

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

VOLUME 2 | ISSUE 2

# JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



**Editorial**  
**Siti Fatma P**

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH*  
(JOUCHER)

# DAFTAR ISI

**1. Investigasi Masalah Gangguan Tidur Terhadap Penyakit Kronik**

*(Siti Fatma Prehatiningsih)*

**2. Pencegahan COVID-19 di Panti dan Pondok melalui Pendidikan dan Perilaku Hidup yang Bersih dan Sehat**

*(Ngakan Putu Parsama Putra, Susanthy Djajalaksana, Fitri Indah Sari, Silvy Amalia Falyani, Iqbal Muhammad, Adrian Yusdianto, Kristia Fahmi)*

**3. Meta Analisis: Faktor Pemicu Terjadinya Dermatitis Atopik pada Anak**

*(Luthfiana Eka Sari, Arini Haq, Yustian Devika Rakhmawati)*

**4. Gambaran Klinis dan Histopatologi Keratosis Seboroik**

*(Anggun Putri Yuniaswan, Wika Umayatul Choirah, Diah Prabawati Retnani)*

**5. Plasma Cell Myeloma: Pendekatan Diagnosis dari Aspek Kliniko-Morfologik dan Imunofenotipe**

*(Aina Angelina, Diah Prabawati Retnani)*

**6. Insomnia pada Lansia: Tantangan Diagnosis dan Terapi**

*(Siti Fatma Prehatiningsih, Sri Sunarti)*

**7. Managemen Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) pada Pasien Gagal Ginjal Akut dan Syok Sepsis di ICU**

*(Andri Rusly, Arie Zainul Fatoni, Ruddi Hartono)*

**8. Sindrom Nefrotik pada Pasien Pengguna Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) pada Dewasa: sebuah Laporan Kasus**

*(Hilya Itsnain Mumtaza, Izzah Wahidiah Rochmah)*

## Investigasi Masalah Gangguan Tidur Terhadap Penyakit Kronik *Investigating Sleep Deprivation Associated with Chronic Diseases*

Siti Fatma P.

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

Penulis Koresponding:

Siti FatmaP., Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: [stfatma@yahoo.com](mailto:stfatma@yahoo.com)

Peningkatan masalah tidur saat ini banyak terjadi hampir di seluruh dunia dan menjadi salah satu masalah bagi kesehatan global. Sebagaimana diketahui sebelumnya bahwa seiring peningkatan dan kemajuan teknologi dan budaya seperti telepon selular berbasis internet, televisi 24 jam, meningkatnya jumlah pekerja shift, menyebabkan perubahan pola tidur yang banyak terjadi di komunitas mulai dari anak – anak, dewasa, sampai lanjut usia. Insomnia adalah masalah yang paling umum terjadi, dengan prevalensi sekitar 30% pada dewasa muda, dan insomnia kronik mempunyai prevalensi sekitar 10%.<sup>(1)</sup> Secara normal total waktu tidur akan berkurang seiring dengan usia yang bertambah. Anak-anak biasanya 10-14 jam, dewasa muda 6,5 jam – 8 jam, dewasa tua 5-7 jam.<sup>(2)</sup> Efisiensi tidur berkurang ketika mencapai usia 60 tahun. Fungsi *circadian rhythm* juga menurun seiring bertambahnya usia sehingga menyebabkan insomnia di malam harinya.<sup>(3)</sup>

Peningkatan masalah tidur seperti insomnia tersebut berpotensi meningkatkan resiko mortalitas dini dan atau memperburuk penyakit – penyakit kronik seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, obesitas, stroke, masalah pernafasan, hingga gangguan mental seperti

ansietas dan depresi, bisa sebagai sebab maupun akibat.<sup>(4)</sup>

Dengan demikian masih dibutuhkan banyak analisis hubungan dan penelitian – penelitian untuk menjawab pertanyaan – pertanyaan seperti apakah masalah tidur berhubungan dengan beratnya penyakit, bagaimana masalah tidur berkontribusi terhadap prognosis penyakit, apakah masalah tidur bisa digunakan untuk menilai resiko penyakit kronik, atau apakah ada pengaruh intervensi terhadap masalah tidur tersebut terhadap indikator – indikator penyakit tertentu, serta bagaimana menentukan diagnosis yang tepat terhadap insomnia. Penelitian – penelitian tentang epidemiologi masalah tidur pada umumnya relatif subyektif karena bergantung pada wawancara atau kuesioner berdasarkan keluhan responden, sehingga diharapkan lebih obyektif dan akurat hasilnya bila penelitian dikerjakan dengan menggunakan alat seperti *polysomnography*, *fMRI*, atau *wrist actigraph*, tetapi lebih mahal dan membutuhkan waktu lebih panjang<sup>5</sup>.

Selain itu pemberian terapi insomnia masih menjadi perdebatan hangat, Terapi lini pertama sesuai panduan standar adalah terapi non farmakologi, akan tetapi lebih sulit dikerjakan karena keterbatasan

sumberdaya, waktu, dan pengetahuan untuk implementasi terapi. Sedangkan untuk pemberian terapi farmakologi masih membutuhkan telaah lebih lanjut tentang jenis obat, lama pemberian, dan resiko terhadap efek samping jangka panjang, terutama pada pasien lanjut usia yang rentan terhadap efek samping obat.<sup>(6)</sup> Salah satu analisis terkait diagnosis dan terapi insomnia ini disajikan pada Volume 2 No 2 edisi Februari 2023 oleh Sri *et al* tentang Insomnia Pada Lansia : Tantangan Dalam Diagnosis dan Terapi. Riset – riset terkait epidemiologi masalah tidur tersebut diharapkan bisa menghasilkan rekomendasi atau panduan terkait diagnosis dan terapi yang tepat.<sup>(7)</sup>

Tentunya selain pendekatan terapi yang tepat, dibutuhkan beberapa faktor eksternal yang penting dalam upaya holistik mengurangi masalah kesehatan akibat gangguan tidur, diantaranya yaitu edukasi untuk meningkatkan kesadaran tentang kesehatan melalui promosi kesehatan melalui pendidikan dan penyebaran informasi baik kepada para pemangku kepentingan, dan juga kepada masyarakat sejak dini. Strategi ini melibatkan pendekatan multidisiplin dengan tujuan mengoptimalkan pengetahuan dan memperkuat pengawasan dan pencegahan serta pengendalian penyakit kronik, dan memperbaiki pendidikan mengenai gaya hidup yang sehat termasuk kesadaran tentang pola tidur yang baik.

Meningkatkan pengetahuan dan pelatihan dapat mempengaruhi persepsi dan menjadi motivasi untuk mengubah perilaku. Surveilans atau skrining terpadu juga bisa merupakan salah satu pendekatan yang efektif untuk menurunkan prevalensi gangguan tidur. Pemantauan lebih dini penting untuk mencegah resiko penyakit kronik dan supaya bisa dilakukan intervensi sedini mungkin, selanjutnya bermanfaat juga untuk mengurangi beban pembiayaan kesehatan.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Brown WD. Insomnia : prevalence and daytime consequences. In: Lee-Chiong T(ed). *Sleep: A Comprehensive Handbook*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, 2006, pp.93-98.
2. Li J, Vitiello M V, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018 Mar;13(1):1–11.
3. Li S Bin, Borniger JC, Yamaguchi H, Hédou J, Gaudilliere B, Lecea L de. Hypothalamic circuitry underlying stress-induced insomnia and peripheral immunosuppression. *Sci Adv*. 2020;6(37).
4. Zhang MM, Ma Y, Du LT, Wang K, Li Z, Zhu W, et al. Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022;134(June 2021):104532. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104532>
5. Patel et al. Insomnia in the Elderly : A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(6):1017-1024
6. Gehrman P, Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Insomnia Diagnosis Treat*. 2016;224–34.
7. Ferrie JE, Kumari M, Salo P, et al. Sleep epidemiology—a rapidly growing field. *Int J Epidemiol*. 2011;40(6):1431-1437. Doi:10.1093/ije/dyr203

Artikel Penelitian

**Pencegahan COVID-19 di Panti dan Pondok melalui Pendidikan dan Perilaku Hidup yang Bersih dan Sehat**

***Prevention of COVID-19 in Orphanages Through Education of Clean and Healthy Living Behavior***

Ngakan Putu Parsama Putra<sup>1</sup>, Susanthi Djajalaksana<sup>1</sup>, Fitri Indah Sari<sup>1</sup>, Silvy Amalia Falyani<sup>1</sup>, Iqbal Muhammad<sup>1</sup>, Adrian Yusdianto<sup>1</sup>, Kristia Fahmi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Diterima 2 November 2022; direvisi 2 November 2022; publikasi 25 Februari 2022

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

**Penulis Koresponding:**

Iqbal Muhammad, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

**Email:**

[iqbalmuhammad@student.ub.ac.id](mailto:iqbalmuhammad@student.ub.ac.id)

**Pendahuluan:** Penyakit COVID-19 sebagai sumber penularan yang cepat dan telah menjadi pandemi di dunia dan menjadi perhatian penting terutama terhadap populasi rentan seperti anak-anak. Munculnya varian dari virus penyebab penyakit COVID-19 ini pun menjadi ancaman terutama anak-anak, dimana varian delta ditemukan dapat menginfeksi anak yang berusia diantara 1 hingga 14 tahun. Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) salah satu cara untuk mencegah penyebaran penyakit COVID-19 dan dapat dipraktekan untuk semua kalangan masyarakat, termasuk anak-anak.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mencari tingkat keefektifan pendidikan PHBS untuk mencegah COVID-19 pada anak-anak di Panti dan Pondok Kota Malang.

**Metode:** Metode penelitian dengan metode kaji tindak (*Action Research*) dengan pendekatan program aksi partisipatif (*Participatory Action Program*) pre-test dan post-test yang melibatkan kelompok masyarakat sasaran yaitu 65 orang anak-anak di panti dan pondok Kota Malang. Data dikumpulkan melalui kuesioner yang dilaksanakan sebelum dan setelah penyuluhan berupa edukasi PHBS sebagai pencegahan COVID-19 serta data diolah menggunakan SPSS.

**Hasil:** Hasil penelitian ini adalah terdapat peningkatan pengetahuan responden dimana nilai rata-rata sebelum penyuluhan adalah 85.08 dan meningkat sebesar 94.15 setelah penyuluhan, hasil tersebut berbeda secara signifikan dengan p-value <0.05.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan signifikan tingkat pengetahuan terhadap PHBS sebagai pencegahan COVID-19 sebelum dan sesudah dilakukan penyuluhan pada anak-anak yatim piatu di panti asuhan.

**Kata Kunci:** PHBS; COVID-19; Edukasi; Pencegahan; Panti dan Pondok.

ABSTRACT

**Background:** COVID-19 is an infectious illness that has become a global pandemic and is a major concern, particularly for children and other susceptible groups. The introduction of the viral variation that causes COVID-19 is also a hazard, particularly to youngsters, as the delta variant has infected children aged 1 to 14 years. Clean and Healthy Living Behavior (PHBS) is an effective technique for preventing the spread of COVID-19 that may be used by all segments of society, including children.

**Aim:** This study intends to determine the efficacy of PHBS education as a COVID-19 preventive strategy at the Malang City Orphanage.

**Methods:** This study method is action research with a participatory action program strategy (participatory action program) pre-test and post-test engaging the target community group, which consists of 65 orphans in orphanages. The data was ac-





*quired by questionnaires administered before and after counseling in the form of PHBS education for COVID-19 prevention, and SPSS was used to process the data.*

**Results:** *The average score of respondents' knowledge prior to counseling was 85.08 and climbed to 94.15 after counseling; these results were statistically significant with a p-value of less than 0.05.*

**Conclusion:** *There is a significant difference in the level of knowledge of PHBS as a prevention of COVID-19 before and after counseling for orphans in orphanages.*

*Keywords: PHBS; COVID-19; Education; Prevention; Orphanages.*

---

## **PENDAHULUAN**

Berdasarkan data epidemiologis terkait COVID-19 di Indonesia, sebagian besar penderita adalah pria (56,5%) dan dalam usia produktif (31-59 tahun) sebesar 57,5%, selain itu kasus kematian terbanyak pada kelompok usia >60 tahun (43,6%).<sup>(1)</sup> COVID-19 atau *Corona Virus Disease 2019* adalah *Highly contagious transmitted disease* yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi hingga kematian.<sup>(2)</sup>

Perlakuan khusus harus dilakukan untuk melindungi populasi yang rentan seperti anak-anak, penyedia layanan kesehatan, dan lansia. Masyarakat diharapkan dapat berpartisipasi dalam pencegahan penularan COVID-19 dengan menghindari kontak dekat dengan pasien, mencuci tangan dengan sabun atau dengan *hand sanitizer* dengan kandungan alkohol minimal 70%, menjaga dan memperkuat kekebalan tubuh, memakai masker dan mematuhi protokol menjaga jarak di tempat umum. Dengan partisipasi masyarakat dalam kegiatan ini, diharapkan bahwa penyebaran COVID-19 dapat terus menurun.<sup>(1)</sup>

Varian Delta pada COVID-19 ditemukan menginfeksi sepertiga anak-anak yang berusia diantara 1 hingga 14 tahun, dengan lima dari enam pasien lebih muda dari 12 tahun. Perlu adanya perhatian tersendiri untuk pencegahan COVID-19 pada anak.<sup>(3)</sup>

Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) metode preventif yang efektif untuk COVID-19 dan mudah diterapkan di lapisan masyarakat. Oleh sebab itu, rendahnya kesadaran PHBS masyarakat dapat menjadi

penyulit dalam pencegahan penularan penyakit ini.<sup>(4)</sup>

PHBS adalah perilaku individu untuk menjaga dan meningkatkan kualitas kesehatan. Proses perubahan PHBS terdiri dari tiga faktor yaitu pengetahuan, sikap, dan tindakan. Pengetahuan individu didapatkan dari proses internalisasi dari panca indra individu tersebut. Sikap adalah respon dari individu terhadap rangasangan yang didapat. Prilaku adalah proses aplikasi dari kombinasi pengetahuan dan sikap yang direalisasikan oleh individu tersebut.<sup>(5)</sup>

Efek dari paparan pengetahuan PHBS pada individu diketahui dapat membuat sikap yang baik pada masyarakat. Pengaplikasian PHBS perlu dilakukan untuk masyarakat Indonesia sebagai upaya preventif terhadap COVID-19 dan penyakit menular lainnya.<sup>(6)</sup>

Berdasarkan lokasinya PHBS terdiri dibedakan menjadi PHBS di rumah tangga, PHBS di sekolah, PHBS di tempat kerja, PHBS di sarana kesehatan, dan PHBS di tempat umum. Dalam PHBS rumah tangga, indikator yang perlu dilakukan adalah mencuci tangan menggunakan sabun dan air mengalir, mengonsumsi makanan yang sehat, menggunakan jamban yang bersih, olahraga rutin, membuang sampah ditempat sampah, tidak merokok, membersihkan lingkungan rumah, mencegah dan mengelola stres, serta mengatur jam istirahat secukupnya.<sup>(6)</sup>

Berdasarkan indikator diatas, beberapa indikator yang dapat digunakan dalam upaya preventif COVID-19 adalah mencuci tangan, mengonsumsi makanan sehat, olahraga teratur dan membersihkan lingkungan. Sehingga perlu dilakukan

edukasi tentang PHBS untuk menghindari penyebaran Corona virus-19 terutama pada anak-anak.<sup>(6)</sup>

Panti dan pondok adalah suatu lembaga sosial yang membantu menampung, mendidik dan memelihara anak yatim, yatim piatu dan yang terabaikan.<sup>(7)</sup> Panti asuhan merupakan tempat bernaung anak-anak yang jarang mendapat informasi kesehatan, termasuk PHBS, sehingga rentan terkena penyebaran penyakit COVID-19. Penelitian ini bertujuan mencari tingkat keefektifan pendidikan PHBS untuk mencegah COVID-19 pada anak-anak di Panti dan Pondok Kota Malang. Dalam penelitian ini, dilakukan kuesioner untuk menilai tingkat pengetahuan anak-anak mengenai PHBS untuk pencegahan virus COVID-19.

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode kaji tindak (*Action Research*) dengan pendekatan program aksi partisipatif (*Participatory Action Program*) dan dengan desain penelitian potong lintang (*Cross sectional*). Pada penelitian ini dilakukan penilaian pre-test dan post-test terhadap 65 orang anak-anak di panti dan pondok Kota Malang. Kegiatan pengabdian dilaksanakan pada Bulan April 2022 di Panti Asuhan Darul Djundi, Yayasan Anak Yatim At-Taufiq, Panti Asuhan KH Mas Mansyur, dan Panti Asuhan Al-Qarni yang berlokasi di Kota Malang dan sekitarnya, Provinsi Jawa Timur. Kegiatan ini terdiri dari persiapan, pelaksanaan, dan evaluasi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah semua penghuni panti dan pondok yang dapat memahami pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah anak-anak yang buta huruf dan tidak mengerti maksud dari pertanyaan-pertanyaan dalam angket. Tahap Persiapan terdiri dari wawancara dan penilaian tempat kegiatan, mengumpulkan materi dan identifikasi permasalahan yang terjadi melalui pembu-

atan media penyuluhan berupa poster dan leaflet. Tahap pelaksanaan kegiatan terdiri dari pretest, pemberian materi tentang PHBS, posttest, dan pembagian donasi kepada anak panti dan pondok. Dokumen disampaikan melalui nasihat, dukungan, dan bimbingan terkait perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS) untuk mencegah virus COVID-19. Materi diberikan dengan metode ceramah, sesi tanya jawab, sesi diskusi, dan dilakukan demonstrasi cuci tangan 6 langkah. Materi diolah dari berbagai sumber dengan berpedoman pada Pedoman Pembinaan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) dari Kemenkes RI. Tahap evaluasi mengevaluasi pengetahuan peserta tentang PHBS sebagai bentuk preventif terhadap COVID-19.

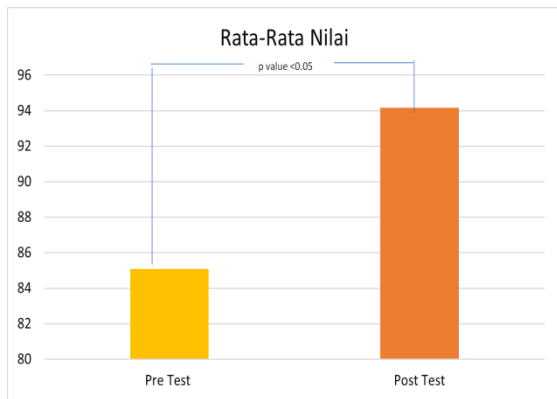
## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 65 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan rincian responden laki-laki 31 orang (47%) dan responden perempuan 34 orang (52%). Sedangkan berdasarkan kriteria usia, responden dengan kategori usia <15 tahun yakni sebanyak 39 orang (60%) dan ≥15 tahun sebanyak 26 orang (40%).

**Tabel 1.** Karakteristik Demografis Responden

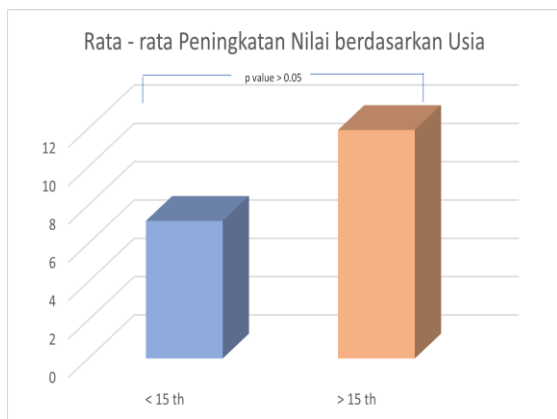
KARAKTERISTIK	N(%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	31 (47)
Perempuan	34 (52)
Umur (Tahun)	
<15 tahun	39 (60)
≥15 tahun	26 (40)

Terdapat peningkatan pengetahuan responden setelah dilakukan penyuluhan, dengan nilai rata-rata sebelum penyuluhan adalah 85.08 dan meningkat sebesar 94.15 setelah penyuluhan, atau meningkat sebesar 9.07 poin. Berdasarkan analisa terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai *p-value* <0.05.



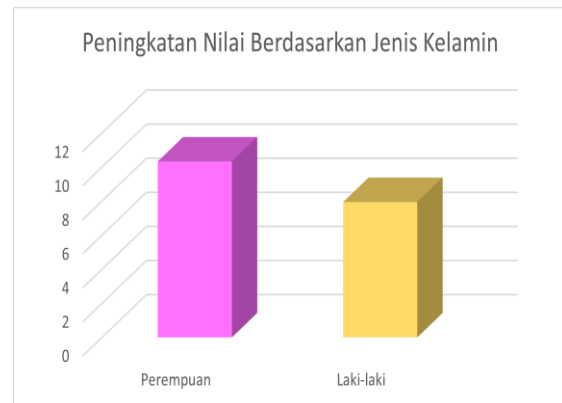
**Gambar 1.** Perbedaan Rata-Rata Nilai Sebelum Dan Sesudah Penyuluhan

Disamping itu, berdasarkan perbedaan rata-rata nilai yang dilihat dalam kategori usia, rata-rata peningkatan nilai pengetahuan pada kelompok usia <15 tahun dan ≥15 tahun masing-masing adalah 7.18 dan 11.92 poin. Hasil tersebut tidak terdapat perbedaan secara signifikan dengan *p-value* adalah 0.08 (>0.05).



**Gambar 2.** Rata-Rata Perbedaan Peningkatan Nilai Berdasarkan Usia

Sedangkan bila dilihat dalam kategori jenis kelamin, rata-rata peningkatan nilai pengetahuan pada kelompok jenis kelamin laki-laki lebih besar yaitu 7.94 dibandingkan perempuan yaitu 10.32. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan untuk peningkatan nilai tersebut karena nilai *p-value* adalah 0.375 (>0.05).



**Gambar 3.** Perbedaan Rata-Rata Peningkatan Nilai Berdasarkan Jenis Kelamin

## PEMBAHASAN

PHBS adalah kombinasi dari beberapa perilaku yang dilakukan dengan kesadaran penuh akibat proses belajar dari individu, keluarga, kelompok, atau masyarakat untuk berperan aktif dalam menjaga kesehatannya<sup>(2)</sup> Kegiatan PHBS seperti cuci tangan pakai sabun, pola hidup bersih, konsumsi makanan bergizi, aktifitas fisik, dan istirahat yang cukup adalah komponen PHBS yang berkaitan dengan menghindari penularan COVID-19. Sasaran penelitian ini adalah anak-anak di panti dan pondok, dimana anak adalah kelompok rentan terkena virus COVID-19. Pandemi COVID-19 berpotensi menyebabkan dampak serius terhadap perkembangan anak, diantaranya aspek fisik, psikososial, kognitif hingga kesehatan mental.<sup>(8)</sup>

Pengetahuan didefinisikan sebagai hasil individu setelah melakukan pembelajaran terhadap objek tertentu melalui panca indra. Pengetahuan dikalsifikasikan dalam domain kognitif dengan 6 tingkatan yang terdiri dari tahu (*know*), memahami (*Comprehension*), Aplikasi (*Application*), Analisis (*Analysis*) Sintesis (*Synthesis*), dan Evaluasi (*Evaluation*). Tahu adalah kemampuan individu dalam mengingat pembelajaran yang telah diberikan. Memahami merupakan kemampuan individu untuk menjelaskan ulang tentang pembelajaran yang telah diberikan. Aplikasi adalah kemampuan individu untuk menerapkan pada kehidupan



sehari-hari. Analisis adalah kemampuan individu untuk menguraikan pembelajaran dalam komponen struktur organisasi yang terikat dengan lainnya. Sintesis adalah kemampuan individu menghubungkan beberapa titik pembelajaran secara komprehensif. Evaluasi adalah kemampuan individu dalam menilai pembelajaran atau objek<sup>5)</sup> Penelitian ini, menilai secara objektif pengetahuan terhadap PHBS yang dinilai dengan menggunakan kuesioner pre dan post intervensi berupa penyuluhan.

