalam laporan kasus ini.^[9]

Dalam kasus ini, pasien bekerja sebagai petani yang sering bekerja di sawah tanpa menggunakan alas kaki. Kaki merupakan tempat paling sering terjadinya trauma, sehingga sangat memungkinkan bila terdapat luka terbuka atau mikrolesi pada kaki pasien. Ruam papul dan plak verukosa hanya terbatas di kaki kanan dan tidak menyebar ke regio lain. Secara klinis, aspergilosis kutis dapat muncul sebagai papula, plak, nodul eritematosa atau ulkus nekrotik.^[10] Namun pasien ini menunjukkan gambaran papul plak verukosa yang menyerupai gambaran klinis Tuberkulosis verukosa kutis (TVC). Lesi awal TVC dapat berupa papul atau plak tanpa adanya gatal maupun nyeri. Pertumbuhan yang lambat dan ekstensi lesi yang tidak teratur menyebabkan involusi sentral dengan skar atrofi atau fisura. Lesi TVC biasanya soliter tanpa limfadenopati regional dan dapat ditemukan pus.^[11]

Pemeriksaan laboratorium darah lengkap menunjukkan anemia hipokromik mikrositer, dengan sedikit leukositosis, eosinofilia, limfositopenia dan monositosis. Pemeriksaan Gram dari ulkus pada pedis kanan didapatkan sel PMN (+) dan coccus (+) yang menunjukkan adanya infeksi sekunder. Pemeriksaan KOH dari skuama pada pedis kanan tidak didapatkan hifa dan spora. Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang di poli, pasien didiagnosis banding dengan TVC, Kromoblastomikosis dan Misetoma. Penegakkan diagnosis membutuhkan pemeriksaan *GeneXpert*, biopsi plong dan kultur jaringan.

Membedakan TVC dari granuloma kulit lainnya (sarkoidosis, kusta, jamur, atau infeksi mikobakterium non-tuberkulosis) termasuk sulit karena sedikitnya BTA yang ditemukan dalam jaringan. Seringkali juga disertai hasil pemeriksaan mikroskop, histopatologi dan tes Mantoux negatif. Sehingga, diperlukan lebih dari satu

prosedur untuk menegakkan diagnosis. Tes *GeneXpert* Mikobakterium Tuberkulosis (MTB) berdasarkan *real time PCR* telah terbukti efektif dengan sensitivitas tinggi pada TB paru.^[12] Pada pasien ini pemeriksaan *GeneXpert* menunjukkan hasil negatif sehingga dapat menyingkirkan diagnosis banding TVC.

Diagnosis aspergilosis kutis membutuhkan penunjang biopsi kulit dan kultur jamur.^[10] Pemeriksaan histopatologis AKP seharusnya menunjukkan hifa *Aspergillus*, nekrosis dermal ekstensif dikelilingi leukosit PMN dalam jumlah sedang. Nekrosis dermal dapat terjadi superfisial atau lebih dalam.^[4] Hasil biopsi pasien ini tidak menunjukkan gambaran hifa maupun sitoplasma jamur. Tampak dermis dengan infiltrasi padat sel radang limfosit, sel plasma dan netrofil dengan kesimpulan dapat ditemukan pada kasus mikosis profunda.

Pemeriksaan kultur pada kasus AKP dapat menunjukkan koloni granuler berwarna hijau, kuning kehijauan, kuning kecoklatan atau hitam tergantung spesiesnya. Gambaran morfologi koloni dapat bervariasi, tergantung pada media yang digunakan.^[4] Hasil kultur pada pasien ini didapatkan *Aspergillus niger* dengan gambaran makroskopis permukaan kehitaman pada media SDA. Secara mikroskopis tampak konidia, konidiofor dan hifa dari *Aspergillus niger*.

Aspergilosis dapat diobati dengan 3 kelas anti fungal : poliena, azol, dan *echinocandin*. Terapi intravena dengan amfoterisin B dan itrakonazol oral adalah agen lini pertama yang umum digunakan, meski resistensi telah dilaporkan. Sebuah tinjauan oleh van Burik *et al* menyarankan Itrakonazol sebagai terapi lini pertama untuk aspergilosis kutis primer terlokalisir. Bila terdapat tanda-tanda kegagalan terapi secara klinis, harus segera dialihkan ke amfoterisin B intravena. Kasus aspergilosis kutis primer pada pasien imunokompeten,

biasanya mengalami perbaikan klinis dalam 2 minggu dan resolusi dalam 3 bulan pasca terapi.^[5]

Saat ini tersedia tiga formulasi Itrakonazol yang memiliki indikasi berbeda. Bentuk solusio oral digunakan untuk terapi kandidiasis faring / esofagus, bentuk kapsul untuk terapi aspergilosis, blastomikosis, histoplasmosis, dan onikomikosis sedangkan bentuk tablet untuk terapi onikomikosis kuku.^[11] Pasien didiagnosis sebagai aspergilosis kutis primer (AKP) dan diberikan terapi Itrakonazol dosis denyut 2 x 200 mg selama 7 hari dan diulang pada bulan berikutnya.