Hasil penelitian menggambarkan adanya perbedaan yang signifikan dalam hal pengetahuan terhadap PHBS dalam mencegah penyebaran virus COVID-19 sebelum dan setelah dilakukan kegiatan pemberian materi PHBS. Terdapat peningkatan skor pengetahuan rata-rata 9.07 poin setelah dilakukan penyuluhan dengan *p-value* <0.05. Hasil ini sejalan dengan penelitian Zukmadini et al dimana terdapat peningkatan pengetahuan terhadap PHBS dalam pencegahan COVID-19 sebesar 12.01% setelah dilakukan penyuluhan.<sup>(9)</sup>

Pengetahuan dipengaruhi oleh faktor tingkat pendidikan, informasi, lingkungan, dan usia.<sup>(10)</sup> Pada penelitian ini, faktor yang dapat dianalisis adalah usia, dimana responden dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok dibawah usia 15 tahun dan diatas 15 tahun. Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap pengetahuan antara kedua kelompok tersebut dibandingkan sebelum dan sesudah penyuluhan. Selain itu, berdasarkan jenis kelamin juga tidak ada perbedaan signifikan pengetahuan setelah dilakukan penyuluhan.

Kegiatan Penyuluhan adalah diharapkan menjadi suatu cara untuk perubahan perilaku yang berkelanjutan, dimana diharapkan terjadi perubahan berupa penambahan pengetahuan, serta perubahan pada keterampilan dan sikap.<sup>(11)</sup> Leaflet dan *slide* presentasi yang

digunakan dalam penelitian merupakan suatu media dan alat bantu yang biasa digunakan dalam penyuluhan. Media ini diyakini efektif untuk penyuluhan, karena metode ceramah atau presentasi lisan telah dapat diterima dengan baik oleh sasaran penyuluhan, baik dengan tingkat pendidikan tinggi maupun tingkat pendidikan rendah.<sup>(10)</sup> Selain itu, metode ceramah merupakan metode efektif untuk jumlah peserta yang cukup banyak.<sup>(12)</sup> Dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa metode ceramah yang sesuai dan cukup efektif dilaksanakan sebagai metode penyuluhan sesuai dengan hasil penelitian Guspita serta Yulinda dan Fitriyah.<sup>(13,14)</sup>

## SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna mengenai tingkat pengetahuan terhadap PHBS sebagai pencegahan COVID-19 sebelum dan setelah dilakukan intervensi berupa penyuluhan pada anak yatim piatu di panti dan pondok. Media penyuluhan yang dilakukan adalah ceramah atau presentasi dan leaflet. Selain itu, tidak ditemukan perbedaan dalam peningkatan pengetahuan antara sebelum dan setelah penyuluhan berdasarkan usia responden. Kami mengusulkan untuk dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar dan meneliti terkait PHBS pada era adaptasi kebiasaan baru.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hikmawati I, Setiyabudi R. Epidemiology of COVID-19 in Indonesia: common source and propagated source as a cause for outbreaks. *Journal of Infection in Developing Countries* 2021;15(5):646–52.
2. Kemenkes RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 Tahun 2020 tentang Pedoman Pembatasan Sosial Berskala Besar Dalam Rangka Percepatan Penanganan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Jakarta: Kemenkes RI.; 2020.
3. Kusumawati RL, Lubis IND, Kumaheri MA, Pradipta A, Faksri K, Mutiara M, et al. Clinical Epidemiology of Pediatric COVID-19 Delta Variant Cases From North Sumatra, Indonesia. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10.
4. Tria Anggraini D, Hasibuan R. Gambaran Promosi Phbs Dalam Mendukung Gaya Hidup Sehat Masyarakat Kota Binjai Pada Masa Pandemi Covid-19 Tahun 2020. *Jurnal Menara Medika (Internet)* 2020;3(1):22. Available from: [https://jurnal.umsb.ac.id/index.php/menara\\_medika/index](https://jurnal.umsb.ac.id/index.php/menara_medika/index)
5. Notoatmodjo S. Promosi Kesehatan dan Perilaku Kesehatan. Revisi. Jakarta: Rineka Cipta; 2014.
6. Sahputra RT. Perilaku Hidup Bersih Dan Sehat (PHBS) Di Era Pandemi Covid-19 Di Indonesia (Literature Review) (Internet). Available from: <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP>
7. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. Kamus Besar Bahasa Indonesia. 5th ed. 2017.
8. Tso WWY, Wong RS, Tung KTS, Rao N, Fu KW, Yam JCS, et al. Vulnerability and resilience in children during the COVID-19 pandemic. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2022;31(1):161–76.
9. Zukmadini AY, Karyadi B, Kasrina K. Edukasi Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) dalam Pencegahan COVID-19 Kepada Anak-Anak di Panti Asuhan. *Jurnal Pengabdian Magister Pendidikan IPA* 2020;3(1).
10. Notoatmodjo S. Ilmu Perilaku Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2010.
11. Lucie S. Teknik Penyuluhan dan Pemberdayaan Masyarakat. Bogor: GhaliaIndonesia; 2005.
12. Mubarak WI. Ilmu Kesehatan Masyarakat Konsep dan Aplikasi Dalam Kebidanan. Jakarta: Salemba Medika; 2012.
13. Guspita H, Keperawatan A, Binjai S. Efektivitas Promosi Kesehatan menggunakan Metode Ceramah tentang HIV/AIDS terhadap Pengetahuan dan Sikap Remaja di SMK Tritech Informatika dan SMK Namira Tech Nusantara Medan tahun 2016 (Internet). 2017. Available from: <http://journals.synthesispublication.org/index.php/ilman>
14. Yulinda A, Fitriyah N. Efektivitas Penyuluhan Metode Ceramah Dan Audiovisual Dalam Meningkatkan Pengetahuan Dan Sikap Tentang Sadari Di Smkn 5 Surabaya The Effectiveness Of Health Educaton With Lecture And Audiovisual Methods To Improve Knowledge And Attitude About Bse In Smkn 5 Surabaya.

Artikel Penelitian

**Meta Analisis: Faktor Pemicu Terjadinya Dermatitis Atopik pada Anak**  
*Meta-Analysis: Triggering Factors of Atopic Dermatitis in Children*

Luthfiana Eka Sari<sup>1</sup>, Arini Haq<sup>2</sup>, Yustian Devika Rakhmawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Nahdlatul Ulama, Tuban, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

<sup>3</sup>Dermatologi dan Venerologi, Rumah Sakit Sumberejo, Bojonegoro, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 25 Oktober 2022; direvisi 3 Agustus 2022; publikasi 25 Februari 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Luthfiana Eka Sari, Rumah Sakit  
Nahdlatul Ulama Tuban, Jawa Timur,  
Indonesia, 62319

Email:

[luthfiana.ekasari@gmail.com](mailto:luthfiana.ekasari@gmail.com)

ABSTRAK

**Pendahuluan:** Dermatitis atopik merupakan penyakit tidak menular kelainan kulit yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat. Sifatnya kambuh, sering berulang, dan bisa berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dan anggota keluarganya. Dermatitis atopik terjadi paling banyak dimasa awal bayi dan anak-anak. Dermatitis atopik bisa muncul apabila mengalami diseregulasi pada IgE yang merusak epidermal barrier. Terdapat beberapa faktor yang menjadi pemicu terjadinya rematitis atopik pada anak, yaitu bisa berasal dari faktor lingkungan maupun riwayat kesehatan.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis besarnya faktor risiko dermatitis atopik pada anak.

**Metode:** Penelitian meta analisis yang menggunakan PRISMA, di mana terdapat 7 dari 8654 artikel yang masuk dalam kriteria untuk dianalisis. Penyajian data dilakukan dengan *forest plot* dengan model statistik *random effect*.

**Hasil:** Adanya hewan peliharaan, anak tinggal di lingkungan yang memiliki hewan peliharaan (kucing atau anjing) meningkatkan risiko terjadinya dermatitis atopik sebanyak 5 kali dibandingkan anak yang tinggal di lingkungan yang tidak memiliki hewan peliharaan. Pemberian ASI Eksklusif, secara signifikan berpeluang tidak mengalami dermatitis atopik sebesar 12,5 kali daripada bayi yang mendapatkan ASI eksklusif.

**Kesimpulan:** Tidak diberikannya ASI eksklusif dan adanya hewan peliharaan berpengaruh terhadap dermatitis atopik pada anak ( $p < 0,05$ ).

*Kata Kunci:* Anak; Dermatitis Atopik; Faktor Resiko

ABSTRACT

**Background:** Atopic dermatitis is a non-communicable skin disorder characterized by intense itching. It is relapsing, recurring, and can have a negative impact on the quality of life of patients and their family members. Atopic dermatitis occurs most often in early infancy and childhood. Atopic dermatitis can occur if there is dysregulation of IgE resulting in a breakdown of the epidermal barrier. There are several factors that trigger the occurrence of atopic rheumatism in children, which can come from environmental factors or medical history.



**Aim:** For this reason, this study aims to analyze the similarity of output regarding the magnitude of risk factors for atopic dermatitis in children.

**Methods:** This study was analyzed using a meta-analysis using PRISMA, where there were 7 of 8654 articles that met the criteria for analysis. Meanwhile, the data presentation was carried out using a forest plot with a random effect statistical model.

**Results:** The presence of pets, children living in environments that have pets (cats or dogs) are known to increase the risk of atopic dermatitis by 5 times compared to children living in environments that do not have animals. pet. The health history factor seen from exclusive breastfeeding, where babies who are exclusively breastfed are significantly less likely to experience atopic dermatitis by 12.5 times compared to babies who are not exclusively breastfed.

**Conclusion:** Not giving exclusive breastfeeding and pets affect atopic dermatitis in children ( $p < 0,05$ ).

*Keywords:* Atopic dermatitis, Children; Risk factors

---

## **PENDAHULUAN**

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit tidak menular kelainan kulit yang ditandai dengan rasa gatal yang hebat. Sifatnya kambuh, sering berulang, dan bisa berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dan anggota keluarganya.<sup>(1)</sup> Dermatitis atopik (DA) terjadi paling sering di masa awal bayi dan anak-anak. Prevalensi dermatitis atopik diperkirakan berkisar 15-20% pada anak-anak. Kasus tersebut tercatat berkembang 2-3 kali dalam sepuluh tahun terakhir di negara-negara dengan jumlah industrialisasi yang tinggi.

Sebanyak 50% penderita DA mengalami gejala alergi pada tahun pertama kehidupannya, dan sebanyak 85% di antaranya diterjadi di bawah usia 5 tahun.<sup>(2)</sup> Kejadian dan prevalensi DA akan menurun seiring bertambahnya usia pasien.<sup>(3)</sup> Sekitar 75% dari pasien sembuh sebelum remaja, dan sisanya 25% dermatitis atopik terjadi hingga dewasa atau mengalami kekambuhan setelah beberapa tahun bebas dari gejala.<sup>(4)</sup> Penyakit ini merupakan masalah kesehatan serius karena kekambuhan dan kronisitasnya dapat mempengaruhi kualitas hidup, keuangan,

dan pekerjaan, serta berdampak pada jiwa penderita yang dapat berkembang menjadi gangguan jiwa bagi anak-anak maupun orang dewasa.

Seorang anak yang memiliki orangtua atau saudara kandung yang memiliki riwayat DA akan memiliki kemungkinan 40% mengalami hal serupa.<sup>(5)</sup> Oleh karena itu pentingnya untuk mengetahui dan memahami faktor lingkungan dalam mencegah atau mengurangi DA. Dengan pembentukan konsorsium ISAAC, studi ekologi telah melaporkan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi DA termasuk demografi, sosial ekonomi, aktif dan perokok pasif, urbanisasi, diet, menyusui dan pemberian MPASI, obesitas dan latihan fisik, dan polusi udara lingkungan.<sup>(6)</sup> Strachan (2007) menyatakan bahwa faktor lingkungan juga berpengaruh sebagai manifestasi penyakit alergi atopi.<sup>(7)</sup>

Secara lengkap disebutkan bahwa faktor lingkungan diduga dapat menstimulus munculnya manifestasi klinis penyakit alergi atopik, salah satunya muncul dari hewan peliharaan, seperti anjing dan kucing. Namun, faktor tersebut juga dipengaruhi oleh lokasi geografis dan bu-

daya sekitar yang mungkin berbeda antara orang Asia dan negara Barat. Meningkatnya prevalensi AD, di seluruh dunia termasuk Asia, memerlukan adanya identifikasi faktor risiko terkait AD khususnya pada anak-anak.

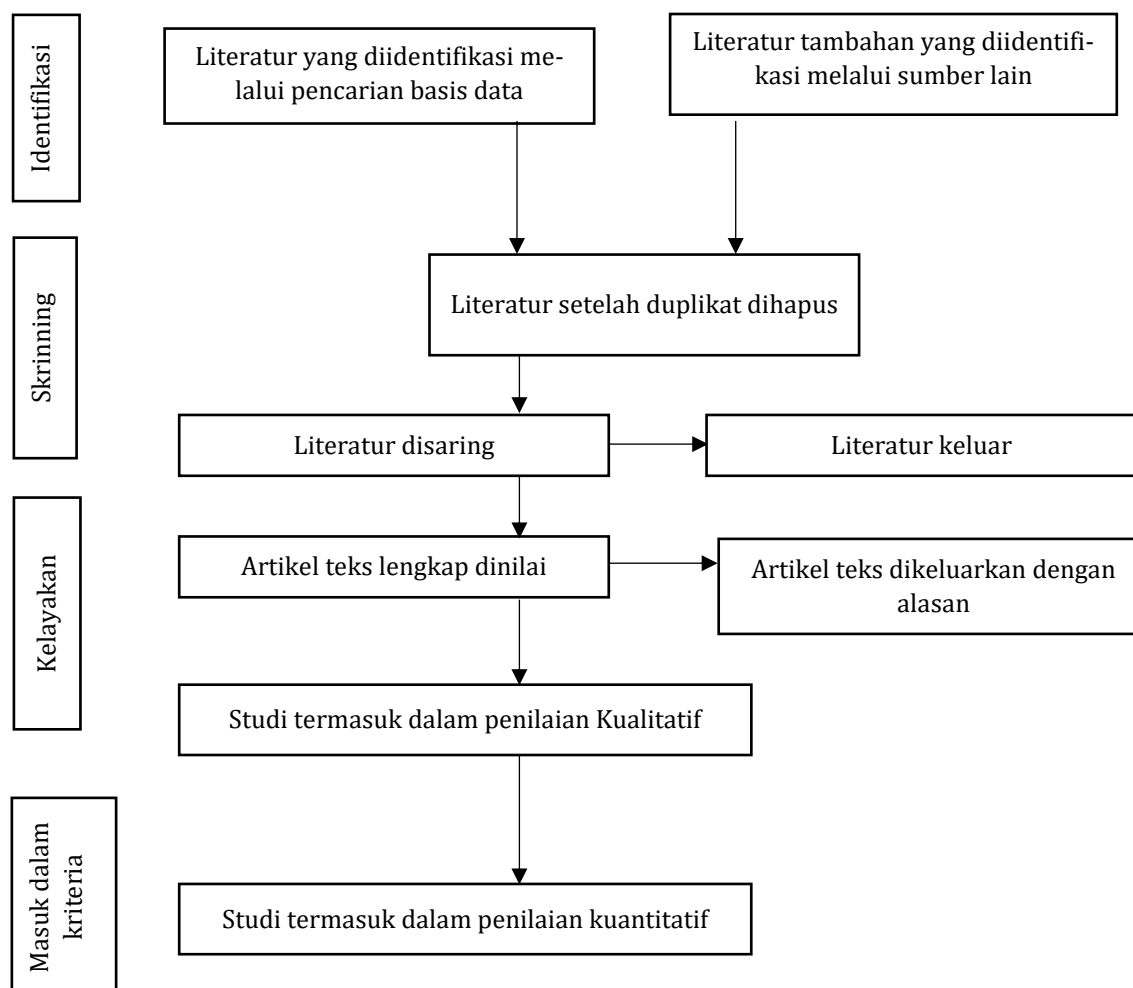
Diketahui pada personal medical history seorang anak yang dominan mempengaruhi terjadinya dermatitis atopik adalah pemberian air susu ibu. ASI merupakan cairan bewarna putih yang sebagai sebuah emulsi lemak, protein, laktosa, dan garam-garam organik yang diproduksi di glandula mammae oleh manusia.<sup>(8)</sup> Dapat dikatakan bahwa ASI adalah satu-satunya makanan yang diproduksi dari tubuh manusia, sekaligus yang bisa dikonsumsi bayi semenjak mereka dilahirkan sampai berusia 2 tahun. Siregar menyebutkan bahwa ASI eksklusif yang diberikan selama 6 bulan pertama dan memberikan keuntungan gizi dan dapat melindungi anak dari penyakit infeksi.<sup>(9)</sup> Pemberian ASI eksklusif memberikan efek perlindungan dalam meminimalisir risiko dermatitis atopik sebesar 42% pada bayi dengan riwayat keluarga dermatitis atopik. Untuk itu, tujuan dari penelitian ini yaitu

untuk melihat faktor pemicu terjadinya dermatitis atopik pada anak secara lebih detail.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian meta-analisis yang mempertimbangkan dua hasil atau lebih data dalam satu topik masalah yang sama. Hal tersebut berarti meta analisis adalah pendekatan kuantitatif dengan cara mengkombinasikan dan menganalisis sejumlah penelitian dengan ukuran asosiasi yang sama, yang tujuannya adalah untuk mendapatkan sebuah ukuran asosiasi gabungan.<sup>(10,11)</sup>

Kerangka penelitian meta-analisis dalam penelitian ini dilakukan dengan metode PRISMA. Metode PRISMA digunakan karena menjadi acuan yang bersifat sistematis dan dapat memudahkan dalam proses ekstraksi data. Diketahui terdapat empat tahapan yang perlu dilakukan dalam tahapan kajian ini, di antaranya identifikasi, skrining, kelayakan, dan masuk dalam kriteria sebagaimana yang ditampilkan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram alur PRISMA Moher 2009 dalam (Aditianti & Djaiman, 2020).

Sumber pencarian referensi (database reference) dan bahasa dalam penelitian ini tidak dibedakan maupun dipisahkan. Kata kunci dalam pencarian sumber referensi dalam penelitian yang digunakan sebagai strategi pengumpulan data, antara lain: atopik dermatitis, faktor, dan *children*.

Sementara sumber basis data yang digunakan yaitu dengan memanfaatkan search engine melalui *google scholar* dan *pubmed*. Setelah menemukan beberapa artikel yang relevan, selanjutnya dilakukan pengecekan dan perunutan untuk memilah terdapatnya artikel yang sama

ataupun ganda. Jika menemukan artikel yang sama, maka peneliti akan menyortir artikel tersebut dengan hanya memilih satu artikel dengan judul dan isi yang sama. Kemudian pada tahap selanjutnya melakukan studi kelayakan artikel mengenai kesesuaian kriteria inklusi yang telah ditentukan, jika berbeda dengan ketentuan inklusi yang sudah ditentukan, maka artikelnya tidak dipilih ataupun tidak termasuk dalam analisis selanjutnya.

Dalam penelitian menggunakan kriteria inklusi yaitu atopik dermatitis, anak, dan faktor lingkungan, sedangkan



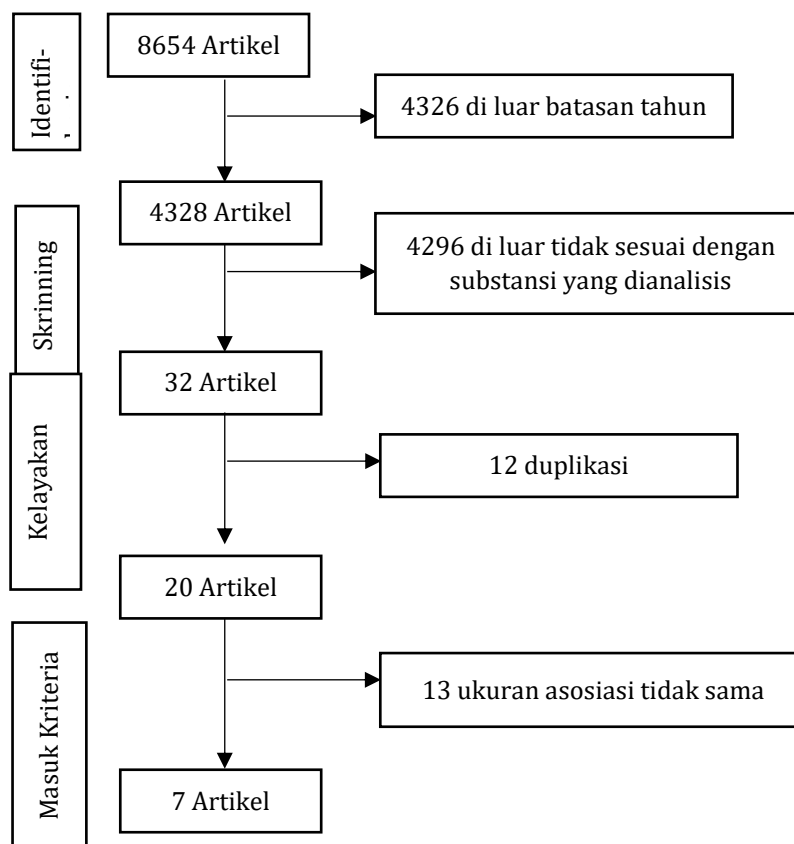
kriteria eksklusi pada studi ini adalah bukan atopik dermatitis pada anak dan bukan faktor lingkungan. Pencarian referensi dilakukan sejak bulan April hingga Juni 2022. Analisis dilakukan dengan menggunakan meta-analisis. Hasil meta analisis tersebut kemudian ditampilkan pada *forest plot*, yakni gambaran sebaran *effect size* dari semua analisis dari hasil penelitian.

Penggunaan model statistic berdasarkan pada lebar CI, jika CI gabungan memotong semua CI hasil penelitian yang dianalisa maka akan menggunakan model *statistic fixed effect* model, akan tetapi jika CI gabungan

tidak memotong semua CI hasil penelitian maka akan menggunakan random effect model.<sup>(10)</sup>

### HASIL

Berikut dilampirkan hasil pencarian artikel dengan menggunakan pendekatan PRISMA dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Proses seleksi sumber data dengan metode PRISMA.

Berdasarkan kata kunci “faktor atopik dermatitis in children”, muncul 8654 artikel yang selanjutnya dilakukan pengurutan sesuai dengan tahun terbit penelitian. Untuk menegaskan ruang lingkup analisis, peneliti memilih tahun pen-erbitan dengan rentang waktu di tahun 2005 sampai 2022. Dengan demikian setelah penyortiran didapatkan 4328 artikel.

Kemudian untuk mempersempit lagi, peneliti melakukan penelusuran ber-dasarkan artikel yang relevan dengan sub-stansi analisis. Dari jumlah yang tersisa, diperoleh 32 artikel yang sesuai dengan topik masalah dalam penelitian ini. Dari 32 artikel, 12 diantaranya merupakan tau-tan yang sama jadi dikeluarkan dari kum-pulan artikel terpilih. Penyortiran akhir selanjutnya dilaksanakan pengamatan kembali sesuai dengan kriteria inklusi (atropic dermatitis, anak, dan faktor ling-kungan) dan mengeluarkan artikel dengan

kriteria eksklusi (atropic dermatitis pada orang dewasa). Hasil akhir pemerolehan data didapatkan dengan 20 artikel. Dari 20 artikel tersebut, ada 10 artikel yang mempunyai ukuran asosiasi yang sama yaitu yaitu nilai *odd ratio* (OR) sehingga dapat masuk ke dalam meta-analisis.

Seluruh hasil studi pada 7 artikel yang ditemukan menyebutkan bahwa tid-ak adanya pemberian ASI Eksklusif meru-pakan faktor terjadinya dermatitis atopik pada anak. Ketujuh artikel tersebut yaitu Yifeng Guo (2016), Hannah M. Kansen (2020), Ciao-Lin Ho (2019), Aysegül Akan (2014), Robiah Al-Adawiyah (2021), Martaviani Budiastuti (2007), dan Zakiu-din Munasir (2011). Terdapat 4 artikel yang menyebutkan bahwa ASI Eksklusif berpengaruh signifikan terhadap kejadian dermatitis atopik, yaitu pada penelitian Ciao-Lin Ho (2019), Robiah Al-Adawiyah (2021), Martaviani Budiastuti (2007), dan Zakiudin Munasir (2011).

**Tabel 1.** Karakteristik Artikel Utama

Penulis	Judul	Jumlah Subjek	Faktor	OR	95% CI	p	
YifengGuo (2016)	<i>Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7ys</i>	13988	Residence status	Urban	0,086	(0,071 - 0,105)	0,001
				Rural			
			Hewan Peliharaan	No	0,983	(0,887-1,091)	0,750
				Yes			
Paparan asap rokok	No	1,076	(1,010-1,145)	0,023			
	Yes						
			ASI Ek-sklusif	No	0,941	(0,881-1,004)	0,083
				Yes			

---

Prematur	$\frac{\text{No}}{\text{Yes}}$	1,334	(1,124-1,584)	0,001
----------	--------------------------------	-------	---------------	-------

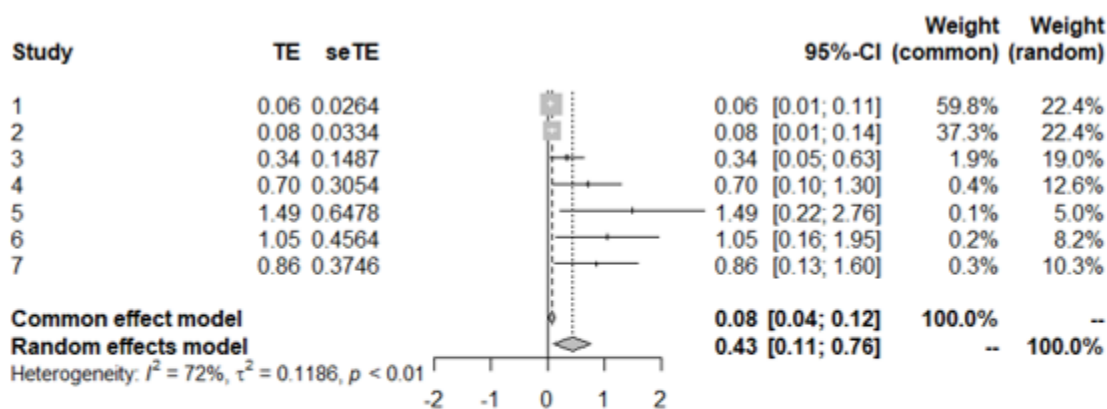
---

Hannah M. Kansen (2020)	<i>Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children</i>	5517	Residence status	Urban	0,97	(0,85-1,11)	0,230
				Rural			
			Hewan Peliharaan	No	0,79	(0,66-0,95)	0,001
				Yes			
			Paparan asap rokok	No	1,27	(0,92-1,77)	0,150
Yes							
ASI Eksklusif	No	1,08	(0,90-1,28)	0,410			
	Yes						
Prematur	No	0,91	(0,54-1,54)	0,720			
	Yes						
Ciao-Lin Ho (2019)	<i>The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6e8-year-old first graders in Taipei</i>	21255	Hewan Peliharaan	No	1,15	(1,02-1,30)	0,018
				Yes			
			ASI Eksklusif	No	0,71	(0,65-0,78)	0,000
Yes							
Prematur	No	0,89	(0,75-1,06)	0,181			
	Yes						
Aysegül Akan (2014)	<i>Risk-factors of severe atopic dermatitis in childhood: single-center experience</i>	501	Paparan asap rokok	No	0,769	0,485-1,219	0,264
				Yes			
ASI Eksklusif	No	0,495	0,125-1,951	0,315			
	Yes						
Robiah Al-Adawiyah (2021)	<i>Determinant factors of recurrence atopic dermatitis symptoms in children: A cross-sectional study</i>	55	ASI Eksklusif	Yes	4,444	4,011-5,332	0,032
Martaviani Budiastuti (2007)	<i>Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in high-risk infant</i>	88	Hewan Peliharaan	Yes	1,650	0,68 - 3.99	0,260
				No			
			Paparan Asap Rokok	Yes	1,81	0,75 - 4.37	0,180
				No			
ASI Eksklusif	No	2.86	1,19 - 6.89	0,020			

				Yes			
Zakiudin Munasir (2011)	The role of allergic risk and other factors that affect the occurrence of atopic dermatitis in the first 6 months of life	269	Hewan Peliharaan	No	1,780	0,967 - 3.276	0,069
				Yes			
			ASI Eksklusif	No	2.369	0,235 - 0,757	0,010
				Yes			

Berdasarkan ketujuh artikel di atas menunjukkan bahwa faktor paling banyak yang menjadi pemicu terjadinya dermatitis atopik pada anak adalah ASI eksklusif dan

hewan peliharaan. Kedua faktor tersebut kemudian dianalisis dengan menggunakan forest plot yang diuraikan sebagai berikut.

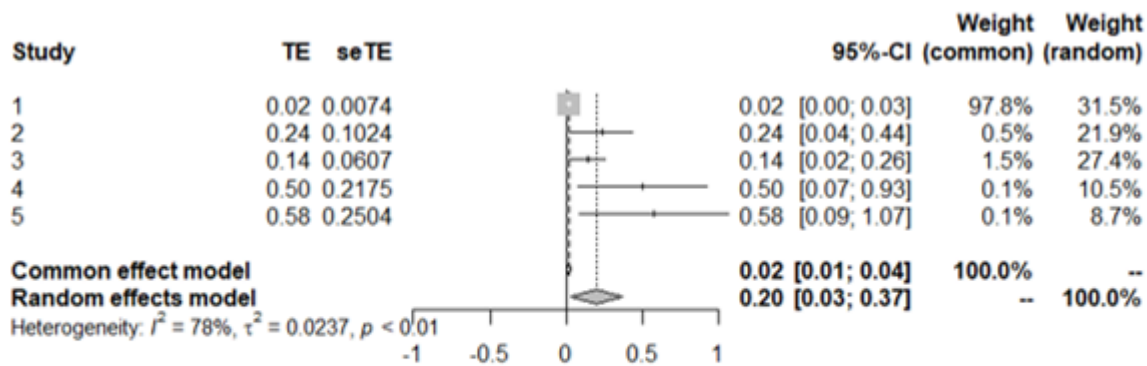


Keterangan: Heterogeneity chi-squared= 21,43 (df=6) maka  $p=0,0015$   
 Varians I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 72,0%  
 Test of OR=0 ; z=3,97; p=0,000

**Gambar 3.** Sebaran forest plot pengaruh ASI Eksklusif terhadap Atropic Dermatitis.

Pada forest plot pengaruh pemberian ASI eksklusif terhadap terjadinya atropic dermatitis. Hasil data yang membangun faktor risiko gabungan bisa ditinjau melalui heterogeneity chi-squared (Gambar 3), yang memperlihatkan jika OR gabungan memiliki sebaran yang hetero-

gen ( $p=0,000$  di bawah  $p < 0,05$ ). Hal tersebut terlihat dari lebarnya CI (95%CI) dari OR gabungan yang tidak memotong semua CI studi (batas bawah  $<0,04$  dan  $>0,12$ ). Heterogeneity chi-squared= 21,43 (df=6) maka  $p=0,0015$  Varians I-squared = 72% Test of OR = 0 ; z=3,97; p=0,000,



Keterangan: Heterogeneity chi-squared = 18,33 (df=4) maka  $p = 0,0011$   
 Varians I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) = 78,0%  
 Test of OR = 0 ;  $z = 2,83$ ;  $p = 0,0047$

Gambar 4. Sebaran forest plot pengaruh Hewan Peliharaan terhadap Atropic Dermatitis

Pada forest plot pengaruh pemberian hewan peliharaan terhadap terjadinya atropic dermatitis, kualitas data yang membangun faktor risiko gabungan terlihat dari heterogeneity chi-squared (Gambar 4), yang memperlihatkan jika OR gabungan memiliki sebaran yang heterogen ( $p = 0,0047$  di bawah  $p < 0,05$ ). Hal tersebut juga terlihat dari lebarnya CI (95%CI) dari OR gabungan yang tidak memotong dari seluruh CI studi (batas bawah  $< 0,01$  dan  $> 0,04$ ). Heterogeneity chi-squared = 18,33 (df=4) maka  $p = 0,0011$  Varians I-squared = 78% Test of OR = 0 ;  $z = 2,83$ ;  $p = 0,0047$ .

**PEMBAHASAN**

Beberapa penelitian menemukan jika setengah hingga dua pertiga pasien penderita dermatitis atopik memiliki riwayat atopi pada satu atau kedua orang tuanya, Hal tersebut semakin tinggi pada saat saudaranya juga memiliki riwayat atopi. Anak dengan riwayat atopi kadar IgE dapat dengan mudah meningkat dan

menunjukkan gejala manifestasi klinis alergi apabila terpapar dengan alergen saat anak tersebut masih berusia dini.<sup>(12)</sup>

Faktor genetik juga disebut dapat menimbulkan kelainan pada fungsi sawar kulit yang memunculkan gejala kekeringan pada kulit sampai memperburuk terjadinya risiko dermatitis atopik. Faktor yang mempengaruhi hal tersebut salah satunya terletak pada pemilihan makanan. Makanan yang dikonsumsi kepada anak juga memengaruhi munculnya alergi, termasuk dermatitis atopik. Hal tersebut disebabkan beberapa makanan terdapat zat yang mengandung alergen yang berdampak pada meningkatnya dermatitis atopik.<sup>(13)</sup>

Dari permasalahan yang ada, Fungsi ASI eksklusif inilah yang bisa mengurangi tingkat keparahan pada anak dengan dermatitis atopi. Farajzadeh S dkk. menerangkan bahwa mekanisme yang memungkinkan dari efek protektif ASI yaitu tingginya tingkat Soluble Cluster of Differentiation number 14 (sCD14) yang



mempunyai peran yang penting dalam sistem imun alamiah.<sup>(14)</sup> Efek protektif yang lain yaitu TGF- $\beta$  di dalam kolostrum yang sebagai protein yang fungsinya menjadi efek anti inflamasi dan immunosupresi aktifitas sel T untuk mensekresi Th2, dan PUFAs yang mempunyai peranan dalam melakukan perbaikan terhadap disfungsi sawar kulit.<sup>(14)</sup> Oleh sebab itu, pemberian ASI eksklusif pada bayi yang baru lahir disarankan diberikan secara intens selama 6 bulan atau lebih tanpa asupan makanan lain. Hal ini bertujuan agar bayi memiliki agen protektif yang bersumber dari ASI untuk mencegah beberapa penyakit, salah satunya atopik. Hal ini disebabkan, kandungan ASI yang banyak mengandung sCD14, TGF- $\beta$  dan (PUFAs) bisa menjadi efek protektor pada kejadian dermatitis atopik.<sup>(15)</sup>

Hewan peliharaan adalah salah satu faktor pemantik pencetus manifestasi alergi dari jumlah alergen dan endotoksin.<sup>(16)</sup> Perdebatan mengenai apakah hewan berbulu memiliki manfaat ataupun resiko merugikan pada sensitisasi atopik dan perkembangan penyakit alergi terus berlanjut.<sup>(17)</sup> Faktor paparan lingkungan lainnya, yang dapat berpengaruh adalah waktu, durasi, tingkat paparan, riwayat alergi yang diderita dalam keluarga berperan cukup penting untuk mendeteksi alergi. Akan tetapi pada umumnya paparan alergi dari kucing dan anjing di awal kehidupan memiliki efek menguntungkan meski kepemilikan kucing dalam komunitas pemilik kucing memiliki resiko yang signifikan untuk timbulnya sensitasi dan manifestasi. Hasil penelitian ini didukung dengan penelitiannya Wistiani dan No-toatmojo (2011) dalam penelitian cross sectional, pajangan hewan peliharaan di

rumah tidak memiliki korelasi yang signifikan terhadap rhinitis alergika ( $p=0,38$ ), asma ( $p=0,31$ ) dan dermatitis atopik ( $p=0,18$ ).<sup>(18)</sup>

## SIMPULAN

Meta analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ASI eksklusif signifikan menurunkan resiko terjadinya dermatitis atopik pada anak. Bayi yang diberikan ASI eksklusif secara signifikan akan berpeluang tidak mengalami dermatitis atopik sebesar 12,5 kali dibandingkan bayi yang tidak diberikan ASI eksklusif. Sedangkan faktor lingkungan pada penelitian ini yang ditinjau dari adanya hewan peliharaan, secara signifikan juga meningkatkan resiko terjadinya dermatitis atopik pada anak. Apabila anak tinggal dilingkungan yang memiliki hewan peliharaan (kucing atau anjing) akan meningkatkan resiko terjadinya dermatitis atopik 5 kali dibandingkan anak yang tinggal di lingkungan yang tidak memiliki hewan peliharaan. Mengetahui faktor resiko tersebut tersebut dapat menjadi "awareness" bagi orangtua sehingga dapat menghindarkan anak dari faktor pencetus dermatitis atopik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chipalkatti N, Lee N, Zancanaro P, Dumont N, Kachuk C, Rosmarin D. A retrospective review of dupilumab for atopic dermatitis patients with allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1166-7.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl. 1):8-16.
3. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):101-5.
4. Al-Adawiyah R, Putera AM, Astari L, Ariyanto FC. Determinant factors of recurrence atopic dermatitis symptoms in children: A cross-

- sectional study. *Ann Med Surg.* 2021;70:102847.
5. Gold MS, Kemp AS. 6. Atopic disease in childhood. *Med J Aust.* 2005;182(6):298–304.
  6. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res.* 2010;11(1):1–10.
  7. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1997;27(3):235–6.
  8. Legy YFS. GAMBARAN TINGKAT PENGETAHUAN IBU TENTANG PEMBERIAN ASI EKSKLUSIF DI KELURAHAN REJOSARI SEMIN GUNUNGKIDUL TAHUN 2021. Poltekkes Kemenkes Yogyakarta; 2021.
  9. Rana MR, Ety A, Dian Isti A. Dermatitis Atopik pada Anak dengan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif. *J Agromed Unila.* 2017;4(2):283–6.
  10. Aditianti A, Djaiman SPH. Meta Analisis: Pengaruh Anemia Ibu Hamil Terhadap Berat Bayi Lahir Rendah. *J Kesehat Reproduksi.* 2020;11(2):163–77.
  11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther.* 2009;89(9):873–80.
  12. Budiastuti M, Setya Wandita S. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in high risk infant. *J Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran).* 2007;39(04).
  13. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659–724.
  14. Farajzadeh S, Shahesmaeili A, Bazargan N, Poorkani ZM, Karaminejad Z, Aghaei H, et al. Relationship between duration of breastfeeding and development of atopic dermatitis. *J Pakistan Assoc Dermatologists.* 2011;21(2):80–6.
  15. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–32.
  16. Salo PM, Zeldin DC. Does exposure to cats and dogs decrease the risk of allergic sensitization and disease? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):751–2.
  17. Endaryanto A. Memahami dan mengurai kompleksitas manajemen alergi pada anak Indonesia. Airlangga University Press; 2021.
  18. Junita Widani N. HUBUNGAN MANIFESTASI ALERGI DENGAN RIWAYAT PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA BALITA DI PUSKESMAS BENDAN KOTA PEKALONGAN. Universitas Airlangga; 2016.
  19. Budiastuti, Martaviani. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in high risk infant. *Berkala Ilmu Kedokteran, Volume 39, No. 4, Desember 2007: 192-198 Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 39, No. 4, Desember 2007: 192-198*
  20. Kansen, Hannah. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55:3168–3179
  21. Ho, Ciao-Lin. The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6e8 year-old first graders in Taipei. *Pediatrics and Neonatology (2019) 60, 166-171*
  22. Akan, Ayşegül. Risk factors of severe atopic dermatitis in childhood: single-center experience. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 121-126
  23. Munasir, Zakiudin. The role of allergic risk and other factors that affect the occurrence of atopic dermatitis in the first 6 months of life. *Asia Pac Allergy* 2011;1:73-79

## Gambaran Klinis dan Histopatologi *Keratosis Seboroik* *Clinical and Histopathological Features of Seborrheic Keratosis*

Anggun Putri Yuniaswan<sup>1</sup>, Wika Umayatul Choiroh<sup>1</sup>, Diah Prabawati Retnani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

Diterima 4 Januari 2022; direvisi 14 Desember 2021; publikasi 25 Februari 2023

### INFORMASI ARTIKEL

#### Penulis Koresponding:

Wika Umayatul Choiro, Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, 65112

#### Email:

wikaumayatulch@gmail.com

### ABSTRAK

*Keratosis seboroik* merupakan tumor jinak epidermal yang paling banyak ditemukan dan sering ditemukan pada orangtua yakni sekitar 20% dari populasi keseluruhan. Faktor penyebab pasti kelainan ini masih belum jelas diketahui. Paparan sinar matahari dikatakan sebagai salah satu penyebab dari *keratosis seboroik*. Lesi dapat berupa bercak kecokelatan yang datar, sirkumskrip dan tampak kusam, dengan permukaan halus seperti beludru dapat pula berbentuk papul atau plak hiperpigmentasi, bulat atau lonjong, sirkumskrip, seperti dilapisi lilin (*waxy*) dengan permukaan verukosa, atau gambaran menempel "*stuck on*" pada kulit. *Keratosis seboroik* dapat berupa lesi yang multipel, soliter, *disseminata* pada usia lanjut, dermatosis papulosa nigra dan juga berupa tanda *Leser-Trelat*. Penegakkan diagnosis *keratosis seboroik* melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan dapat dilanjutkan pemeriksaan histopatologi. Terdapat bermacam-macam gambaran histopatologi dari *keratosis seboroik* sehingga berdasarkan uraian di atas, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan berbagai gambaran klinis dari *keratosis seboroik* beserta gambaran histopatologinya dan dapat membantu pembaca dalam menentukan jenis *keratosis seboroik* apabila menemukan kasus tersebut.

*Kata Kunci:* Keratosis Seboroik

### ABSTRACT

*Seborrheic keratosis is the most common benign epidermal tumor and is often found in the elderly, which is about 20% of the total population. The exact cause of this disorder is still not clearly known. Sun exposure is said to be one of the causes of seborrheic keratosis. Lesions can be flat, circumscribed and dull-looking brown spots, with a smooth, velvety surface, can also take the form of hyperpigmented papules or plaques, round or oval, circumscribed, such as coated wax (waxy) with a verrucosa surface, or a picture of sticking "stuck on" to the surface of the skin. Seborrheic keratosis can be in the form of multiple, solitary, disseminated lesions in old age, dermatosis papulosa nigra and also in the form of Leser-Trelat signs. The diagnosis of seborrheic keratosis is made through anamnesis, physical examination and by histopathological examination. There are various histopathological features of seborrheic keratosis, this literature review aims to explain the various clinical features of seborrheic keratosis along with their histopathological features and can assist readers in determining the type of seborrheic keratosis when they come across such cases.*

*Keywords:* Seborrheic Keratosis



## PENDAHULUAN

Keratosis merupakan suatu istilah klinis yang sering dipakai untuk semua lesi yang disebabkan oleh peningkatan pembentukan keratin. Secara histopatologis, istilah *keratosis* tidak digunakan sebagai diagnosis linis, karena *keratosis seboroik* adalah suatu papiloma dan lebih tepat disebut sebagai *veruka seboroik*. Walaupun demikian istilah keratosis masih terus digunakan.<sup>(1)</sup>

*Keratosis seboroik* erupakan tumor jinak yang sering ditemukan pada orangtua yakni sekitar 20% dari populasi keseluruhan dan biasanya lebih jarang ditemukan pada usia pertengahan.<sup>(2)</sup>

Faktor penyebab *keratosis seboroik* umumnya tidak diketahui. Terdapat hubungan yang memungkinkan sebagai faktor pencetus terjadinya *keratosis seboroik* yaitu paparan sinar matahari yang dibuktikan dengan munculnya lesi *keratosis seboroik* pada bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari, terutama pada daerah wajah, leher dan juga daerah ekstremitas.<sup>(3)</sup>

Berdasarkan uraian di atas, karya ilmiah ini bertujuan untuk menjelaskan berbagai gambaran klinis *keratosis seboroik* beserta gambaran histopatologinya sehingga dapat membantu pembaca dalam menentukan jenis *keratosis seboroik* apabila menemukan kasus tersebut.

## KERATOSIS SEBOROIK

### Epidemiologi

Angka kejadian keratosis seboroik dipengaruhi oleh ras, jenis kelamin dan usia.<sup>2,4</sup> Di Australia, kasus *keratosis seboroik* dapat ditemukan 12% pada kelompok usia 15-25 tahun, 79% pada kelompok usia 26-50 tahun, dan 100% pada kelompok usia > 50 tahun dan lebih jarang ditemukan pada kulit gelap.<sup>2,3</sup> Di Indonesia, tidak ada data yang dapat menunjukkan prevalensi penyakit *keratosis seboroik* secara rinci.<sup>(5)</sup>

### Etiologi dan Patofisiologi

Paparan sinar matahari dapat

merusak DNA keratinosit dan mengganggu siklus sel. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan proliferasi keratinosit pada epidermis. Begitu pula dengan faktor genetik dengan mekanismenya yang belum diketahui juga dapat merusak DNA keratinosit dan mengganggu siklus sel. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan proliferasi keratinosit pada epidermis. Peningkatan proliferasi keratinosit epidermis dapat memicu terjadinya pelepasan melanosit kemudian terjadi proliferasi melanosit dan melepaskan melanin. Melanin terkumpul di epidermis menyebabkan lesi *keratosis seboroik* berwarna kecokelatan. Peningkatan proliferasi keratinosit pada epidermis dapat memicu peningkatan produksi keratin sehingga keratin banyak di epidermis dan terbentuk gambaran kista berisikan keratin yang disebut *Pseudohorn cyst*; peningkatan produksi keratin yang berinti sehingga disebut sebagai parakeratosis; dan peningkatan produksi keratin juga menyebabkan lesi menjadi kasar. Peningkatan proliferasi keratinosit pada epidermis melalui mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya, mengakibatkan proliferasi keratinosit dan terkumpulnya keratin pada lesi dengan batas yang tegas, sehingga pada *keratosis seboroik* didapatkan tampilan klinis "*stuck on appearance*" dan tidak berpotensi menjadi keganasan.<sup>(6)</sup>

### Manifestasi Klinis

*Keratosis seboroik* memiliki gambaran klinis yang bervariasi dan lebih sering muncul pada area yang terpapar sinar matahari. Walaupun biasanya diameter lesi *keratosis seboroik* berkisar milimeter saja, tetapi ada beberapa lesi yang dapat mencapai ukuran diameter dalam sentimeter.<sup>(4)</sup> Lesi dapat berupa bercak kecokelatan yang datar, sirkumskrip dan tampak kusam, dengan permukaan halus seperti beludru dapat pula berbentuk papul atau plak hiperpigmentasi, bulat atau lonjong, sirkumskrip, seperti dilapisi lilin (*waxy*)

dengan permukaan verukosa, atau gambaran menempel "stuck on" pada kulit. *Keratosis seboroik* dapat berupa lesi yang multipel, soliter, disseminata pada usia lanjut, dermatosis papulosa nigra dan juga berupa tanda *Leser-Trelat*. Tanda *Leser-Trelat*, bentuk klinis ini ditandai dengan adanya erupsi *keratosis seboroik* multipel. Bentuk ini paling sering dihubungkan dengan adenokarsinoma pada abdomen dan juga bisa terjadi pada adenokarsinoma paru-paru dan kolon.<sup>(7)</sup>



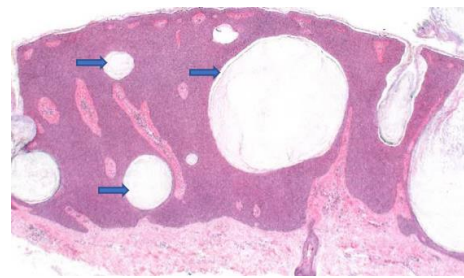
**Gambar 1.** Gambaran Klinis *Keratosis Seboroik* Berupa Papul Plak Multipel Cokelat Kehitaman pada Regio Fasialis.<sup>(8)</sup>



**Gambar 2.** Gambaran Klinis *Keratosis Seboroik* berupa Tanda *Leser-Trelat*.<sup>(8)</sup>

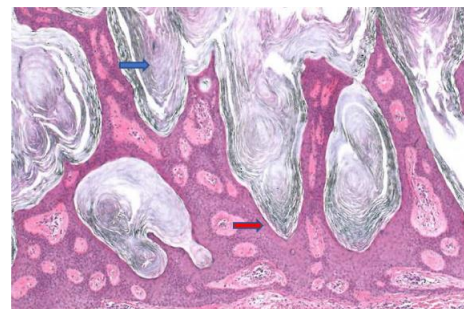
### Gambaran Histopatologis

*Keratosis seboroik* memiliki gambaran histopatologis yang juga bervariasi. Tipe *common seborrheic keratosis*, merupakan tipe yang paling sering ditemukan, dimana dapat ditemukan *akantosis* pada epidermis yang cukup luas, dasar yang mendarat dan ditemukan banyak *horn-cyst*.<sup>(3)</sup>



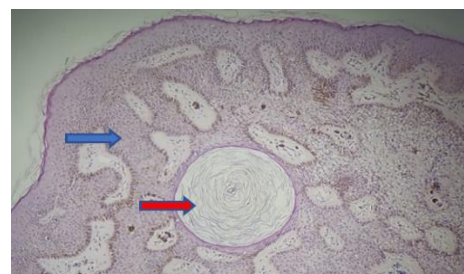
**Gambar 3.** *Common Seborrheic Keratosis*. Pewarnaan HE x100 didapatkan *Horn-cyst* pada Panah Biru (→).<sup>(3)</sup>

Tipe *hyperkeratotic seborrheic keratosis*, merupakan tipe yang ditandai adanya *hiperkeratosis* disertai dengan *papillomatosis* dan *akantosis*. Jika disertai adanya infiltrat inflamasi, gambaran ini bisa terjadi tumpang tindih dengan tipe *keratosis seboroik* teriritasi.<sup>(3)</sup>



**Gambar 4.** *Hyperkeratotic seborrheic keratosis*. Pewarnaan HE x100 didapatkan Hiperkeratosis pada Panah Biru (→), *Papillomatosis* pada Panah Merah (→).<sup>(3)</sup>

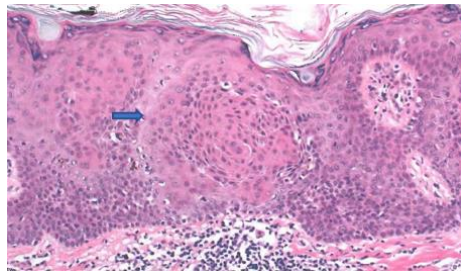
Tipe *reticulated seborrheic keratosis*, merupakan tipe ditandai dengan *rete ridges* yang memanjang, tipis, dan saling bergabung satu sama lain. Selain itu bisa juga didapatkan adanya *horn-cyst*.<sup>(3)</sup>



**Gambar 5.** *Reticulated Seborrheic Keratosis*. Pewarnaan HE x100 didapatkan *Rete Ridges* Panjang Saling Beranastomosis pada Panah Biru (→) dan *Horn-cyst* pada Panah Merah (→). Sumber: Dokumentasi Departemen Patologi Anatomi FKUB-RSSA.