Angka kesembuhan Itrakonazol berkisar antara 15 - 80%. Itrakonazol bekerja dengan menghambat biosintesis membran sel ergosterol melalui demetilase 14-sterol, suatu koenzim sitokrom P450 oksidase. Hilangnya ergosterol mengakibatkan membran sel rusak dan kehilangan fluiditas serta permeabilitas. Keberhasilan terapi Itrakonazol juga dilaporkan selama periode 6-12 bulan dosis denyut per bulan dengan pemberian 400 mg per hari. Sayangnya, uji klinis komparatif untuk mendukung terapi ini masih kurang.^[13]

Evaluasi 2 minggu pasca terapi pada pasien ini menunjukkan perbaikan keluhan nyeri maupun gatal. Pemeriksaan dermatologis regio cruris dan pedis kanan menunjukkan papul dan plak eritematus dengan sebagian permukaan verukosa, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi, krusta kuning minimal, ulkus (-), nyeri tekan (-), terdapat xerosis dengan skuama putih tipis. Secara umum pasien menunjukkan respon yang baik terhadap terapi Itrakonazol.

SIMPULAN

Infeksi *Aspergillus* pada kulit memberikan tantangan diagnosis tersendiri karena memiliki kemiripan gambaran klinis dengan berbagai diagnosis banding. Pemeriksaan penunjang *GeneXpert*, histo-

patologi dan kultur jaringan berguna untuk membantu penegakkan diagnosis. Terapi AKP menggunakan dosis denyut Itrakonazol 400 mg / hari selama 7 hari memberikan hasil yang baik selama pengamatan 2 minggu pasca terapi tanpa adanya efek samping. Pentingnya penegakan diagnosis pada pasien ini terutama untuk mengidentifikasi penyebab, menentukan tata-laksana yang tepat dan mencegah komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kazemi A. An Overview on the Global Frequency of Superficial / Cutaneous Mycoses and Deep Mycoses. *Jundishapur J Microbiol.* 2013. 6(3):202-04.
<https://doi.org/10.5812/jjm.10725>
2. Hay RJ. Deep Fungal Infections. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, dkk penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke 9. McGraw-Hill Education. 2019. 2965-88.
3. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Cutaneous involvement in the deep mycoses: a literature review. Part I—subcutaneous mycoses. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2016. 107(10):806-15.
<https://doi.org/10.1016/j.adengl.2016.05.026>
4. Ramali LM. Aspergilosis. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Widaty S, Ramali LM, Siswati AS, Erianti E, penyunting. *Mikosis Profunda: Pedoman untuk Dokter dan Mahasiswa Kedokteran*. Edisi pertama. Surabaya : Airlangga University Press. 2019. 101-13.
5. Robinson A, Fien S, Grassi MA. Nonhealing scalp wound infected with *Aspergillus niger* in an elderly patient. *Cutis*. 2011. 87(4):197-200.
6. Sudarshan R, Nayak K, Kumar P, Kadilkar U. Rare Case of Multifocal Cutaneous Tuberculosis Verrucosa Cutis: Posing Clinical and Histopathological Diagnostic Dilemma. *Br J Med Med Res.* 2018. 16:1-5.
<https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/26186>
7. Bandyopadhyay A, Majumdar K, Gangopadhyay M, Banerjee S. Cutaneous Chromoblastomycosis Mimicking Tuberculosis Verrucosa Cutis: Look for Copper Pennies. *Turk Patoloji Derg.* 2015. 31(3):223-25.
<https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01197>
8. Manjumeena D, Sundaramoorthy S. Tuberculosis verrucosa cutis masquerading as chromoblastomycosis – a case report. *Our*

- Dermatol. Online. 2018. 9(3):275-78.
<https://doi.org/10.7241/ourd.20183.10>
9. Neki NS, Singh A, Shergill GS, Sidhu PB, Pannu JS, Singh T. Cutaneous Aspergillosis in an immuno-competent patient. Int. j. med. health res. 2016. 2(12):57-58.
 10. Rocha P, Pinto R, Rodrigues S, Rodrigues M, Sudhakaran A, Mahajan K. Cytodiagnosis of primary cutaneous aspergillosis in an immuno-competent host. J Cytol. 2016. 33(1):59-60.<https://doi.org/10.4103/0970-9371.175532>
 11. Oak ASW, Baddley JW, Elewski BE. Systemic Antifungals. Dalam: Yamauchi PS, penyunting. Biologic and Systemic Agents in Dermatology. Springer, Cham. 2018. 425–450.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-66884-0_40
 12. Belgaumkar VA, Chavan RB, Suryataley PR, Salunke AS, Patil PP, Borade SM. Tuberculosis verrucosa cutis: case report of a diagnostic challenge. Int J Res Dermatol. 2018. 4(2):265.
<http://dx.doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20181833>
 13. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DW, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, dkk. Chromoblastomycosis. Clin microbiol rev. 2017. 30(1):233-76.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00032-16>