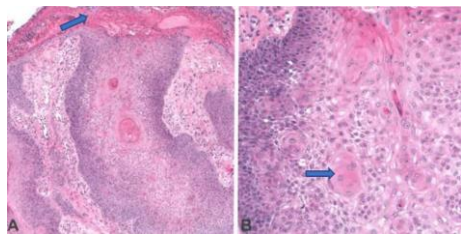


Tipe *clonal seborrheic keratosis*, merupakan tipe yang bisa ditemukan adanya *intraepidermal keratinocyte nests (Borst-Jadassohn phenomenon)*.<sup>(3)</sup>



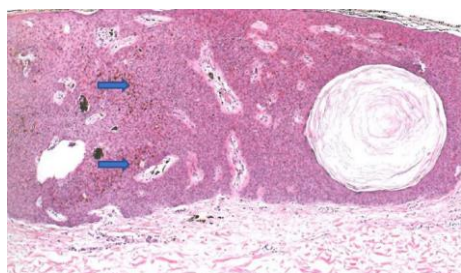
**Gambar 6.** Clonal Seborrheic Keratosis. Pewarnaan HE x100 didapatkan *Intraepidermal Keratinocyte Nests (Borst-Jadassohn Phenomenon)* pada Panah Biru (→).<sup>(3)</sup>

Tipe *irritated seborrheic keratosis*, merupakan tipe yang ditandai dengan parakeratosis pada stratum korneum dan dapat disertai adanya krusta superfisial. Keratinosit terdapat *squamous eddies*.<sup>(3)</sup>



**Gambar 7.** Irritated Seborrheic Keratosis. Gambar (A) Pewarnaan HE x100 menunjukkan Adanya Parakeratosis pada Panah Biru (→). Gambar (B) Pewarnaan HE x400 menunjukkan *Squamous Eddies* pada panah biru (→).<sup>(3)</sup>

Tipe *melanoacanthoma*, terjadi peningkatan pigmentasi keratinosit dan pigmen melanin yang tersebar menjadi dasar gambaran klinis pada tipe ini.<sup>(3)</sup>



**Gambar 8.** Melanoacanthoma. Pewarnaan HE x100 menunjukkan Banyak Pigmen Melanin yang Tersebar.<sup>(3)</sup>

## Penatalaksanaan

Penatalaksanaan *keratosis seboroik* bisa dilakukan beberapa modalitas terapi penghancuran seperti bedah beku, elektrodesikasi yang diikuti dengan kuretase atau sebaliknya kuretase diikuti dengan elektrodesikasi dan juga laser ablatif. Modalitas terapi ini efektif untuk keratosis seboroik secara umum. Bedah eksisi juga efektif terutama untuk lesi bertangkai atau lesi yang bisa dipotong pada dasar lesi. *Keratosis seboroik* yang berukuran besar hingga ukuran beberapa sentimeter pernah dilaporkan bisa diterapi dengan *dermabrasi* atau *fluorourasil topikal*.<sup>(7)</sup>

## SIMPULAN

*Keratosis seboroik* merupakan tumor jinak epidermis yang sering dijumpai dan biasanya tampak pada populasi paruh baya dan lanjut usia. Prevalensi *keratosis seboroik* akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Penyebab pasti *keratosis seboroik* masih belum diketahui sepenuhnya. Paparan sinar matahari diduga memegang peranan penting dalam terbentuknya lesi *keratosis seboroik*. Terdapat beberapa varian keratosis seboroik berdasarkan gambaran klinis dan histopatologisnya. Dengan memahami berbagai gambaran klinis dari *keratosis seboroik* beserta gambaran histopatologinya dapat membantu klinisi dalam menentukan jenis *keratosis seboroik* dan membantu penatalaksanaan selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Elston DM. Benign tumors and cyst of the epidermis. In : Elston DM, Ferringer T, editors. *Dermatopathology*. 2nd Edition. Saunders Elsevier; Philadelphia, Pennsylvania, USA : 2014. pp. 37-47
2. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and Histopathological Investigation of Seborrheic Keratosis. *Annals of dermatology*. 2006; 28: 152-158
3. Brenn T, Elgart G et al. Benign acanthomas/keratoses. WHO Classification of Skin



- Tumours. 4th Edition. IARC: Lyon 2018. pp 57-59
4. Hafner C, Toll A, Fernandez-Casado A, Earl J, Marques M, Acquardo F, Mendez-Pertuz M, Urioste M, Malats N, Burns JE, Knowles MA, Cigudosa JC, Hartmann A, et al. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107; 20780-20785
  5. Gefilem G, Suling P, Kapantouw M. Profil Tumor Jinak Kulit di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode 2009-2011. *Jurnal E-Clinic*.2013;1(1):1-10
  6. Wiebe D et al. Seborrheic Keratosis: Pathogenesis and clinical findings. *Calgary Guide*. 2014.
  7. Thomas VD, Snively NR, Lee KK, Swanson NA. Benign epithelial tumors, hamartomas, and hyperplasia. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 9th edition. New York: McGraw-Hill; 2019.
  8. Wolff K, Allen RJ. Benign Neoplasms and hyperplasias. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2009.

## Tinjauan Pustaka

## Plasma Cell Myeloma: Pendekatan Diagnosis dari Aspek Kliniko-Morfologik dan Imunofenotipe

### Plasma Cell Myeloma: Diagnostic Approach from Clinico-Morphology and Immunophenotype Aspects

Aina Angelina<sup>1</sup>, Diah Prabawati Retnani<sup>1</sup>

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

Diterima 21 Februari 2023; direvisi 19 Februari 2023; publikasi 25 Februari 2023

## INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding: Aina Angelina. Departemen Patologi anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, 65112  
Email: aina.angelina@ub.ac.id

## ABSTRAK

*Plasma cell myeloma (PCM)/Multiple myeloma (MM)* merupakan keganasan hematologi ditandai proliferasi sel plasma neoplastik pada sumsum tulang. Manifestasinya berupa lesi litik multifokal tulang, peningkatan M protein serum atau urin, kerusakan organ target, dan bisa didapatkan pembentukan massa di ekstrasmeduler. Biopsi massa tumor ekstrasmeduler dapat menunjukkan morfologi mikroskopik yang tumpang tindih dengan neoplasma sel plasma lainnya maupun limfoma maligna, hal ini merupakan tantangan diagnosis tersendiri terutama jika keterangan klinis maupun radiologis tidak lengkap. Kerusakan organ target akibat proliferasi sel plasma abnormal dikenal dengan istilah CRAB terdiri atas hiperkalsemia, insufisiensi renal, anemia dan lesi tulang. Spektrum klinis seringkali bervariasi sehingga diagnosis PCM memerlukan integrasi data klinis, laboratorium, radiologi, morfologi, dan imunofenotipe. Pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi sumsum tulang maupun biopsi massa tumor perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunohistokimia serta tes klonalitas untuk penegakan diagnosis yang akurat. Tinjauan ini bermaksud menjelaskan aspek klinis, morfologi dan imunofenotipe serta merangkai suatu pendekatan diagnosis PCM.

*Kata Kunci: Plasma cell myeloma; multiple myeloma; diagnosis; biopsy; immunophenotype*

## ABSTRACT

*Plasma cell myeloma (PCM)/Multiple myeloma (MM)* is hematologic malignancy characterized by the proliferation of neoplastic plasma cells of bone marrow. The manifestation of disease include multifocal lytic bone lesions, increased serum or urine M protein, target organ damage, and can present as an extramedullary mass. Extramedullary tumor mass biopsy can show morphology that overlaps with other plasma cell neoplasms or malignant lymphoma, this become a diagnostic challenge especially if the clinical and radiological information is incomplete. End-organ damage attributable to abnormal plasma cell proliferation is known as CRAB consist of hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions. The clinical spectrum often varies so the diagnosis of PCM requires the integration of clinical, laboratory, imaging, morphology, and immunophenotype data. Histopathological examination of bone marrow biopsy and tumor mass biopsy needs to be confirmed by immunohistochemical examination and clonality tests to establish an accurate diagnosis. This review intends to explain the clinical, morphological and immunophenotypic aspects as well as construct an approach to the diagnosis of PCM.

*Keywords: Plasma cell myeloma; multiple myeloma; diagnosis; biopsy; immunophenotype*

## PENDAHULUAN

*Plasma cell myeloma* (PCM) disebut juga *multiple myeloma* (MM) adalah neoplasma sel plasma (*plasma cell neoplasm*) yang berasal dari proliferasi klonal sel plasma di sumsum tulang, menghasilkan immunoglobulin (Ig) tertentu yang terdeteksi sebagai protein monoklonal (M-protein) pada serum atau urin.<sup>(1)</sup> Sebagian besar PCM berkembang dari kelainan precursor *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) dan *smoldering multiple myeloma* (SMM) yang mengalami tahapan akumulasi lesi genetik dan perubahan *microenvironment* sumsum tulang sehingga menjadi PCM/MM.<sup>(2)</sup>

Data statistik *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) menunjukkan terdapat 160.000 kasus *multiple myeloma* secara global tahun 2018, sekitar 0,9% dari seluruh diagnosis kanker. Sebanyak 90.000 kasus diderita laki-laki dan 70.000 kasus perempuan. Laki-laki lebih berisiko 1,5x dibanding perempuan. Sejak tahun 1990 hingga 2016 terdapat peningkatan angka kejadian global PCM sebesar 126% dengan mortalitas 2,1% dari seluruh kematian akibat kanker di United States. Insidennya lebih rendah di Asia, namun terdapat laporan peningkatan kasus di beberapa negara seperti Korea Selatan dan Taiwan.<sup>(3-5)</sup>

Neoplasma sel plasma mencakup PCM diperkenalkan pada literatur medis tahun 1840. Dr. Henry Bence Jones pada tahun 1847 menemukan adanya presipitat urin pada pasien, mengarah suatu diagnosis *plasma cell myeloma*. Sejak saat itu metode diagnosis dan monitoring neoplasma sel plasma berkembang, dengan ditemukannya immunoelektroforesis (1953) dan immunofiksasi (1964). Tatalaksana PCM berkembang dengan ditemukannya transplantasi sumsum tulang serta obat-obatan kemoterapi (imunomodulator dan inhibitor protease) yang dapat meningkatkan angka

kesintasan pasien hingga lebih dari 10 tahun.<sup>(6-7)</sup>

Pasien dengan *mutiple myeloma* dapat menunjukkan spektrum klinis dari asimtomatik hingga agresif. Umumnya terdapat lesi litik multipel pada sumsum tulang dan pembentukan massa tumor fokal. Manifestasi ekstramedular didapatkan pada stadium lanjut penyakit. Kerusakan organ target dikenal dengan singkatan CRAB terdiri atas : hiperkalsemia akibat proses litik tulang, *renal insufficiency* akibat kerusakan tubulus oleh protein monoklonal *light chain*, anemia akibat proses hematopoiesis terganggu, dan lesi osteolitik tulang yang dibuktikan secara radiologi.<sup>(7)</sup> Pada 97% kasus PCM dapat dideteksi protein M di serum atau urin : IgG (50%), IgA (20%), light chain (20%), IgD, IgE, IgM atau biconal (<10%) dan sebanyak 30% kasus non-sekretorik.<sup>(8,9)</sup>

Morfologi mikroskopik PCM didapat pada pemeriksaan aspirasi maupun biopsi *trephine* sumsum tulang, serta hapusan darah perifer. Pada biopsi *trephine* sumsum tulang didapatkan pola bervariasi : tersebar di interstitial, berkelompok kecil maupun nodul fokal, serta lembaran difus.<sup>(10)</sup> Diagnosis PCM lebih mudah ditegakkan jika 30% volume sumsum tulang tersusun atas plasma sel, namun diperlukan pemeriksaan imunofenotipe seperti imunohistokimia (IHK) untuk mengkonfirmasi klonalitas sel plasma serta membedakan PCM dari neoplasma lain yang morfologi selnya plasmasitoid atau plasmablastik. Pulasan IHK CD138 untuk kuantifikasi sel plasma, kappa dan lambda light chain untuk tes klonalitas, serta CD56 dan KIT (CD117) sebagai antigen aberan yang diekspresikan populasi sel plasma neoplastik.<sup>(11)</sup>

Beragamnya spektrum penyakit, manifestasi klinis PCM, dan variasi morfologi menyebabkan diagnosis PCM tidak selalu mudah. Kelengkapan data klinis, radiologis, laboratorium, morfologi dan imunofenotipe diperlukan untuk mencapai diagnosis yang

akurat sehingga pasien dapat diterapi dengan optimal. Melalui tulisan ini penulis mencoba merangkum alur diagnosis PCM dari berbagai sumber untuk membantu penegakan diagnosis PCM dalam praktik sehari-hari.

## **PEMBAHASAN**

### **Maturasi dan Diferensiasi Sel Plasma Normal**

Sel plasma normal dibentuk melalui proses maturasi dan diferensiasi sel B, diawali di sumsum tulang dan berlanjut ke organ limfoid sekunder. Pada sumsum tulang, prekursor sel B berkembang menjadi sel B imatur yang akan berdiferensiasi menjadi sel B matur (*naive B-cells*). Sel ini adalah limfosit kecil dalam kondisi resting yang bersirkulasi di darah perifer dan menempati folikel limfoid primer. Pada zona marginal, sel B *naive* yang terpapar antigen yang sesuai dengan reseptornya akan bertransformasi menjadi sel blast yang mampu bermaturasi langsung menjadi sel plasma yang memproduksi IgM (*short-lived plasma cells*). Sel B *naive* yang terpapar antigen juga dapat bermigrasi ke folikel primer, berproliferasi, dan membentuk sentrum germinativum. Interaksi antara sel B dan sel T di sentrum germinativum akan menyebabkan kostimulasi sel B melalui CD40, yang akan teraktivasi melalui ligan CD40L yang diekspresikan oleh sel T. Sel T juga memproduksi sitokin IL4 yang mendukung survival sel B dan IL21 untuk diferensiasi menjadi sel plasma maupun *class-switch recombination*. Sel B mengalami *somatic hypermutation* pada gen *IGV* serta *class-switching*. Proses ini akan menghasilkan sel memori di zona marginal maupun *long-lived plasma cells* yang memproduksi antibodi IgG atau IgA dengan afinitas tinggi.<sup>(12,13)</sup>

Pada pulasan Hematoxylin-Eosin (H&E) sel plasma berukuran 14-20 mikrometer, bentuk bulat-oval dengan sitoplasma luas berwarna biru tua dan area perinuklear pucat (berisi aparatus Golgi).

Inti sel bulat, terletak eksentrik, kromatin kasar tersusun dalam pola "*clock-face*" / "*art-wheel*". Sebagian besar sel plasma memiliki satu inti sel, beberapa sel plasma memiliki dua inti sel (*binucleated*) atau banyak inti sel (*multinucleated*). Sitoplasma dapat mengandung inklusi (*Russell body*) atau beberapa inklusi sitoplasma (sel Mott/sel anggur/sel morular). *Russell body* dan inklusi sel Mott adalah *cisternae* retikulum endoplasma yang melebar dan mengandung imunoglobulin terkondensasi.

Immunoglobulin (Ig) normal yang dihasilkan sel plasma memiliki struktur molekul dimana Tiap molekul Ig mengandung 2 rantai berat (*heavy chain*) identik dan 2 rantai ringan (*light chain*) yang identik dihubungkan oleh jembatan disulfida. Perbedaan polipeptida rantai berat memungkinkan imunoglobulin ini berfungsi dalam berbagai jenis respons imun dan pada tahap respons imun tertentu. Berdasarkan perbedaan isotipe rantai berat ini maka didapatkan 5 kelas immunoglobulin, yaitu IgG, IgA, IgM, IgD, dan IgE. Pada sel myeloma, adanya mutasi pada gen yang bertanggung jawab untuk produksi immunoglobulin menyebabkan urutan dan struktur asam amino yang abnormal menghasilkan protein monoklonal yang dapat berupa immunoglobulin utuh atau fragmennya. Akibatnya, fungsi antibodi normal dari immunoglobulin hilang.<sup>(14,15)</sup>

Pemeriksaan imunofenotipe menunjukkan sel plasma normal mengekspresikan CD38 dan CD138 yang tidak diekspresikan sel limfosit B dewasa. Ekspresi kedua marker (*coexpression*) dapat dideteksi di sumsum tulang, darah perifer, dan suspensi sel dari jaringan. Sel plasma dapat kehilangan ekspresi marker pan-B seperti CD19 dan tidak mengekspresikan marker limfosit B CD20, namun mempertahankan ekspresi *memory-associated antigen* CD27. Karakteristik lain dari sel plasma normal adalah poliklonalitas

yang dibuktikan dengan rasio kappa dan lambda rantai ringan antara 0,76 hingga 2,24. Sel plasma ganas mengekspresikan antigen yang tidak diekspresikan sel plasma normal (*abberant phenotypes*) antara lain CD28, CD33, CD56, atau CD117 dan kehilangan ekspresi antigen CD27. Namun karena masing-masing sel plasma hanya mampu memproduksi satu jenis Ig, mereka menampilkan restriksi isotipik dan sel plasma klonal yang ganas menunjukkan ekspresi homogen rantai ringan kappa atau lambda.<sup>(16)</sup>

Berbagai studi meneliti marker alternatif dari CD 38 maupun CD138 dikarenakan ekspresi marker tersebut akan terhambat setelah pengobatan dengan anti-CD38 (daratumumab), selain itu ekspresi CD138 akan menurun seiring waktu pada penyimpanan suhu 4° Celsius. Marker CD319, CD54 dan CD229 merupakan marker alternatif yang memiliki sensitivitas tinggi mendeteksi sel plasma. CD319 masih dapat digunakan untuk memonitor sisa penyakit walaupun setelah terapi dengan anti-CD319 (elotuzumab).<sup>(17-19)</sup>

### Plasma Cell Myeloma (PCM)

*Plasma cell myeloma / multiple myeloma* adalah neoplasma sel plasma klonal di sumsum tulang, ditandai produksi M-protein pada urin atau serum dan bisa bermanifestasi sekunder pada organ lain. Gambaran klinisnya berupa spektrum baik asimtomatik hingga simtomatik dan penyakit yang agresif.<sup>(1)</sup>

Faktor risiko PCM antara lain : usia (usia rata-rata saat diagnosis adalah 69), ras (Afrika-Amerika lebih berisiko dua kali lipat), jenis kelamin (laki-laki berisiko 1,5x dibanding wanita), dan riwayat keluarga (resiko PCM meningkat 3,7 kali lipat pada individu dengan orang tua menderita PCM). Sekitar 90% kasus muncul pada usia lebih dari 50 tahun, dengan median usia saat diagnosis 68-70 tahun. PCM jarang didapatkan pada anak-anak maupun dewasa mu-

da.<sup>(1,4)</sup> Paparan zat toksik, radiasi, maupun stimulasi antigen kronik berkaitan dengan peningkatan insiden PCM dan diperkirakan sebagai faktor predisposisi, walaupun pada sebagian besar pasien MM tidak dapat diidentifikasi adanya riwayat paparan tersebut. Hampir seluruh PCM muncul pada pasien yang sebelumnya menderita *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (MGUS).<sup>(20,21)</sup>

Transisi biologis dari sel plasma normal menjadi lesi prekursor yang berkembang menjadi *multiple myeloma* hingga perjalanan penyakit ke ekstrameduler terdiri atas tahapan onkogenik yang saling tumpang tindih, namun tidak selalu dapat diidentifikasi pada individu yang terkena. Dua kelainan utama adalah translokasi pada lokus gen immunoglobulin rantai berat (IGH) terutama: t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(11;14), dan t(14;20) serta hiperdiploidi, meskipun demikian sebagian besar sel plasma ganas hanya memiliki satu dari dua perubahan genetik ini. Pada tahap myelomagenesis sel plasma klonal mendapatkan translokasi sekunder *MYC*, variasi nomor salinan (*CNV*) dan mutasi somatik (mutasi *KRAS, NRAS, BRAF, P53*).<sup>(22,23)</sup>

### Gambaran Klinis PCM

Gejala klinis PCM cukup heterogen. Pasien mengalami kerusakan satu atau lebih organ target yang terkait myeloma, seperti hiperkalsemia, insufisiensi renal, anemia, dan lesi tulang (CRAB). Lesi litik tulang adalah bentuk klinis tersering. Adanya kegagalan ginjal akibat kerusakan tubulus renalis oleh proteinuria *monoklonal light chain*. Anemia akibat ekspansi sel plasma neoplastik pada sumsum tulang mengganggu hematopoiesis normal. Adanya nyeri tulang dan hiperkalsemia dikarenakan lesi litik dan osteoporosis akibat PCM. Pada sekitar 10% pasien didapatkan manifestasi ekstrameduler berupa pembentukan massa, organomegali, atau amiloidosis. Manifestasi

ekstrameduler umumnya terjadi pada stadium lanjut. Pemeriksaan radiologi MRI atau PET/CT menunjukkan lesi litik dengan urutan lokasi tersering : vertebra, ribs, skull, shoulder, pelvis, dan tulang panjang. Lesi lainnya berupa osteoporosis, fraktur patologis dan fraktur kompresi. Insiden

fraktur pada tulang belakang sebesar 55%-70% terutama pada vertebra torakalis bawah dan vertebra lumbalis. Fraktur kompresi vertebra terjadi tiga kali lipat lebih banyak dibanding individu normal.<sup>(24)</sup> Kriteria diagnostik PCM dicantumkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Kriteria Diagnostik PCM dan Smouldering (asymptomatic) PCM dari International Myeloma Working Group (IMWG), 2014.<sup>(25)</sup>

<b>PCM</b>
<p><i>Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥ 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and ≥ 1 of the following myeloma-defining events :</i></p> <p><i>End-organ damage attributable to the plasma cell proliferative disorder (CRAB) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>C (Calcium) : Hypercalcemia, serum calcium &gt; 0,25 mmol/L (&gt; 1 mg/dl) higher than the upper limit</i></li> <li>▪ <i>R (Renal insufficiency) : creatinine clearance &lt; 40 mL/minute or serum creatinine &gt; 177 mol/L (&gt; 2 mg/dL)</i></li> <li>▪ <i>A (Anaemia) : a haemoglobin value of &gt; 20 g/L below the normal limit of normal or a haemoglobin value &lt; 100 g/L</i></li> <li>▪ <i>B (Bone lesions) : ≥ 1 osteolytic lesion on skeletal radiography, CT, or PET/CT</i></li> </ul> <p><i>≥ 1 of the following biomarkers of malignancy (SLIM):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>S (Sixty) : Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥ 60%</i></li> <li>▪ <i>Li (Light chain) : involved-to-uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100</i></li> <li>▪ <i>M (MRI) : &gt; 1 focal lesion on MRI</i></li> </ul>
<b>Smouldering (asymptomatic) PCM</b>
<p><i>Both criteria must be met :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Serum M protein (IgG or IgA) ≥ 30 g/L or urinary M protein ≥ 500 mg/24 hours and/or clonal bone marrow plasma cell percentage of 10-60%</i></li> <li>▪ <i>Absence of myeloma – defining events or amyloidosis</i></li> </ul>

**Tabel 2.** Diagnosis banding PCM. <sup>(1,2)</sup>

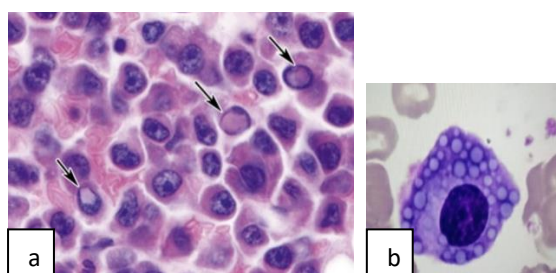
<b>Differential diagnosis</b>	<b>Characteristics</b>
<b>Reactive plasmacytosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Associated with autoimmune disease, drug-induced agranulocytosis, carcinoma, Hodgkin lymphoma, HHV-8 associated multicentric Castleman disease, dan HIV</i></li> <li>➤ <i>Immunophenotype of normal plasma cells</i></li> <li>➤ <i>Cytoplasmic polytypic light-chain expression</i></li> </ul>
<b>Non-Hodgkin's Lymphoma with extreme plasma cell differentiation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Marginal zone lymphoma</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Abnormal clonal B cell population</i></li> <li>➤ <i>CD45+, CD19+ (seen in &gt;90% of lymphomas with plasmacytic differentiation), CD20+, CD56-, CD43+ (20-75% cases)</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lymphoplasmacytic lymphoma</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Most patients also have Waldenstrom macroglobulinemia → IgM paraprotein in serum, bone marrow involvement</i></li> <li>➤ <i>CD45+, CD19+, CD20+, CD79a+</i></li> <li>➤ <i>MYD88 mutation (90%)</i></li> </ul>

- 
- *Plasmablastic lymphoma*
    - *History of immunodeficiency*
    - *EBER ISH+ (60-75%), but LMP1 rarely expressed*
    - *Morphology : cytologic atypia, brisk mitotic rate, often starry sky pattern*
    - *CD138+, CD38+, IRF4/MUM1+, CD79a+ (40%), CD45-, CD20-, PAX5-*
    - *MYC translocation (50%)*
-



### Karakteristik Morfologi PCM

Pemeriksaan mikroskopik dari sediaan histopatologi biopsi jaringan maupun biopsi *trephine* sumsum tulang menunjukkan morfologi sel plasma berbagai spektrum, *mature* hingga *immature*, plasmablastik hingga multinukelated. Sel plasma dewasa ditandai bentuk oval, inti eksentrik dengan kromatin menyerupai "spoke wheel"/"clockface", tidak tampak anak inti. Sitoplasma luas basofilik dengan perinuclear hof. Pada sel plasma imatur ditandai rasio inti/sitoplasma meningkat, kromatin lebih tersebar, anak inti prominen. Sitoplasma sel myeloma mengandung banyak retikulum endoplasma yang dapat berisi imunoglobulin yang memadat / mengkristal sehingga tampak berbagai gambaran morfologik seperti rongga multipel berwarna pucat putih kebiruan tersusun menyerupai anggur (*Mott cells*, *Morula cells*). Inklusi bulat berwarna "cherry red" (refractive bodies), *flame cells*, *Gaucher like cells*, dan *crystalline rods*. Pada biopsi menunjukkan populasi sel plasma yang banyak membentuk kelompok di interstitial, nodul fokal dan pita-pita lebar/lembaran. Gambaran mikroskopik PCM dapat dilihat pada Gambar 1.

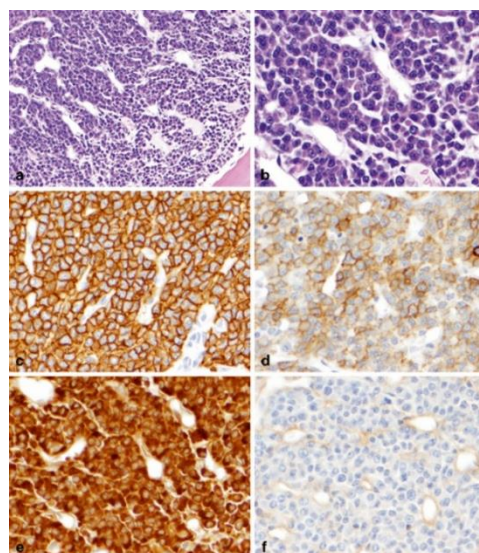


**Gambar 1.** Morfologi sel plasma pada PCM. a. Sel plasma atipik dengan inklusi intranuklear (Dutcher bodies—▶ ditunjuk panah); b. Sel plasma dengan inklusi intrasitoplasmik multipel (*Mott cell*).<sup>(7)</sup>

### Imunofenotipe PCM

Pemeriksaan imunofenotipe dapat dilakukan dengan *flow cytometry* dan imunohistokimia (IHK). Pada *flow cytometry* sel plasma mengandung imunoglobulin

sitoplasma (*lack surface immunoglobulin*). Sel plasma mengekspresikan CD38 dan CD138, namun ekspresi CD38 *dim* dan CD138 *bright* dibanding sel plasma normal. Ekspresi CD45 negatif atau low, CD19 negatif pada 95% kasus, CD27 dan CD81 seringkali negatif. Didapatkan ekspresi antigen *abberant* pada 90% kasus yaitu CD56, CD200, CD28, CD117/KIT, CD20, CD52, CD10. Pola pulasan imunohistokimia pada PCM terdapat pada Gambar 2. Tes klonalitas dengan kappa dan lambda akan menunjukkan pola pulasan monoklonal. Ekspresi MYC yang meningkat bisa terdeteksi pada IHK dan cyclin D1 diekspresikan pada kasus dengan *t(11;14)(q13;q32) (IGH/CCND1)* serta pada beberapa kasus dengan hiperploidi.<sup>(25,26)</sup>



**Gambar 2.** Pola histologi dan imunofenotipe PCM dari jaringan trephine. a. H&E, pembesaran 20x; b. H&E, pembesaran 50x; c. CD138, pembesaran 50x; d. CD56, pembesaran 50x; e. Kappa, pembesaran 50x; f. Lambda, pembesaran 50x.<sup>(7)</sup>

### Klasifikasi, Diagnosis Banding dan Working Up PCM

Beberapa varian PCM adalah :

- ❖ *Smouldering (asymptomatic) plasma cell myeloma (SPCM)*  
Ditandai dengan 10-60% sel plasma klonal di sumsum tulang dan / atau M protein tanpa *myeloma-defining events*

(CRAB) maupun amyloidosis. Sekitar 8-14% pasien PCM pada awalnya didiagnosis SPCM. SPCM menyerupai MGUS tetapi lebih berpotensi untuk berkembang menjadi PCM simptomatik.

❖ *Non-secretory myeloma*

Sekitar 1% pasien PCM menunjukkan tidak ditemukannya M protein pada serum atau urin dengan pemeriksaan elektroforesis. M protein pada sel plasma yang neoplastik dapat terdeteksi di sitoplasma sel melalui pemeriksaan imunohistokimia. Pada dua pertiga kasus didapatkan peningkatan serum *free light chain* dan / atau abnormalitas rasio *free light chain*. Gambaran klinisnya serupa dengan PCM lainnya namun insiden hiperkalsemia dan insufisiensi renal lebih rendah. Imunofenotipe, genetik dan prognosis *non-secretory myeloma* tidak jauh berbeda dengan sekretorik MM. <sup>(21,27)</sup>

❖ *Plasma cell leukemia (PCL)*

Adalah kondisi PCM ditandai dengan sel plasma klonal >20% dari total leukosit di darah atau hitung absolutnya >2x10<sup>9</sup>/L. Pada umumnya sumsum tulang mengalami infiltrasi difus dan ekstensif oleh sel-sel plasma klonal. Sel plasma neoplastik juga didapatkan di ekstrapeduler, liver, spleen, efusi rongga tubuh dan cairan spinal. Sebanyak 2-4% kasus PCM manifestasi awalnya berupa PCL. Limfadenopati, organomegali dan insufisiensi renal merupakan manifestasi klinik yang sering, sedangkan lesi litik tulang lebih jarang. Lebih sering didapatkan *light-chain immunoglobulin*, IgD, atau IgE, dibandingkan IgA atau IgG. Imunofenotipe PCL berbeda dengan PCM lainnya. Pada PCL sering didapatkan ekspresi CD20 sedangkan CD56 jarang diekspresikan. PCL adalah lesi agresif dengan respon terapi dan angka kesintasan yang rendah.<sup>(21,28)</sup>

Diagnosis Banding PCM

Neoplasma sel plasma lain sebagai diagnosis banding PCM antara lain :

- *Monoclonal Gammopathy of Undetermined significance* (MGUS) Terdapat 2 tipe MGUS : IgM MGUS yang tersusun oleh sel limfoid / limfoplasmatik) dan Non-IgM MGUS (tersusun atas sel plasma). MGUS jarang didapatkan pada usia <40 tahun. Sebanyak 80-85% kasus MGUS merupakan non-IgM MGUS. Kelainan ini sering ditemukan secara insidental pada individu asimtomatik. M-protein pada MGUS umumnya IgG dan sebagian kecil IgM, IgA dan *light chain*. Progresi penyakit bergantung kepada paraprotein yang dihasilkan (IgM vs Non-IgM). Hanya 1% kasus / tahun yang berkembang menjadi PCM ataupun limfoma.<sup>7</sup> Kriteria diagnostik Non-IgM MGUS adalah : konsentrasi serum M protein (non-IgM) <30 g/L, proliferasi sel plasma klonal di sumsum tulang <10% dan tidak ada tanda CRAB maupun amyloidosis. Sebagian kecil berkembang menjadi PCM aktif, *solitary plasmacytoma*, atau *amyloidosis*. Konsentrasi protein M, tipe imunoglobulin, serta rasio *free light chain serum* berpengaruh pada prognosis. Pada biopsi *trephine* didapatkan peningkatan minimal sel plasma di interstisial dan tersebar dengan morfologi *mature*. Imunofenotipe dengan CD138. Pada pemeriksaan *flow cytometry* tampak 2 populasi sel plasma : poliklonal dengan imunofenotipe normal (CD38 bright, CD19+, CD56-) dan monoklonal dengan CD38 lemah dan ekspresi antigen *abberant* lainnya.
- *Plasmacytoma* Terdiri atas *solitary plasmacytoma of bone* (SBP) dan *Extraosseous plasmacytoma* (EMP). SBP adalah tumor yang terlokalisir (lesi soliter tulang), tersusun atas sel plasma monoklonal tanpa gam-

baran klinis PCM. Pada pemeriksaan radiologis MRI dan CT tidak didapatkan lesi tulang lain. Jika terbukti terdapat lesi tulang lainnya maka diagnosis menjadi PCM. Frekuensi SPB sekitar 1-2% dari seluruh *plasma cell neoplasms*. Lebih banyak mengenai laki-laki dan median usia 55 tahun. Lokalisasi SPB sesuai urutan terbanyak adalah vertebra (terutama vertebra torakal), *ribs*, *skull*, *pelvis*, *femur*, *humeri*, *clavicles*, *scapulae*. Gambaran klinis berupa nyeri tulang terlokalisir atau fraktur patologis. Pada 24-72% pasien didapatkan protein M serum atau urin, pada 50% pasien didapatkan rasio serum *free light chain* abnormal. Sedangkan EMP adalah neoplasma sel plasma yang terlokalisir pada jaringan selain tulang. Diagnosis banding kelainan ini adalah limfoma yang memiliki diferensiasi plasmatisik prominen, terutama *extranodal marginal zone lymphoma (MZL) of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)*. Frekuensi EMP 1% dari seluruh PCM. Dua pertiga pasien laki-laki dengan median usia 55 tahun. Lokalisasi terutama membran mukosa saluran nafas atas serta organ gastrointestinal, kelenjar limfe, buli, payudara, tiroid, testis, kelenjar parotis, kulit, dan otak. Gambaran klinik berkaitan dengan efek pembesaran massa. Tidak didapatkan gambaran klinis PCM.

Secara mikroskopik gambaran morfologi EMP serupa PCM, namun dikarenakan lokasi ekstraosseous sehingga perlu dibedakan dari limfoma dengan diferensiasi sel plasma yang prominen : *MALT lymphoma*, *lymphoplasmacytic lymphoma*, dan *plasmablastic lymphoma*. Selain itu sulit untuk membedakan EMP dengan infiltrasi ekstraosseous dari PCM secara morfologi, walaupun pada infiltrasi ekstraosseous PCM umumnya didapatkan sel atipik dan gambaran blastik. Immunofenotipenya

serupa PCM, namun EMP umumnya tidak mengekspresikan cyclin D1 dan ekspresi CD56 yang lebih lemah. Pada *flow cytometry*, EMP lebih sering mengekspresikan CD19 dibanding PCM (95% vs 10%), dan lebih sering mengekspresikan CD45 dibanding PCM (91% vs 41%).

- *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease* adalah deposisi immunoglobulin abnormal sehingga terjadi gangguan fungsi organ. Pada saat diagnosis awal pasien umumnya tidak memiliki myeloma atau limfoma yang nyata. Akumulasi immunoglobulin pada jaringan muncul lebih awal sebelum menjadi PCM. Terdapat 2 kategori utama: *Primary amyloidosis* dan *light chain and heavy chain deposition disease*.

Pada *primary amyloidosis* sel plasma monoklonal mensekresi immunoglobulin *light chain* membentuk gambaran serabut linear tidak bercabang yang terdeposisi pada jaringan sehingga menyebabkan disfungsi organ progresif. Gejalanya tidak spesifik seperti : kelelahan, edema, penurunan berat badan, dan dispnea. Adanya gejala lainnya dapat menyebabkan pasien terdiagnosis sebagai MGUS atau *smouldering myeloma* seringkali karena kegagalan untuk mengenali manifestasi jantung pada amyloidosis. Tanda klasiknya antara lain: *makroglossia*, pembengkakan submandibular, dan purpura periorbital, tetapi hanya ditemukan pada 15% pasien dan tidak spesifik. Secara makroskopik organ yang terkena tampak "waxy".<sup>(21)</sup> Gambaran mikroskopik biopsi sumsum tulang bisa bervariasi mulai dari tanpa gambaran patologis nyata hingga menunjukkan deposisi amyloid, MGUS, PCM, atau (jarang) *lymphoplasmacytic lymphoma*. Temuan utamanya berupa peningkatan ringan sel plasma (median

9%), terpulas dengan immunostain CD138. Morfologinya normal atau seperti PCM. Endapan amyloid ditemukan di sumsum tulang pada 60% kasus. Pada biopsi jaringan tampak endapan amyloid, disertai makrofag dan sel datia benda asing di sekitar endapan. Pada pulasan H&E endapan amyloid berwarna pink, amorf, “waxy” dengan *cracking artefact*. Pulasan histokimia Congo red menunjukkan amyloid berwarna merah muda hingga merah, dengan cahaya polarisasi menghasilkan “apple-green birefringence”. Congo red dengan fluoresensi merupakan metode yang lebih sensitif untuk deteksi amyloid.

Imunofenotipe sel plasma abnormal pada amyloidosis serupa PCM. Didapatkan ekspresi *abberant* CD56 dan/atau cyclin D1 pada 50% kasus dan mayoritas menunjukkan restriksi rantai ringan. Sel plasma neoplastik mengekspresikan *lambda light chain* pada >80% kasus, sisanya *kappa light chain*. Pasien amyloidosis dengan manifestasi di jantung memiliki angka kematian yang tinggi (30-40% meninggal dalam 6 bulan).<sup>(20,21)</sup>

*Light chain and heavy chain deposition disease* adalah kelainan sekresi immunoglobulin *light chain* atau immunoglobulin *heavy chain* atau keduanya yang terdeposisi di jaringan menyebabkan disfungsi organ. *Light chain deposition disease (LCDD)* adalah tipe tersering yang umumnya menyertai PCM (40-65% kasus) atau MGUS. Sel plasma klonal berproliferasi di sumsum tulang. Desposit immunoglobulin paling sering terjadi di ginjal menyebabkan sindroma nefrotik dan kegagalan fungsi ginjal. Deposit immunoglobulin berupa bahan amorf eosinofilik, non-amyloid, non-fibriller dan tidak terpulas dengan Congo red. Biopsi ginjal menunjukkan *nodular sclerosing glomerulonephritis*.

Imunofluoresens menunjukkan endapan *kappa light chain* pada membran basal tubulus dan glomerulus dengan pola linear halus.

Imunofenotipe dari sel plasma abnormal pada LCDD tersering *kappa light chain* (80%). Pemeriksaan immunohistokimia rasio kappa/lambda abnormal.<sup>(20,21)</sup>

- Neoplasma sel plasma yang terkait sindroma paraneoplastik.

Terdiri atas POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes*) dan TEMPI syndrome (*telangiectasia, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection and intrapulmonary shunting*). Keduanya jarang dijumpai dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas. Kumpulan manifestasi klinis yang terlihat pada sindrom POEMS dan TEMPI merupakan efek sekunder dari sitokin (IL-1b, TNF-a, IL-6), *inflammatory growth factor* dan *vascular growth factor* yang dihasilkan sel plasma dan trombosit.<sup>(29-30)</sup>

Pasien POEMS syndrome umumnya menderita neuropati sensorimotor subakut, distal dan simetris. Paraproteinemia IgA atau IgG dengan restriksi lambda light chain. Kadar protein M pada serum atau urin umumnya di bawah kadar PCM. Sebagian besar pasien mengalami lesi osteosklerosis melibatkan pelvis, vertebra thorakal dan lumbal, ribs, jarang pada skapula, klavikula, sternum, tengkorak, dan tulang panjang. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)* meningkat dan berkorelasi dengan keparahan penyakit. Didapatkan pula organomegali di liver atau spleen, dan limfadenopati. Pada kulit tampak hiperpigmentasi, hemangioma, dan perubahan kuku. Sekitar 15% pasien

mengalami penyakit Castleman multisentrik. Kelainan sitogenetik pada sindrom POEMS mirip dengan neoplasma sel plasma lainnya dengan tingkat prevalensi yang berbeda.<sup>(20,31,32)</sup> Sindrom TEMPI dikaitkan dengan kondisi eritrositosis, *monoclonal gammopathy* dan akumulasi cairan perinefrik. Telangiectasis pada wajah, punggung atas dan dada sedangkan ekstremitas bawah jarang terkena. Eritrositosis berkembang menjadi polisitemia sekunder. Kadar eritropoietin serum melebihi sebagian besar penyebab eritrositosis lainnya. Paraprotein monoklonal terutama adalah IgG kappa. Berbeda dengan sindrom POEMS, kadar VEGF tidak meningkat pada sindrom TEMPI.<sup>(30-32)</sup>

Selain didiagnosis banding dengan neoplasma sel plasma lainnya. Beberapa kondisi reaktif dapat menyebabkan peningkatan sel plasma di sumsum tulang sehingga harus dipertimbangkan dalam diagnosis PCM. Beberapa limfoma Non-Hodgkin dengan morfologi plasmasitoid atau plasmablastik, juga dapat menjadi diagnosis banding PCM. Terutama pada kasus-kasus dimana didapatkan massa tumor di ekstramedular misalnya pada kelenjar getah bening, soft tissue atau organ lainnya. Pada kondisi-kondisi tersebut pemeriksaan imunofenotipe sangat diperlukan untuk penegakan diagnosis. Diagnosis banding PCM dengan kondisi reaktif dan limfoma maligua dijelaskan pada Tabel 2. Pendekatan diagnosis PCM juga dirangkum oleh penulis dari berbagai sumber literatur dan disajikan pada Gambar 3.

Penyakit PCM memiliki angka kesintasan 5 tahun sebesar 55,6 %, namun dengan ditemukannya terapi baru dapat menghambat progresi dan meningkatkan angka kesintasan pasien.

Prognosis PCM ditentukan oleh kombinasi gambaran klinis, biokimia dan molekuler yang diperiksa saat diagnosis maupun setelah terapi. Pasien dengan abnormalitas genetik tertentu digolongkan ke dalam kelompok resiko tinggi oleh IMWG, antara lain : *t(4;14)(p16,q32)*; *t(14;16)(q32;q23)*, *del(17p13)*, dan *gain/amplification 1q21*. Pasien dengan mutasi *TP53* juga memiliki prognosis buruk. Penilaian respon setelah pengobatan antara lain *Minimal/Measurable residual disease (MRD)* yang diperiksa dengan *flow cytometry* atau *next generation sequencing of immunoglobulin rearrangements*, pemeriksaan PET/CT, serta pemeriksaan sel plasma sirkulasi.<sup>(31,32)</sup>

## KESIMPULAN

Plasma cell myeloma merupakan keganasan hematologi pada sumsum tulang. Penegakan diagnosis memerlukan data pemeriksaan klinis, radiologis, laboratorium dan morfologi yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunofenotipe dari biopsi sumsum tulang maupun biopsi massa ekstramedular. Dengan beragamnya spektrum klinis dan morfologis PCM, Penggunaan algoritme diagnostik akan bermanfaat dalam mengarahkan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding, terutama dengan lesi-lesi hematopoetik dan limfoid yang memiliki morfologi sel plasmasitoid.

## Acknowledgment

Terima kasih kepada Prof. dr. Bethy Suryawathy Hernowo, Sp.PA(K), Ph.D, dr. Maria Francisca Ham, Sp.PA(K), Ph.D, beserta Kelompok Seminat Patologi Hematolimfoid (KSPHL).

## DAFTAR PUSTAKA

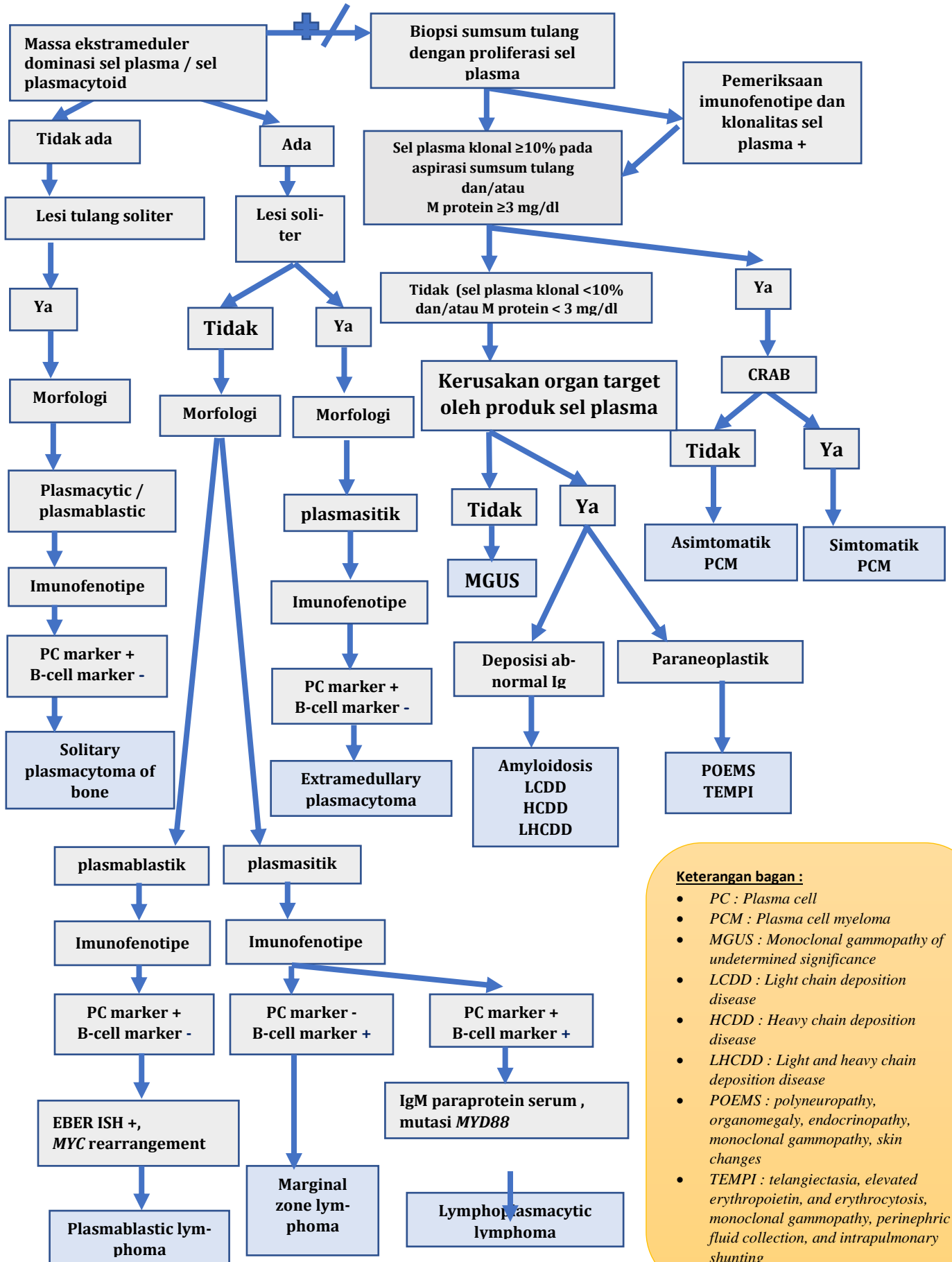
1. McKenna RW, Kroft SH, Linden MA. Plasma Cell Neoplasm. In: Jaffe ES, eds. Hematopathology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2017: 1181-1289

2. Lin P. Multiple myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. In: Hsi ED, eds. Hematopathology: A Volume in the series: Foundations in Diagnostic Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1341-83
3. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (diakses : 11 November 2022)
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021; 9(1):3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
5. Cowan AJ, Allen C, Barac A. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018; 4:1221-1227. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
6. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011; 118(12): 3205-11. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-297853>
7. Yohe SL. Classification of Plasma Cell Neoplasms. In: Linden MA, McKenna RW, eds. Plasma Cell Neoplasms. Switzerland: Springer; 2016. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-10918-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-10918-3_4)
8. Pioli, PD. Plasma Cells, the Next Generation: Beyond Antibody Secretion. *Front Immunol*. 2019; 10:2768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02768>
9. Tellier J, Nutt SL. Plasma cells: The programming of an antibody-secreting machine. *Eur J Immunol*. 2019; 49:30-37. <https://doi.org/10.1002/eji.201847517>
10. Sans I, Wei C, Jenks SA, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Population. *Front Immunol*. 2019; 10:2458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02458>
11. Wei A, Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol*. 2003; 56:406-11.
12. Allen HC, Sharma P. Histology, Plasma Cells. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556082/>
13. Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, et al. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol*. 2011; 23(5):341-9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.08.010>
14. Jurczyszyn A, Suska A. Multiple Myeloma. In: Rattan, S.I.S, eds. Encyclopedia of Biomedical Gerontology. Academic Press: Elsevier. 2022; (2): 461-78. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11412-6>
15. Ali B. Introduction to Immunoglobulins: Structure and Research. <https://www.ukessays.com/essays/sciences/introduction-immunoglobulins-structure-4000.php>. Diakses 28 November 2022.
16. Robillard N, Wulleme S, Moreau P, et al. Immunophenotype of normal and myelomatous-plasma cell subsets. *Front Immunol*. 2014; 5:137. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00137>
17. Frigyesi I, Adolfsson J, Ali M, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma". *Blood*. 2014; 123(9): 1336-40. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-529800>
18. Soh KT, Tario JD Jr, Hahn T, et al. CD319 (SLAMF7) an alternative marker for detecting plasma cells in the presence of daratumumab or elotuzumab. *Cytometry*. 2021; 100(4):497-508. <https://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21961>
19. Ajise OE, Roshal M, Wang L. Clinical utility of morphology, immunohistochemistry, flow cytometry, and FISH analysis in monitoring of plasma cell neoplasms in the bone marrow. *J Hematopathol*. 2016; 9:9-18. <http://dx.doi.org/10.1007/s12308-015-0264-1>
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017
21. Sewell WA, Chng WJ. Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version]. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer ; 2022. [cited 28 November 2022]. (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> ed.; vol 11). Available from <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/187>
22. Korde N, Kristinsson, SY Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): Novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011; 117 (21): 5573-81.
23. Manier S, Salem K, Glavey SV, et al. Genomic aberrations in multiple myeloma. In: Roccaro, A.M., Ghobrial, I.M. (Eds.), Plasma cell Dyscrasias. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. pp. 23-34. DOI: 10.1007/978-3-319-40320-5\_3
24. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated

- criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15:e538–e548.
25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91:720-34. <https://doi.org/10.1002/ajh.24402>
26. Kim K, Lee JH, Kim JS, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network Study. *Am J Hematol.* 2014(89): 7. <https://doi.org/10.1002/ajh.23731>
27. Kusuma, ID, Norahmawati E. Case Report: Non Secretory Multiple Myeloma. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2014; 28(2): 159-62. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2014.028.02.19>
28. Hanggara DS, Budiman B. Leukemia Sel Plasma Primer. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2017; 29(3):276-280. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.17>
29. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021; 96: 872- 888. <https://doi.org/10.1002/ajh.26240>
30. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020; 9;135(15):1199-1203. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004216>.
31. Medeiros LJ. *Ioachim's lymph node pathology.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021.
32. Medeiros LJ, Miranda RN. *Diagnostic Pathology Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 534-36



Gambar 3. Pendekatan diagnosis PCM dari biopsi massa/sumsum tulang



**Keterangan bagan :**

- PC : Plasma cell
- PCM : Plasma cell myeloma
- MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- LCDD : Light chain deposition disease
- HCDD : Heavy chain deposition disease
- LHCDD : Light and heavy chain deposition disease
- POEMS : polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes
- TEMPI : telangiectasia, elevated erythropoietin, and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting

Tinjauan Pustaka

**Insomnia pada Lansia: Tantangan Diagnosis dan Terapi**  
**Insomnia in Elderly: Challenges for Diagnosis and Treatment**

Sri Sunarti<sup>1</sup>, Siti Fatma Prehatingsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Diterima 15 Januari 2023; direvisi 7 Januari 2023; publikasi 25 Februari 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Sri Sunarti, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Email: [sri\\_sunarti.fk@ub.ac.id](mailto:sri_sunarti.fk@ub.ac.id)

Perubahan pola tidur pada usia lanjut sering terjadi, bisa sebagai proses fisiologis atau merupakan bagian dari penyakit kronis tertentu. Insomnia adalah salah satu gangguan yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien usia lanjut, dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti perubahan fisiologis, kebiasaan tidur, adanya penyakit – penyakit komorbid, juga bisa karena efek samping obat – obatan yang dikonsumsi. Untuk itu diperlukan skrining tersendiri agar bisa melakukan penilaian klinis komprehensif pada pasien usia lanjut seperti gangguan tidur primer, penyakit komorbid, gangguan mental seperti depresi dan cemas. Penatalaksanaan insomnia ini merupakan tantangan tersendiri dalam diagnosis dan terapi karena dibutuhkan perawatan komprehensif meliputi perubahan gaya hidup, kontrol penyakit komorbid, dan juga manajemen efek samping obat, sehingga nantinya bisa ditentukan terapi yang paling tepat dan efektifitas obat yang optimal.

**Kata Kunci:** Insomnia, usia lanjut, diagnosis, terapi

ABSTRAK

ABSTRACT

*Age – related sleep changes are common symptoms in elderly and are related to various factors including physiologic factor, sleep habits, comorbid diseases, and also drug side effect. Screening for primary sleep disorder, comorbid diseases, and mental diseases such as depression and anxiety are essential. Managing insomnia is challenging because it may require comprehensive assessment to make precise diagnosis and also several treatment needed such as lifestyle changes, controlling comorbid disease, non pharmacological interventions as first line treatment, and then pharmacological interventions regarding efficacy, acceptability tolerability, and adverse events of the drugs.*

**Keywords:** Insomnia, Elderly, diagnosis, treatment

**PENDAHULUAN**

Populasi lanjut usia terus bertambah sering berjalannya waktu. Saat ini ada 205 juta penduduk yang berusia > 60 tahun, dengan prediksi akan berjumlah 2 milyar pada 2050. Peningkatan jumlah populasi lanjut usia ini berpotensi diikuti peningkatan jumlah penyakit kronis termasuk juga gangguan tidur dimana pola tidur berubah seiring peningkatan usia.<sup>(1)</sup> Secara

fisiologis, total waktu tidur akan berkurang seiring dengan usia yang bertambah. Anak-anak biasanya 10-14 jam, dewasa muda 6,5 jam – 8 jam, dewasa tua 5-7 jam. Adanya pola natural yang cenderung memendek ini menyebabkan ekspektasi yang tidak terpenuhi seiring bertambahnya usia sehingga memperparah insomnia. Efisiensi tidur berkurang mencapai usia 60 tahun. Bangun tidur yang lebih awal membuat frekuensi



tidur siang meningkat sehingga menyebabkan insomnia di malam hari. Circadian rhythm seiring bertambah usia juga seringkali berkurang sehingga menentukan insomnia di malam harinya.<sup>(2)</sup>

Ada banyak mekanisme yang dapat berkontribusi pada perubahan tidur yang berkaitan dengan usia ini. Dalam proses penuaan, terjadi penurunan umum fungsi nukleus suprakiasmatik (SCN), yang bertanggung jawab untuk mengatur ritme sirkadian 24 jam.<sup>(1)</sup> SCN menerima informasi cahaya, selanjutnya menyinkronkan jam saraf ke sinyal cahaya dan mentransmisikan informasi ke jaringan dan organ.<sup>(2)</sup> Perubahan ritme sirkadian dihasilkan dari degenerasi SCN ini termasuk pengurangan amplitudo yang terlihat oleh perubahan suhu tubuh dan sekresi hormon seperti melatonin dan kortisol, penurunan kemampuan untuk menyesuaikan diri dengan pergeseran fase, dan perubahan homeostasis tidur dan fungsi neuroendokrin.<sup>(1)</sup>

Selain perubahan biologis, perubahan gaya hidup yang terkait dengan penuaan juga tampaknya memengaruhi kualitas tidur. Ini juga termasuk penyakit medis akut dan kronis (kardiovaskular, metabolik, dan gastrointestinal), penyakit neuropsikiatri (depresi, kecemasan, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson), dan atau stressor psikologis (misalnya pengasuhan, rawat inap, berkebun).<sup>(3)</sup> Penyebab umum lainnya untuk masalah tidur pada lansia meliputi perubahan perilaku atau rutinitas (misalnya, pensiun, perubahan aktivitas harian), karena lingkungan (misalnya, kebisingan, cahaya, suhu, kenyamanan), dan obat-obatan.<sup>(4)</sup> Karena berbagai penyebab ini, intervensi kebiasaan tidur dengan peningkatan aktivitas fisik terbukti bermanfaat. Masalah tidur tersebut selain menurunkan kualitas hidup, rasa kantuk yang berlebihan akibat gangguan tidur dapat menyebabkan efek fisik, psikologis, dan kognitif berkepanjangan.<sup>(5)</sup> Sleep apnea, *restless leg syndrome* (RLS), gangguan perilaku REM, dan insom-

nia adalah beberapa masalah tidur yang paling umum dialami orang dewasa yang lebih tua. Insomnia kronis adalah yang paling umum, dengan hampir 30% lansia yang mengalaminya.<sup>(6,7)</sup>

Insomnia memiliki banyak faktor penyebab dan cenderung kompleks. Saat ini, banyak model yang ada mengenai etiologi dan patofisiologi, yaitu kronisitas (akut, sementara, kronis), tipe (psikofisiologis, karena penyakit medis/psikiatrik, atau idiopatik), dan sub tipe (yaitu, awal, tengah, atau akhir). Pada orang tua, insomnia karena sulit mempertahankan tidur dan bangun lebih pagi dilaporkan lebih banyak terjadi daripada sulit memulai tidur.<sup>(4)</sup> Diagnosis klinis insomnia harus memenuhi kriteria yaitu, mengalami penurunan kuantitas dan/atau kualitas tidur yang terjadi setidaknya tiga malam dalam seminggu selama tiga bulan, dan terdapat tekanan atau gangguan yang signifikan secara klinis pada satu atau lebih domain kehidupan.<sup>(8)</sup> Sementara orang yang mengalami tidur yang berkurang atau tidak efisien memiliki kinerja kognitif yang lebih buruk seperti perhatian, ingatan jangka pendek, waktu respons yang lebih buruk. Pada populasi lanjut usia hal ini bisa menurunkan fungsi fisik dan kualitas hidup mereka dan meningkatkan kemungkinan mereka jatuh, gangguan kognitif, hingga kematian.<sup>(7)</sup>

## INSOMNIA

Sebuah studi epidemiologi di Jepang melaporkan prevalensi insomnia sebesar 21.4% termasuk sulit mempertahankan tidur (15%), kesulitan memulai tidur (8.3%) dan bangun lebih awal (8%).<sup>(4)</sup> Selain itu pada studi 6800 dewasa tua (>65 th atau lebih) juga didapatkan 93% memiliki satu atau lebih komorbid dan faktor lain seperti depresi, nyeri kronik, PPOK, penyakit kardiovaskular, penggunaan obat-obatan dan faktor yang berkaitan dengan penuaan (pensiun, inaktivitas, atau *caregiving*).<sup>(9)</sup>

Ketidakpuasan dengan tidur bisa terjadi secara kuantitatif maupun kualitatif. Disertai dengan salah satu atau beberapa gejala berikut :

- 1) Kesulitan memulai tidur
- 2) Kesulitan untuk mempertahankan tidur dengan frekuensi mudah terbangun yang sering atau masalah untuk kembali melanjutkan tidur
- 3) Bangun terlalu pagi, sehingga tidak dapat kembali tidur

Terdapat 3 faktor penyebab insomnia yaitu faktor predisposisi (demografik, biologi, psikologis, dan karakteristik sosial), faktor presipitasi (kondisi yang menyebabkan stress, kondisi medis, medikasi seperti beta bloker, NSAID, steroid, dekonjestan, anti androgen) dan faktor perpetuasi / faktor perilaku dan kognitif (waktu berlebihan di tempat tidur, frekuensi tidur, kondisi seperti ansietas, depresi).<sup>(10)</sup> Wanita usia > 45 tahun, 1.7 kali lebih beresiko mengalami insomnia daripada laki-laki.

Insomnia dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan bila tidak dilakukan penanganan yang tepat seperti resiko mental illness (depresi, ansietas), gangguan kognitif, penyakit jantung, sindrom metabolik,

hipertensi, dan resiko diabetes. Individu dengan usia lebih tua 23% beresiko mengalami depresi.<sup>(10,11)</sup> Beberapa studi mendokumentasikan peningkatan resiko pada dewasa tua dengan insomnia yang persisten. Studi terkini mencatat 44% dewasa tua dengan insomnia yang persisten memiliki resiko 6 bulan kemudian mengalami depresi dibandingkan 16% tanpa insomnia. Insomnia dan gangguan seperti gangguan kecemasan dan depresi memiliki hubungan yang bidireksional.<sup>(10)</sup> Studi meta analisis terkait insomnia kaitannya dengan penyakit jantung (risk ratio penyakit jantung pada insomnia kisaran 1.47 - 3.90) memiliki hubungan antara hipertensi, myocardial infark dan stroke. Menambah waktu tidur bisa menurunkan ambilan energi sehingga terjadi balans energi negatif sehingga bisa menjadi salah satu cara menurunkan berat badan dan mencegah obesitas.<sup>(12)</sup> Dengan demikian diharapkan terjadinya penurunan resiko penyakit - penyakit kronik seperti tersebut diatas. Menurut Sleep Health Study (studi kohort komunitas) mereka yang waktu tidurnya 5 jam atau kurang lebih beresiko terkena diabetes dibandingkan yang tidur 7-8 jam per hari.<sup>(12)</sup> Insomnia lebih beresiko mengalami sindrom metabolik.

**Tabel 1.** Penyebab insomnia kronik pada usia lanjut<sup>(13)</sup>

<b>Gangguan Tidur Primer</b>	<i>Sleep apnea syndrome, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, REM sleep behaviour syndrome, circadian rhythm sleep-wake disorders.</i>
<b>Penyakit medik akut dan kronik</b>	Alergi, nyeri, kardiovaskular, penyakit paru, metabolik, gastrointestinal, urin, psikiatri, neurologi, pruritus, menopause.
<b>Penyebab dari faktor perilaku dan stressor fisik/psikis</b>	Tidur diluar jam tidur, terlalu awal tidur, penggunaan tempat tidur untuk aktifitas seperti menonton tv, membaca, kurang olahraga, kesepian, rawat inap di rumah sakit, kehilangan pasangan, dan lain - lain.
<b>Penyebab lingkungan</b>	Keramaian, cahaya, suhu ruangan, kelembaban, tempat tidur kurang nyaman, kurang paparan cahaya di siang hari
<b>Obat-obatan</b>	Antidepresan ( <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> ), antihipertensi (beta bloker, alfa bloker), obat antiparkinson (levodopa), bronkodilator (teofilin), steroid, antihistamin (H1 dan H2 blockers), antikolinergik, alkohol, interferon.

Ada beberapa faktor penegakan diagnosis secara klinis seperti dibawah ini

**Tabel 2.** Penegakan diagnosis klinis<sup>(14)</sup>

- 1) Evaluasi gejala insomnia sebagai kondisi primer atau komorbid
- 2) Riwayat tidur (*Sleep Diary*)
- 3) Aspek temporal (waktu ke tempat tidur, lama usaha untuk tidur, waktu bangun, waktu meninggalkan tempat tidur)
- 4) Aspek kualitatif (Latensi onset waktu tidur, jumlah dan durasi terbangun, onset bangun tidur, total jam tidur)
- 5) Faktor perilaku (penggunaan gadget sebelum tidur)
- 6) Faktor lingkungan (suhu kamar, intensitas lampu, suara, dan pola tidur)
- 7) Gejala gangguan tidur lainnya (*OSA, restless leg syndrome, parasomnia, gangguan irama sirkadian*)
- 8) Adanya penggunaan zat (kafein, alkohol) dan obat-obatan (*sedative, antidepresan, steroid, histamin*)
- 9) Gangguan jiwa (*depresi, bipolar, gangguan kecemasan*)

Terdapat 4 instrumen yang digunakan untuk mengetahui skala gangguan tidur (insomnia) yaitu *Wrist Actigraphy* (monitor dan mengumpulkan data hingga 28 hari untuk pemantauan respon terapi dan skrining gangguan irama sirkadian), polisomnografi (tidak direkomendasikan untuk evaluasi insomnia akan tetapi berkontribusi untuk *OSA* dan *parasomnia*), *Insomnia Rating Scale* (*Insomnia Severity Index* ; skor > 14 insomnia klinis, *Pittsburgh Sleep Quality Index* – skor >5 gangguan

tidur signifikan) dan *Imaging. MRI* dapat mendeteksi adanya reduksi substansi abu (*grey matter*) di lobus frontalis otak dan volume *hippocampus* yang mengalami reduksi)<sup>14</sup>, serta *elektromiogram*.<sup>(15)</sup>

### TERAPI

Penanganan insomnia (gangguan tidur) bisa dilakukan dengan non farmakologis dan farmakologis. Penanganan secara non farmakologis terdapat pada Tabel berikut.

**Tabel 3.** Terapi non farmakologi<sup>(16)</sup>

<b>Edukasi <i>sleep hygiene</i></b>	Menciptakan lingkungan tidur yang stabil dan lingkungan yang non disruptif serta mencegah tidur di siang hari, waktu tidur yang regular, pembatasan zat aditif
<b>Terapi perilaku kognitif / CBT-I</b>	Efektif pada dewasa tua, 6-10 detik bersama terapis
<b>Sleep restriction</b>	Pembatasan waktu di tempat tidur hingga jumlah jam waktu tidur. Apabila sesudah 10 hari tidur efisien kurang dari 85%, waktu tidur dibatasi 15-30 menit hingga efisiensi waktu tidur mengalami kemajuan. Waktu di tempat tidur ( <i>time in bed</i> ) secara bertahap dinaikkan 15-30 menit
<b>Terapi kontrol stimulus / terapi untuk asosiasi penggunaan tempat tidur dan waktu tidur</b>	Pergi ke tempat tidur hanya ketika lelah, tidak menggunakan tempat tidur untuk bekerja/membaca, meninggalkan tempat tidur apabila tidak bisa tidur dalam waktu 15-20 menit, waktu bangun yang konsisten setiap pagi
<b>Terapi relaksasi otot</b>	

Bila strategi terapi non farmakologi kurang optimal dalam memperbaiki gangguan tidur, selanjutnya perlu dipertimbangkan pemberian terapi

farmakologi. Obat – obatan farmakologi yang bisa digunakan untuk mengatasi insomnia adalah sebagai berikut :

**Tabel 4.** Terapi farmakologi

<b>Sedatif Benzodiazepine dan Non Benzodiazepin</b>	Agonis reseptor BNZ dan non BNZ berikatan dengan reseptor gamma-asam aminobutirik tipe A. Non-BNZ lebih selektif terhadap subkelas alfa-1 (sedasi minimal ansiolitik, amnesik dan antikonvulsan). Efektif untuk terapi parameter insomnia (onset latensi waktu tidur, jumlah siklus bangun,
---	---

	<p>kualitas tidur jangka pendek). Zolpidem memiliki waktu paruh lebih singkat, potensi residu lebih rendah di siang hari. Pemberian zolpidem 10 mg/hari meningkatkan efisiensi tidur, mempertahankan tidur, mencegah <i>rebound</i> insomnia, tidak membutuhkan eskalasi dosis, dan efikasi yang sama antara laki – laki dan perempuan.<sup>(17)</sup></p> <p>Resiko efek samping terkait penggunaan berkepanjangan benzodiazepine berakibat toleransi, ketergantungan, insomnia rebound, inkoordinasi motorik, gangguan kognitif, sehingga banyak dihindari pada lanjut usia. Penggunaan jangka panjang benzodiazepine masa paruh panjang berhubungan peningkatan resiko demensia.<sup>(18)</sup></p>
<b>Antidepresan</b>	<p>Trazodon dengan dosis 25-100 mg, memiliki kesamaan efikasi dan efisiensi dengan zolpidem dalam hal latensi waktu tidur dan efisiensi. Doxepin diperbolehkan untuk insomnia dengan dosis 3-6 mg, bekerja selektif pada reseptor antihistamin. Dosis 1 mg dan 3 mg memperbaiki onset tidur, durasi tidur dan kualitas tidur. Mirtazapin merupakan antagonis 5HT-2 kuat. Pada kelompok studi usia 18-75 th dengan rerata 40 tahun secara signifikan perbaikan pada latensi tidur, efisiensi dan waktu bangun setelah 2 minggu.<sup>(10)</sup></p> <p>Resiko efek samping trazodone yaitu aritmia, hipotensi ortostatik, dan priapismus.</p>
<b>Antagonis Reseptor Melatonin (Ramelteon)</b>	<p>Direkomendasikan pada lanjut usia karena secara signifikan mereduksi latensi tidur selama 5 minggu tanpa adanya rebound insomnia. Tidak berkaitan dengan gangguan memori dan instabilitas gait nocturnal.</p>
<b>Suplemen Herbal</b>	<p>Valerian memiliki mekanisme melalui interaksi dengan neurotransmitter asam gamma aminobutirik tetapi data terkait valerian masih terbatas. Melatonin dosis 2 mg dapat berguna untuk terapi insomnia jangka pendek lanjut usia (produksi melatonin yang berkurang)</p>
<b>Antagonis Reseptor Orexin</b>	<p>Dosis 20 mg memberikan target untuk mencetuskan neuropeptide yang meregulasi siklus tidur – bangun, mengurangi sleep latensi dan meningkatkan total jam tidur.<sup>(19)</sup></p>

Sebuah studi di Jepang mendapatkan urutan tingkat kegagalan terapi terendah pasien dengan berbagai tipe hipnotik sebagai berikut, eszopiclone (1.36%) sebagai yang terendah, kemudian diikuti zolpidem (2.32%), zopiclone (3.85%), brotizolam (4.14%), triazolam (12%), dan estazolam (13.1%), tetapi belum memper-hitungkan faktor perancu seperti penyakit komorbid dan total waktu tidur.<sup>(20)</sup> Suplemen makanan (yg mengandung melatonin, magnesium, zinc), temazepam, doxepin, dan eszopiclone dapat memperbaiki total waktu tidur dan kualitas tidur. Diazepam dan promethazine lebih baik terhadap durasi tidur sedangkan melatonin lebih baik terhadap kualitas tidur. <sup>(21)</sup> Walaupun demikian studi lain menyebutkan bahwa eszopiclone masih bisa

menyebabkan kejadian tidak diharapkan (adverse events), sedangkan benzodiazepines, suvorexant, dan trazodone bisa efektif untuk perawatan fase akut insomnia tetapi memiliki tolerabilitas yang rendah.<sup>(22)</sup> Mengingat resiko efek samping yang bisa terjadi lebih berat pada usia lanjut, diperlukan kebijakan khusus dalam penentuan waktu yang tepat beserta pemilihan obat yang tepat.

## SIMPULAN

Bertambahnya populasi usia lanjut saat ini juga diringi peningkatan prevalensi penyakit kronis di masa mendatang, dan juga kondisi medis yang bisa memperberat penyakit yaitu gangguan tidur. Penegakan klinis, dan manajemen non farmakologis

dini diperlukan agar selanjutnya bisa menentukan waktu yang tepat untuk memberikan terapi farmakologi, beserta pemilihan obat yang tepat sehingga bisa memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien lanjut usia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Li J, Vitiello M V, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018 Mar;13(1):1-11.
- Albrecht U, Ripperger JA. Circadian Clocks and Sleep: Impact of Rhythmic Metabolism and Waste Clearance on the Brain. *Trends Neurosci*. 2018 Oct;41(10):677-88.
- Zhang MM, Ma Y, Du LT, Wang K, Li Z, Zhu W, et al. Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022;134(June 2021):104532.
- Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *J Gen Fam Med*. 2017 Apr;18(2):61-71.
- Yaffe CE et al. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):1017-1028.
- Ferini-Strambi L, Rinaldi F, Giora E, Marelli S, Galbiati A. REM sleep Behaviour Disorder. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;22:S69-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.002>
- Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res*. 2010 Feb;131:302-10.
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: APA; 2013.
- Brewster et al. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*. 2018; 13(1) ; 13 - 19.
- Irwin MR, Carrillo C, Sadeghi N, Bjurstrom MF, Breen EC, Olmstead R. Prevention of Incident and Recurrent Major Depression in Older Adults with Insomnia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):33-41.
- Dong Y, et al. 2019. Insomnia symptoms predict both future hypertension and depression. *Prev. Med*. 123, 41-47.
- Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Kilkus J, Schoeller DA. Effect of Sleep Extension on Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(4):365-70.
- Kamel NS et al. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med*. 2006; 119: 463-9.
- Patel et al. Insomnia in the Elderly : A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(6):1017-1024.
- Shokrollah M, Krishnan S. A review of sleep disorder diagnosis by electromyogram signal analysis. *Crit Rev Biomed Eng*. 2015;43(1):1-20Gehrman P, Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Insomnia Diagnosis Treat*. 2016;224-34.
- Qaseem A, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults : a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125-133.
- Roehrs et al. Gender differences in the efficacy and the safety of chronic nightly zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:319-25.
- Shash D et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2016;12:604-13.
- Owen RT. Suvorexant : efficacy and safety profile of a dual orexin receptor antagonist in treating insomnia. *Drugs Today*. 2016;52(1):29-40.
- Oda S et al. Fall rate research of Z-drug and benzodiazepine. *J New Rem & Clin*. 2015;64:1468-73.
- Samara MT, Huhn M, Chiocchia V, Schneider-Thoma J, Wiegand M, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of all available treatments for insomnia in the elderly: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(1):6-17.
- De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10347):170-84.



## Laporan Kasus

## Managemen *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) pada Pasien Gagal Ginjal Akut dan Syok Sepsis di ICU

### *Management Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) In Acute Renal Failure and Septic Shock In ICU*

Andri Rusly<sup>1</sup>, Arie Zainul Fatoni<sup>1</sup>, Ruddi Hartono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUD dr Saiful Anwar-FKUB Malang

Diterima 6 Januari 2023; direvisi 4 Januari 2023; publikasi 25 Februari 2023

## INFORMASI ARTIKEL

## Penulis Koresponding:

Arie Zainul Fatoni, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang - Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jl. Jaks Agung Suprpto No.2, Klojen, Kec. Klojen, Kota Malang, Jawa Timur 65112  
Email: ariezainulfatoni@ub.ac.id

## ABSTRAK

Angka Kejadian sepsis sekitar 6% pasien yang ada di rumah sakit. Sepsis yang tidak tertangani dengan baik akan berkembang menjadi syok septik yang akan meningkatkan mortalitas sebesar 50 - 70 %. Gagal Ginjal Akut (GGA) terjadi pada 58-87% pasien dengan syok sepsis. Pada 70% kasus GGA yang disebabkan oleh sepsis dapat memburuk dan memerlukan renal replacement therapy (RRT). *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) merupakan salah satu modalitas RRT yang baik untuk pasien syok septik.

Seorang Laki-laki berusia 51 tahun, rujukan dari ICU Rumah sakit lain dengan diagnosa respiratory failure, syok sepsis, pneumonia *Hospital Associated Pneumonia* (HAP), diabetic foot dengan osteomyelitis pedis dextra, GGA Stage 3 dan Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2. Dari klinis pasien sesak, penurunan kesadaran, disertai syok yang membutuhkan vasopressor dan dari laboratorium didapatkan ureum 277 mg/dl serta foto thorax didapatkan kesan pneumonia. Tatalaksana pada pasien ini dilakukan pemberian antibiotik, amputasi kaki kanan dan CRRT sebagai modalitas terapi GGA. CRRT dilakukan dengan mode *Continuous Venovenous Hemodialysis* (CVVHDF) selama 3 hari. Pada hari ke lima klinis pasien membaik sehingga dapat pindah keluar dari ICU.

Pada kondisi syok sepsis dengan GGA, CRRT dapat menjaga stabilitas hemodinamik pasien, mengeluarkan toksin dari ginjal, menyaring sitokin dan endotoksin, mengoreksi asam-basa dan elektrolit, mengontrol volume cairan dengan tepat, memodulasi respon imun sehingga mempercepat renal recovery dan memperbaiki kondisi klinis pasien.

**Kata Kunci:** CRRT, Gagal Ginjal Akut, Syok Sepsis

## ABSTRACT

The incidence of sepsis is around 6% of patients in the hospital. Sepsis that is not manage properly will develop into septic shock which will increase mortality by 50-70%. Acute Renal Failure (ARF) occurs in 58-87% of patients with septic shock. In 70% of cases of ARF caused by sepsis can worsen and require renal replacement therapy (RRT). *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) is a good RRT modality for septic shock patients.

A 51 year old male, referred from the ICU another hospital with a diagnosis of respiratory failure, septic shock, *Hospital Associated Pneumonia* (HAP), diabetic foot with osteomyelitis pedis dextra, ARF Stage 3 and Type 2 *Diabetic Mellitus* (DM). From the clinical sign, patient was shortness of breath, decreased consciousness, accompanied by shock requiring a vasopressor and from the laboratory obtained urea 277 mg/dl and chest X-ray obtained the impression of pneumonia. The management of this patient was administration of antibiotics, amputation of the right leg and CRRT as a

therapeutic modality for ARF. CRRT was performed in Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHDF) mode for 3 days. On the fifth day the patient condition improved so he could be discharge from the ICU.

At septic shock with ARF, CRRT can maintain hemodynamic stability of patients, remove toxins from the kidneys, remove cytokines and endotoxins, correct acid-base and electrolytes, control fluid volume appropriately, modulate the immune response thereby accelerating renal recovery and improving clinical conditions patient.

Keywords: Acute Renal Failure, CRRT, Septic Shock

## PENDAHULUAN

Sepsis adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis dan septik shock merupakan masalah besar bagi kesehatan dan setiap tahunnya dapat menyerang ribuan orang di dunia. Identifikasi dan penanganan yang tepat pada jam pertama setelah sepsis memberikan hasil yang lebih baik. Sepsis merupakan kondisi klinis yang disebabkan oleh respon sistemik tubuh terhadap infeksi. Menurut Surviving Sepsis Campaign (SSC) tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh respon disregulasi dari host terhadap infeksi. Sedangkan syok septik merupakan bagian dari sepsis dengan kelainan sirkulasi, seluler dan metabolik yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Syok septik didefinisikan sebagai hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mm Hg atau lebih tinggi dan tingkat laktat serum lebih besar dari 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi volume yang memadai. Secara global insiden sepsis mengalami peningkatan dengan angka kematian yang terus bertambah. Sekitar 27 hingga 30 juta orang mengalami sepsis tiap tahunnya, dan 7 hingga 9 juta orang meninggal. Ini artinya setiap 3,5 detik satu orang meninggal dikarenakan sepsis. Di US, insiden sepsis terjadi pada 5,9 % pasien yang ada di rumah sakit, dengan mortalitas di dalam rumah sakit sekitar 15,6 – 30 %. Sepsis yang tidak tertangani dengan baik akan berkembang menjadi multiple organ dysfunction syndrome (MODS) dan syok septik. Hal ini akan meningkatkan mortalitas pada pasien

syok sepsis menjadi 50 – 70 %.<sup>(1-3)</sup>

Sepsis dan syok sepsis merupakan proses inflamasi yang diawali oleh proses infeksi. Penyebab infeksi terbanyak berasal dari bakteri, tetapi dapat juga disebabkan oleh jamur, virus, dan parasit. Infeksi primer pada sepsis biasanya berasal dari organ paru paru, abdomen, kateter arteri atau vena, traktus urinarius, organ tulang, kulit dan jaringan ikat.<sup>(4-6)</sup> Sepsis sebagai respon sistemik terhadap infeksi dapat mempengaruhi hampir semua sistem organ – organ vital seperti otak, jantung, liver dan ginjal. Gagal ginjal akut (GGA) akibat sepsis ditandai dengan penurunan kemampuan filtrasi dan eliminasi hasil metabolisme nitrogen yang terjadi secara progresif, biasanya terjadi selama beberapa jam sampai beberapa hari setelah onset sepsis. GGA adalah komplikasi organ yang paling sering pada sepsis. GGA terjadi pada sekitar 22–45% pasien sepsis, dengan tingkat mortalitas sekitar 41%. Pada 70% kasus GGA yang disebabkan oleh sepsis dapat memburuk dan memerlukan renal replacement therapy (RRT). Pasien sepsis dengan komplikasi GGA yang membutuhkan RRT mempunyai prognosis yang buruk dan tingkat mortalitas yang meningkat menjadi 60-80%. Pilihan modalitas RRT yang paling baik untuk pasien syok sepsis dengan hemodinamik tidak stabil adalah dengan *Continuous renal replacement therapy (CRRT)*.<sup>(6-8)</sup>

*CRRT* adalah metode pemurnian darah extracorporeal secara kontinyu (pelan-pelan dan smooth) yang didesain untuk menggantikan fungsi ginjal dan biasanya dikerjakan selama 24 jam sampai beberapa hari. *CRRT* merupakan salah satu modalitas RRT yang biasa dikerjakan di intensive care unit (ICU) pada pasien kritis, GGA, MODS

(Multi Organ Dysfunction Syndrome) dan syok sepsis. Hal ini disebabkan karena CRRT dapat menjaga stabilitas kondisi internal pasien dengan mengeluarkan toksin dari ginjal, menyaring sitokin dan endotoksin, mengoreksi asam-basa dan elektrolit, mengontrol volume cairan dengan tepat, memodulasi respon imun serta menjaga hemodinamik yang lebih baik. CRRT juga dapat memberikan renal recovery pada pasien lebih cepat dan ketergantungan dialysis yang lebih rendah dibandingkan modalitas RRT yang lain seperti Intermittent hemodialysis (IHD) dan Sustained Low Efficiency dialysis (SLED).<sup>(8-11)</sup> Oleh sebab itu pada laporan kasus ini, kami ingin memaparkan kasus tentang penggunaan CRRT pada pasien syok sepsis dengan gagal ginjal akut.

### LAPORAN KASUS

Seorang Laki-laki berusia 51 tahun, rujukan dari ICU RS lain dengan diagnosa respiratory failure, Syok sepsis, pneumonia HAP, Diabetic foot dengan osteomyelitis pedis dextra, AKI Stage 3 dan DM Tipe 2. Pasien mengeluhkan sesak yang dirasakan sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien selama perawatan di ICU RS sebelumnya sudah pernah dilakukan debridement luka pada kaki sebelah kanan tetapi kondisi pasien cenderung mengalami perburukan. Pasien semakin sesak dan didapatkan penurunan kesadaran. Pasien juga mulai didapatkan adanya bengkak pada kedua kaki atau tungkai bawah disertai produksi urine yang menurun. Tekanan darah pasien semakin turun sehingga memerlukan penggunaan vasopressor NE 0,15 mcg/kgbb/menit. Akhirnya diputuskan pasien dirujuk ke RS Saiful Anwar Malang.

Saat di ICU RS Saiful Anwar, pasien gelisah, tampak sesak dengan laju nafas sekitar 40x/menit dan saturasi 89% dengan Non-rebreather Mask (NRBM) 15lpm. Dengan kondisi pasien yang mengalami dis-

stress nafas akhirnya dilakukan intubasi dan pemakaian ventilator. Diberikan bantuan ventilator dengan mode PCMV Pns 16 dengan volume tidal sekitar 410-440, RR 28, IE Ratio 1:2, PEEP 7 Fraksi 100% saturasi yang keluar membaik yakni sekitar 98-99% (Tabel 2). Dari pemeriksaan tekanan darah didapatkan tensi 92/61 mmHg dengan syringe NorEpineprine (NE) 0,15mcg/kgbb dan vasopressin 0,03IU/menit, nadi teraba cepat dengan rate 132x/menit *irregular* dengan aritmia Atrial fibrilasi dengan Rapid Ventrikular Rate yang diikuti oleh *Premature Ventricular Rate* maligna 8-10x/menit, sehingga diberikan Amiodaron. Selain itu dijalankan one hours bundle sepsis pada pasien ini yang meliputi pemeriksaan laktat, dilakukan kultur, pemberian antibiotik spektrum luas dengan meropenem dan moxifloxacin serta dilakukan pemberian cairan yang adekuat.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis 36.130 sel/mm<sup>3</sup>, Procalcitonin 22,96 ng/mL, C-Reactive Protein (CRP) 29,83mg/L. Selain itu ditemukan masalah metabolik yang lain seperti hiperkalemia 5,65 mg/dL, hipoalbumin 1,25 g/dL, anemia 9,1 g/dL, Asidosis metabolik (PH 7,21, HCO<sub>3</sub> 8.4) dan GGA stadium III dengan Ureum 277 mg/dL dan Creatinin mencapai 3,85 mg/dL (Tabel 2). Marker infeksi juga diperkuat dengan hasil foto thorak (7 agustus 2022) yang terlihat adanya infiltrate di lobus superior dan medius pulmo kiri serta lobus superior pulmo kanan yang mengindikasikan adanya pneumonia (gambar 1). Selain sumber infeksi dari paru juga didapatkan adanya sumber infeksi dari kaki yang berupa ulkus diabetikum dengan gambaran mengarah ke osteomyelitis (gambar 2). Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan SOFA Score 12 dan penggunaan vasopressor yang menandakan pasien dalam kondisi syok sepsis.



**Gambar 1.** Thorax Photo 7/8/2022 (tampak infiltrat pada lapang tengah paru kanan dan kiri sesuai gambaran pneumonia dan terdapat efusi pleura minimal)



**Gambar 2.** Pedis Dextra 7/8/2022 (Amputatum distal metatarsal 2,3,4 pedis dextra, irregularitas korteks phalanx dan metatarsar mengesankan osteomyelitis, soft tissue swelling disertai defek pada regio pedis dextra)

Pada hari ke dua pasien dilakukan *CRRT* karena pasien dalam kondisi uremik ensefalopati (Ureum 277), anuria, GGA stadium 3 dan syok sepsis. Mode *CRRT* yang digunakan *Continuous Venovenous Hemodiafiltration* (CVVHDF) dengan dosis 25-30cc/kgbb/jam, cairan dialisat 1000cc/jam, cairan post dilusi sekitar 500-1000cc/jam dengan blood flow 100-180cc/menit dan Fluid loss rate 50-150cc/jam, dengan saat pelaksanaan digunakan juga heparin 200-400IU/jam. Penggunaan *CRRT* selama 3 hari

memberikan perbaikan baik secara klinis, support ventilator maupun dari pemeriksaan laboratorium. Selama pelaksanaan *CRRT* tidak didapatkan perubahan atau perburukan hemodinamik secara bermakna. Dalam 3 hari didapatkan perbaikan serum creatinine yang dari semula dari 3,85 menjadi 2 disertai penurunan ureum dari pre *CRRT* 277 mg/dL menjadi 166 mg/dL. Serum elektrolit terutama kalium juga mengalami perbaikan dimana sebelum *CRRT* kalium pasien 5.65 mg/dL dan turun sampai 3.91 mg/dL pasca *CRRT*. Dari hasil Analisa gas darah didapatkan perbaikan secara signifikan dari awal acidosis metabolic dengan PH 7.21 dan HCO<sub>3</sub> 8.4 menjadi PH 7.33 dan HCO<sub>3</sub> menjadi 21.7, dimana hasil pemeriksaan laboratorium dapat dilihat di tabel 2. Secara klinis juga terjadi perbaikan yakni penggunaan vasopressor yang berkurang yakni NE turun menjadi 0,1 mcg/kgbb/menit dan 18 jam kemudian vasopressin dapat diturunkan sampai berhenti. Support ventilator untuk pasien ini juga berkurang setelah dikerjakan *CRRT*, dari yang awal diperlukan mode Pressure-Control Mode Ventilator (PCMV) dengan Pressure Inspirasi 16 Respiratory Rate 28, Inspirasi Expirasi Ratio 1:2, PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) 7 Fraksi 80% menjadi mode spontan dengan fraksi hanya 35% namun saturasi masih terjaga diantara 98-99% (Tabel 1). Pasca *CRRT* dilakukan Tindakan amputasi Above knee pada tungkai kanan pasien. Tujuan dari tindakan itu adalah untuk mengeliminasi sumber infeksi pada pasien disamping antibiotic berupa meropenem dan moxifloxacin yang sudah diberikan sejak hari pertama perawatan ICU.

**Tabel 1.** Perkembangan Kondisi Klinis Pasien Di ICU

Klinis	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7
<b>Mode Ventilator</b>	PCMV Pins 16 peep FIO2 80%	PCMV Pins 14 peep 7 FIO2 60%	PCMV Pins 12 peep 7 FIO2 40%	PSIMV Pins 10 peep 7 FIO2 35%	Spontan PS PSupp 5 FIO2 35%	NRBM 10lpm
<b>Saturasi</b>	98%	99%	99%	99-100%	99%	99%
<b>Tekanan Darah</b>	108/76 MAP: 80-84	102/68 MAP: 75-80	118/72 MAP: 82-86	110/69 MAP: 78-82	108/66 MAP: 74-80	126/76 MAP: 82-88
<b>Nadi</b>	128x/menit	92x/menit	80x/menit	76x/menit	88x/menit	80x/menit
<b>Vasopressor NE (mc/kg/mnt)</b>	NE 0,15	NE 0,15	NE 0,10	NE 0,05	NE 0,05	-
<b>Vasopressin (IU/menit)</b>	Vasopressin 0,03	Vasopressin 0,03	Vasopressin 0,03	Vasopressin 0,03	-	-
<b>GCS</b>	2X4	3X4	3X4	3X5	4X6	456
<b>Produksi Urine (kgbb/jam)</b>	0,1cc	0,15cc	0,2cc	0,25cc	1cc	0,8cc

**Tabel 2:** Hasil Laboratorium Selama Dirawat Di ICU

Laboratorium	H1	H2	H3	H4	H5
<b>Leukosit</b>	36.310	28.560	24.940	24.300	22.860
<b>Trombosit (X103)</b>	233	171	169	176	172
<b>Ureum</b>	277,0	239,3	184,9	149,9	131,4
<b>Creatinin</b>	3,85	3,01	2,43	2,03	1,91
<b>Sodium</b>	146	137	131	138	139
<b>Potassium</b>	5,65	4,56	3,97	3,91	3,59
<b>Clorida</b>	119	118	116	109	110
<b>Procalcitonin</b>	22.96				5
<b>PH</b>	7,20	7,27	7,28	7,30	7,37
<b>PCO2</b>	20,6	39,9	37,7	36,3	35
<b>HCO3</b>	8,4	18,2	17,5	18,4	21,7
<b>PF Ratio</b>	101,2	116,87	170	172,71	248
<b>Laktat</b>	2,1				1,5

Pada hari ke tujuh perawatan ICU (13/8/2022) pasien dilakukan extubasi. Pasien bernafas spontan dengan NRBM 10lpm saturasi yang keluar sekitar 99-100% dengan RR 20x/menit, tidak ditemukan adanya tanda-tanda distress nafas. Tekanan darah pasienpun membaik yakni Mean Arterial Pressure (MAP) sekitar 82-88 mmHg tanpa menggunakan syringe vasopressor. GCS pasien membaik menjadi 456. Pasien tampak tenang, tidak mengeluh sesak. Dua hari setelah dilakukan extubasi pasien dapat keluar dari ICU.

## PEMBAHASAN

Menurut Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh respon disregulasi dari host terhadap infeksi. Sedangkan Syok sepsis adalah bagian dari sepsis yang terjadi disfungsi sirkulasi dan seluler atau metabolisme yang berkaitan dengan meningkatnya tingkat mortalitas.<sup>(1-3)</sup> Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gejala klinis sepsis ditandai adanya hipotensi yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP>65mmHg dan memiliki ka-

dar serum laktat > 2 mmol / L (18mg / dL) meskipun sudah dengan resusitasi volume yang adekuat. Untuk pasien ini didapatkan kondisi syok sepsis dengan penggunaan NE dan vasopressin dengan sumber infeksi berasal dari pneumonia HAP maupun dari diabetic foot yang disertai tanda-tanda osteomyelitis. Pada kondisi sepsis didapatkan pelepasan sitokin proinflamasi secara sistemik, peningkatan hormon stress, dan disfungsi otonomik.<sup>(12)</sup> Diagnosa sepsis ditegakkan dengan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score, dimana nilai SOFA 2 poin atau lebih dapat disebut sebagai sepsis yang mengindikasikan adanya disfungsi organ. Pasien dengan skor SOFA 2 atau lebih memiliki risiko kematian keseluruhan sekitar 10% pada populasi rumah sakit umum yang diduga terinfeksi.<sup>(13)</sup> Dalam kasus ini didapatkan SOFA Score 12 yang didapat dari creatinine (3,85 mg/dl), penurunan GCS (3/4), PF Ratio (101) dan penggunaan vasopressor (NE 0,15mcg/kgbb/menit dan Vasopressin 0,03IU/menit).

Pada pasien sepsis atau syok sepsis ditemukan adanya disfungsi organ multiple yang terjadi akibat reaksi inflamasi, stress oksidatif, apoptosis sehingga terjadi disfungsi mikrosirkulasi yang pada kasus ini disfungsi organ berupa GGA. GGA adalah komplikasi organ yang paling sering pada sepsis. GGA terjadi pada sekitar 22 - 45 % pasien sepsis, dengan tingkat mortalitas sekitar 41%. Diagnosis GGA pada pasien ini ditegakkan dengan berdasarkan kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease* (RIFLE) dan *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). Berdasarkan kriteria KDIGO pasien ini didiagnosis sebagai GGA stadium 3 (Injury) berdasarkan penurunan nilai klirens kreatinin dan peningkatan nilai kreatinin lebih dari 3 dari nilai basalnya (Ureum 3,85 mg/dL). Pada 70% kasus GGA yang disebabkan oleh sepsis dapat memburuk dan memerlukan renal replacement therapy (RRT). Salah sa-

tu modalitas RRT yang cocok pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil seperti pada pasien syok sepsis adalah dengan *CRRT*.<sup>(14)</sup>

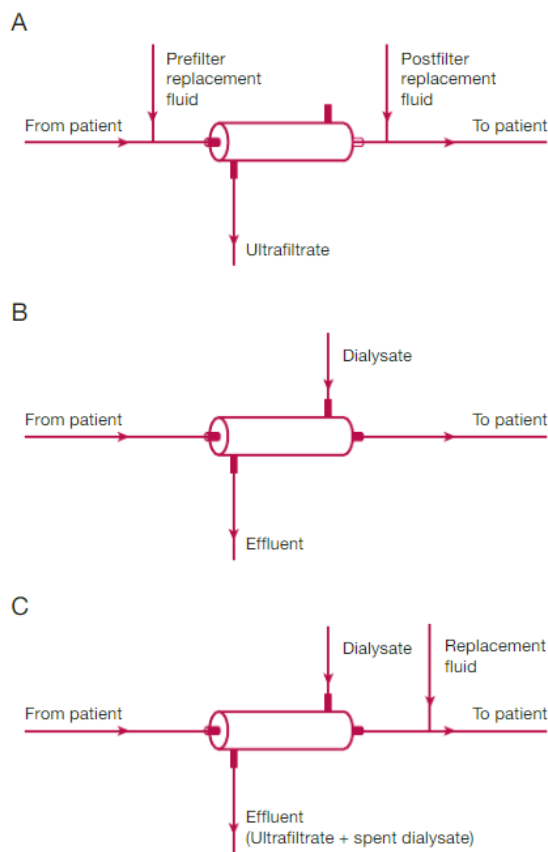
Pada kasus ini didapatkan kadar ureum pasien yang cenderung meningkat mencapai 277 mg/dL dengan adanya tanda-tanda gejala uremik yakni penurunan kesadaran dan sesak. Disamping itu hasil Analisa gas darah pada pasien ini menandakan adanya asidosis metabolik yang berat dimana PH pasien ini 7,20 dengan kadar bicarbonate hanya 8,4. Karena pasien dalam kondisi syok sepsis dengan hemodinamik yang tidak stabil (penggunaan NE dan Vasopressin) maka diputuskan untuk memulai *CRRT* pada pasien ini. Indikasi untuk inisiasi *CRRT* pada umumnya sesuai dengan keseluruhan indikasi untuk RRT, termasuk kelebihan volume, asidosis metabolik yang parah, hiperkalemia refrakter serta gejala uremik yang disertai dengan hemodinamik tidak stabil seperti pada pasien syok sepsis. Asidosis metabolik progresif merupakan konsekuensi yang tak terhindarkan dari gagal ginjal, berkembang karena ekskresi asam ginjal yang terganggu. Pada pasien yang asidosis beratnya sulit ditangani dengan manajemen medis, seperti pasien kelebihan beban volume yang tidak dapat mentolerir pemberian alkali, RRT intermiten atau kontinyu efektif. Ambang batas yang umumnya disarankan untuk inisiasi RRT meliputi PH <7,1 hingga 7,2 atau kadar bikarbonat serum <12 hingga 15 mmol/L.<sup>(15)</sup> Inisiasi RRT lebih awal mungkin diperlukan pada pasien dengan cedera paru akut yang menerima ventilasi pelindung paru, karena asidemia berat dapat terjadi akibat kombinasi asidosis metabolik dan respiratorik. Meskipun RRT meningkatkan klirens laktat, ada sedikit bukti bahwa inisiasi RRT untuk meningkatkan klirens laktat mengubah hasil klinis pada pasien dengan asidosis laktat yang tidak terkait dengan toksisitas obat (misalnya metformin).<sup>(15,16)</sup>

CRRT adalah terapi dialisis ekstrakorporeal dimana pasien diterapi selama 24 jam atau lebih. CRRT kini telah banyak digunakan untuk pasien Sepsis maupun syok sepsis yang mengalami MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome). Telah diakui bahwa mediator inflamasi mempunyai efek yang penting dalam berkembangnya SIRS dan MODS. Sebagai salah satu mediator yang paling awal dirilis, TNF-alfa dapat mengaktifkan sejumlah besar mediator inflamasi yang dilepaskan oleh objek seperti sel monosit-makrofag dan membentuk reaksi berantai "waterfall-like" yang lebih besar. TNF-alfa, IL-6, dan kaskade yang dimediasi memainkan peran kunci dalam pathogenesis SIRS dan MODS. Molekul-molekul pro inflamasi inilah yang nantinya diharapkan akan bisa dieliminasi dalam proses CRRT.<sup>(15,17,18)</sup>

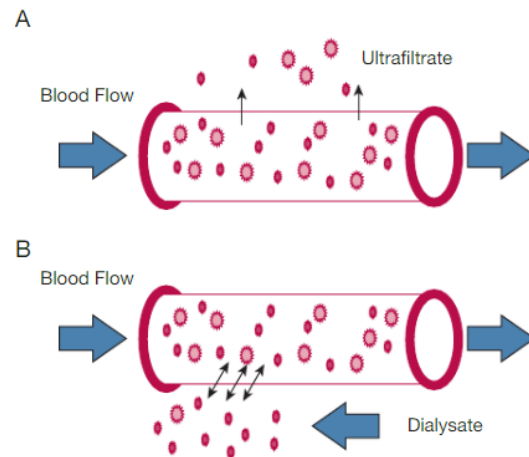
Pada CRRT terdapat beberapa modalitas yang tersedia antara lain: *Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVH)*, *Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF)*, *Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)*, dan *Continuous Venovenous Hemodiafiltration (CVVHDF)*.<sup>(14-16)</sup> Pada CVVH didapatkan tingkat ultrafiltrasi yang tinggi melintasi membran hemofilter semipermeabel dibuat oleh gradien hidrostatis, dan transpor zat terlarut terjadi melalui konveksi (Gambar 3).<sup>(16)</sup> Zat terlarut dimasukkan dalam aliran besar air melintasi membran, sebuah proses yang sering disebut sebagai menarik pelarut "solvent drag." Tingkat ultrafiltrasi yang tinggi diperlukan untuk mencapai pembersihan zat terlarut yang cukup, dan volume ultrafiltrasi melebihi apa yang diperlukan untuk mencapai ppenarikan cairan yang diinginkan diganti dengan larutan IV kristaloid. Larutan pengganti ini mungkin diinfuskan ke dalam sirkuit ekstrakorporeal baik sebelum atau setelah hemofilter. Dalam CVVHD, dialisat dialirkan melintasi permukaan eksternal membran dialisis, dan zat terlarut keluar dari darah ke dialisat melalui difusi menuruni gradien konsentra-

sinya (Gambar 4).<sup>(16)</sup> Tingkat ultrafiltrasi relatif rendah dibandingkan dengan CVVH memungkinkan keseimbangan cairan negatif tanpa perlu cairan pengganti. Mode CVVHDF adalah mode hibrida, menggabungkan aliran dialisat CVVHD dengan tingkat ultrafiltrasi tinggi dan penggunaan cairan pengganti CVVH.<sup>(16)</sup> Untuk kasus ini digunakan Mode CRRT berupa CVVHDF dengan harapan selain memanfaatkan fungsi filtrasi untuk menarik cairan berlebih dari tubuh pasien juga fungsi dialisa untuk menarik toxin, zat pro inflamatori seperti sitokin dengan dosis 20-25cc/kgbb/jam, menggunakan cairan dialisat 1000cc/jam, cairan post dilusi sekitar 500-1000cc dengan blood flow 100-180cc/menit. Penggunaan CRRT selama 3 hari memberikan perbaikan baik secara klinis, support ventilator maupun dari pemeriksaan laboratorium. Pada tahun 2000, Ronco et al. menyebutkan bahwa volume efluen yang lebih tinggi, sebanyak 25 atau 35 ml/kg/jam, dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik di antara pasien dengan gagal ginjal akut. Hal ini didukung oleh penelitian selanjutnya yang menunjukkan bahwa dosis CRRT yang serupa atau bahkan lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik pada pasien tersebut. Namun, data registri dari 23 negara menunjukkan bahwa laju aliran efluen rata-rata adalah 20,4 ml/kg/jam. Data dari 34 unit perawatan intensif di Australia dan Selandia Baru menunjukkan hasil yang serupa, dengan klirens urea tipikal 24,3 ml/kg/jam. Namun, dalam studi terbaru Cole dkk membandingkan hemofiltrasi volume tinggi versus volume standar dalam kelompok 11 pasien sepsis, dan menemukan bahwa kedua teknik menurunkan konsentrasi mediator plasma yang hampir sama.<sup>(16,19)</sup> Penurunan mediator plasma terutama berkaitan dengan absorpsi membran, yang mempunyai batasan tertentu namun volume tinggi mempunyai harga operational yang lebih mahal.<sup>(19)</sup>





**Gambar 3.** Skema modalitas terapi penggantian ginjal berkelanjutan. A. Hemofiltrasi terus menerus. Aliran darah melalui hemofilter ditunjukkan dari kiri ke kanan. Ultrafiltrat dihasilkan melintasi membran hemofilter, dan kelebihan ultrafiltrasi di atas volume yang diinginkan untuk keseimbangan cairan negatif diganti dengan larutan pengganti prefilter Aliran darah melalui hemodialyzer ditunjukkan dari kiri ke kanan. B. Dialysate dialirkan melalui hemodialyzer di sisi berlawanan dari membran dari counter current darah ke arah aliran darah. Efluen terdiri dari sampah dialisat ditambah volume ultra-filtrat yang diinginkan untuk mencapai keseimbangan cairan negatif. C Hemodiafiltrasi kontinyu. Darah melalui hemodiafilter ditunjukkan dari kiri ke kanan. Seperti pada hemodialisis kontinyu, dialisat dialirkan melalui hemodialyzer di sisi berlawanan dari membran dari arus balik darah ke arah aliran darah. Efluen terdiri dari dialisat bekas ditambah ultrafiltrasi. Seperti pada hemofiltrasi kontinyu, kelebihan ultrafiltrasi di atas volume yang diinginkan untuk keseimbangan cairan negatif diganti dengan larutan pengganti. Pada gambar, larutan pengganti ditunjukkan sedang diinfuskan setelah filter; solusi pengganti juga dapat diinfuskan prefilter.<sup>(16)</sup>



**Gambar 4.** Konveksi dan difusi. A, Konveksi: transfer zat terlarut melintasi membran terjadi melalui entrainment zat terlarut dalam aliran sebagian besar air selama ultrafiltrasi. Zat terlarut dengan berat molekul lebih tinggi (simbol lebih besar) dan zat terlarut dengan berat molekul lebih rendah (<500-1.500 Dalton) (simbol lebih kecil) diangkut melintasi membran dengan efisiensi yang sama hingga jari-jari molekul zat terlarut melebihi ukuran pori membran. B, Difusi: transfer zat terlarut melintasi membran terjadi dengan gerakan menurun gradien konsentrasi dari darah ke dialisat. Zat terlarut dengan berat molekul lebih rendah (<500-1.500 Dalton) (simbol lebih kecil) lebih mudah melintasi membran daripada zat terlarut dengan berat molekul lebih tinggi (simbol lebih besar).<sup>(16)</sup>

Pada prinsipnya *CRRT* merupakan salah satu modalitas RRT yang biasa dikerjakan di intensive care unit (ICU) pada pasien kritis, GGA, MODS dan syok sepsis. Hal ini disebabkan karena *CRRT* dapat menjaga stabilitas kondisi internal pasien dengan mengeluarkan toksin dari ginjal, menyaring sitokin dan endotoksin, mengoreksi asam-basa dan elektrolit, mengontrol volume cairan dengan tepat, memodulasi respon imun serta menjaga hemodinamik yang lebih baik. *CRRT* dapat melakukan pengurangan volume secara terus menerus dengan efek minimal pada hemodinamik dibandingkan dengan intermittent RRT dan mencapai kontrol volume dengan lebih mudah. Rebound zat terlarut tidak terjadi selama *CRRT*. Dengan demikian, puncak kadar zat terlarut terlihat di *IRRT* tapi tidak di *CRRT*. Sebuah

penelitian melaporkan bahwa kejadian edema cerebri lebih banyak pada penggunaan IRRT daripada CRRT, sehingga CRRT lebih cocok pada pasien yang rentan terhadap peningkatan tekanan intrakranial. Selain kontrol volume yang baik, CRRT juga memberikan kontrol konsentrasi kalium plasma yang efektif, meskipun lebih lambat. Abnormalitas elektrolit lainnya, seperti hiponatremia atau hipernatremia berat dan hiperfosfatemia berat, dapat menyertai AKI dan harus menjadi faktor keputusan untuk memulai RRT.<sup>(16)</sup> Pada pasien dengan hiponatremia berat dalam pengaturan AKI, CRRT dapat memungkinkan koreksi konsentrasi natrium yang lebih lambat dan lebih terkontrol yang diperlukan untuk mencegah gejala sisa neurologis dari demielinasi osmotik, dibandingkan dengan IHD. CRRT juga dapat memberikan renal recovery pada pasien lebih cepat dan ketergantungan dialysis yang lebih rendah dibandingkan modalitas IRRT.<sup>(20-22)</sup> Lebih spesifik lagi, CRRT mode CVVHDF mempunyai efek menguntungkan sebagai pengobatan tambahan untuk syok septik refraktori (Syok sepsis berulang) dimana prosedur ini dapat menurunkan/membersihkan mediator humoral yang berpotensi terlibat dalam respon inflamasi. Hasil meta analisis menunjukkan bahwa CVVHDF mampu menghilangkan mediator inflamasi (TNF-alfa, IL-6) dalam plasma secara efektif, menurunkan jumlah leukosit, mempersingkat masa rawat di rumah sakit, dan menstabilkan hemodinamik yang lebih baik. Seperti kita ketahui, TNF-alfa dan IL-6 mempengaruhi berbagai macam sel untuk menginduksi banyak reaksi inflamasi seperti demam, produksi sitokin, regulasi gen endotel, kemotaksis, leukositosis dan aktivasi fibroblast.

Mereka bertanggung jawab atas efek peradangan sistemik, seperti kehilangan nafsu makan dan peningkatan denyut jantung. Meta analisis juga melaporkan bahwa mediator inflamasi (TNF-alfa, IL-6) dan

jumlah leukosit berkurang secara signifikan.<sup>(23,24)</sup> Hal ini sesuai juga dengan penelitian page dkk (2015) dimana penggunaan CVVHDF dapat menurunkan tingkat mortalitas sampai 26% pada pasien sepsis.<sup>(19)</sup> Sesuai dengan penelitian sebelumnya, hasil output pasien pada kasus ini memperlihatkan hemodinamik pasien sepanjang prosedur CVVHDF stabil. Post CVVHDF didapatkan perbaikan secara klinis yakni Pasien bisa weaning ventilator sampai nafas spontan dengan NRBM, penggunaan vasopressor yang berkurang, perbaikan dari organ ginjal pasien sampai pasien bisa pindah dari ICU (gambar 5 dan 6).

## SIMPULAN

CRRT adalah metode pemurnian darah extracorporeal secara selama 24 jam sampai beberapa hari. CRRT merupakan salah satu modalitas RRT yang biasa dikerjakan di ICU pada pasien kritis, GGA, MODS dan syok sepsis. CRRT dapat menjaga stabilitas kondisi internal pasien dengan mengeluarkan toksin dari ginjal, menyaring sitokin dan endotoksin, mengontrol volume cairan dengan tepat, memodulasi respon imun dan menjaga hemodinamik yang lebih baik. Penggunaan CRRT dengan mode CVVHDF dengan dosis 20-25cc/kgbb/jam memberikan support organ ginjal yang baik pada pasien GGA dan syok sepsis, sehingga pasien bisa weaning/lepas dari ventilator dan keluar dari ICU.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hidayati H, Arifin H, Raveinal R. Kajian Penggunaan Antibiotik pada Pasien Sepsis dengan Gangguan Ginjal. JSFK. 2016;2(2):129-37.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-77.
3. Alliance GS. Toolkits. 2018.
4. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical

- vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017 Oct;318(13):1241-9.
5. Vincent J-L, Moore F. Septic Shock. In: *Textbook of Critical Care*. 7th ed. Elsevier Philadelphia; 2016. p. 843.
  6. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29.
  7. Neyra JA, Li X, Canepa-Escaro F, Adams-Huet B, Toto RD, Yee J, et al. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Crit Care Med*. 2016 Oct;44(10):1891-900.
  8. Zhang J, Tian J, Sun H, Digvijay K, Neri M, Bhargava V, et al. How Does Continuous Renal Replacement Therapy Affect Septic Acute Kidney Injury? *Blood Purif*. 2018;46(4):326-31.
  9. Yu G, Cheng K, Liu Q, Wu W, Hong H, Lin X. Clinical outcomes of severe sepsis and septic shock patients with left ventricular dysfunction undergoing continuous renal replacement therapy. *Sci Rep*. 2022 Jun;12(1):9360.
  10. Karkar A, Ronco C. Prescription of *CRRT*: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care*. 2020 Mar;10(1):32.
  11. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG, Schmidt A, Bénard S, Cancalon C, et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med*. 2018 Feb;46(2):e102-10.
  12. Rum M, Muchtar F, Arif SK. Penatalaksanaan Syok Sepsis pada Pasien Community Acquired Pneumonia Pasca Stroke Iskemik dengan Disfungsi Organ. *J Anest dan Crit Care*. 2019;37(3):107-19.
  13. Fatoni AZ, Suwarman, Hariyanto H, Tampubolon OE, Jaya W. Low-dose heparin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and septic shock. *Crit Care Shock*. 2020;23(5):260-5.
  14. Fatoni AZ, Kestriani ND. Acute Kidney Injury (AKI) pada Pasien Kritis. *Maj Anest dan Crit Care*. 2018;36(2):64-75.
  15. Hanafusa N. Application of Continuous Renal Replacement Therapy: What Should We Consider Based on Existing Evidence? *Blood Purif*. 2015;40(4):312-9.
  16. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*. 2019 Mar;155(3):626-38.
  17. Hall NA, Fox AJ. Renal replacement therapies in critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 2006 Oct 1;6(5):197-202. Available from: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkl038>
  18. Gemmell L, Docking R, Black E. Renal replacement therapy in critical care. *BJA Educ* [Internet]. 2017;17(3):88-93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2058534917300926>
  19. Page B, Vieillard-Baron A, Chergui K, Peyrouset O, Rabiller A, Beauchet A, et al. Early venovenous haemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure. *Crit Care*. 2005;9(6):R755-63.
  20. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NKJ, Bagshaw SM, Burns KEA, Friedrich JO, et al. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study\*. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):868-77.
  21. Ye Z, Wang Y, Ge L, Guyatt GH, Collister D, Alhazzani W, et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit care Explor*. 2021 May;3(5):e0399.
  22. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013 Jun;39(6):987-97.
  23. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, et al. Perioperative Mortality for Pancreatectomy: A National Perspective. *Ann Surg* [Internet]. 2007;246(2). Available from: [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2007/08000/Perioperative\\_Mortality\\_for\\_Pancreatectomy\\_A.13.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2007/08000/Perioperative_Mortality_for_Pancreatectomy_A.13.aspx)
  24. Boka K. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) [Internet]. *Medscape*. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>

## Laporan Kasus

## Sindrom Nefrotik pada Pasien Pengguna Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) pada Dewasa: sebuah Laporan Kasus

### *Nephrotic Syndrome on Non-steroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) User in Adult: A Case Report*

Hilya Itsnain Mumtaza<sup>1</sup>, Izzah Wahidiah Rochmah<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, 68121, Jawa Timur, Indonesia.

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, 65145, Jawa Timur, Indonesia.

Diterima 5 Februari 2023; direvisi 27 Januari 2023; publikasi 25 Februari 2023

## INFORMASI ARTIKEL

## ABSTRAK

**Penulis Koresponding:** Hilya Itsnain Mumtaza, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jawa Timur, Indonesia, 68121  
Email: [hilya.mtaza@gmail.com](mailto:hilya.mtaza@gmail.com)

**Pendahuluan:** Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu obat dengan efek antiinflamasi dan analgesik yang sering dikonsumsi bebas oleh masyarakat umum. Namun, OAINS juga memiliki berbagai efek samping salah satunya yaitu sindrom nefrotik (SN).

**Laporan Kasus:** Pria usia 20 datang dengan keluhan bengkak seluruh tubuh. Bengkak muncul bertahap disertai sesak seiring meluasnya bengkak tubuh. Sesak dirasakan menetap dan tidak membaik dengan istirahat. Pasien memiliki riwayat sering mengonsumsi obat pegal linu, tanpa resep dokter, sejak 1 tahun yang lalu. Pasien menggunakan obat tersebut kurang lebih 3-4x dalam seminggu. Pasien didiagnosa dengan sindrom nefrotik. Pada pasien dilakukan penghentian OAINS, pasien juga diberikan steroid intravena, oral ARB, serta terapi antikoagulan oral. Pasien berespon baik terhadap terapi yang diberikan ditandai dengan berkurangnya edema dan perbaikan fungsi ginjal.

**Diskusi:** SN adalah kumpulan gejala penyakit glomerular berupa proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema perifer, dan/atau hiperlipidemia. Penyebab SN dibagi menjadi dua yaitu SN primer dan SN sekunder. Beberapa macam penyebab SN primer yaitu glomerulonefritis (GN) lesi minimal, nefropati membranosa, fokal segmental, atau nefropati IgA. Sedangkan GN sekunder dapat disebabkan oleh toksisitas OAINS, infeksi, gangguan metabolik, dan gangguan sistem imun.

**Kesimpulan:** Pada laporan kasus ini, laki-laki usia 20 tahun yang terdiagnosis SN dengan riwayat penggunaan OAINS dalam jangka waktu lama berespon baik terhadap terapi steroid. Untuk menentukan penyebab pasti serta pilihan terapi yang tepat maka diperlukan pemeriksaan seperti biopsi ginjal. Tenaga medis juga perlu melakukan anamnesis dan pemeriksaan holistik serta komprehensif terkait faktor risiko penyebab SN.

**Kata Kunci:** Sindrom nefrotik; obat anti inflamasi non steroid; dewasa.

## ABSTRACT

**Background:** Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) is a common drug with an antiinflammation and an analgesic effect which consumed widely among people. On the other hand, NSAID also have some adverse effects including nephrotic syndrome (NS).

**Case Presentation:** A man, 20 years old, came with general body swelling. The swelling appeared gradually accompanied by shortness of breath as the body swelling was spread. The patient has a history of frequently consuming pain reliver medications which he bought over the counter, 3-4 times/week since 1 year ago. The patient was diagnosed with nephrotic syndrome. We stop the OAINS



*and administer some medications, such as, intravenous steroid, oral ARBs, and oral anticoagulant therapy. Patients responded well to the therapy given marked by reduced edema and improved kidney function.*

**Discussion:** *NS is glomerular syndrome consists of massive proteinuria, hypoalbuminemia, peripheral oedema, and/or hyperlipidemia. The etiology of NS divided into 2 group : primary NS and secondary NS. The primary NS such as minimal change disease glomerulonephritis, membranous nephropathy, focal segmental glomerulonephritis, and IgA nephropathy. In the other hand, secondary SN can be caused by NSAID toxicity, infection, metabolic dysfunction, and autoimmune disease.*

**Conclusion:** *In this case report, a male, 20 years old is diagnosed with NS and had medical history of being long term NSAID's user who responded well after given steroid therapy. In order to find the definite etiology of SN, it need adjunct examination such as renal biopsy. Moreover, medical practitioner should do the holistic and comprehensive anamnesis and physical examination associated with the risk of NS.*

*Keywords:* Nephrotic syndrome; non steroidal anti inflammatory drug; adult.

---

## **PENDAHULUAN**

Sindrom nefrotik (SN) adalah kumpulan gejala penyakit glomerular berupa proteinuria, hypoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, dan lipiduria.<sup>(1)</sup> Insidensi sindrom nefrotik pada dewasa mencapai 3 kasus tiap 100.000 orang.<sup>(2)</sup> Salah satu etiologi SN yaitu konsumsi obat-obatan dimana 40% diantaranya adalah obat antiinflamasi non steroid (OAINS).<sup>(3)</sup> OAINS merupakan salah satu obat yang paling umum diresepkan dan mencakup 5-10% dari seluruh peresepan di Amerika Serikat. Tidak hanya melalui resep dokter, obat golongan ini banyak dijual dan dikonsumsi secara bebas oleh masyarakat.<sup>(4)</sup> Meskipun OAINS memiliki manfaat antiinflamasi dan analgesik yang cukup luas, namun obat jenis golongan ini juga memiliki efek samping multi organ, seperti ulkus peptik, reaksi alergi, hingga komplikasi renal.<sup>(4)</sup> Komplikasi renal terkait OAINS mencakup hipertensi, edema, proteinuria, sindroma nefrotik, nekrosis papilaris, hingga progresi ke arah gagal ginjal kronis (GGK).<sup>(3,5)</sup> Salah satu manifestasi renal akibat penggunaan OAINS yaitu sindroma nefrotik. Insidensi sindrom nefrotik terkait OAINS cenderung rendah, 1-5% dari pengguna OAINS, dimana sebagian besar diantaranya merupakan progresi dari nefritis interstitial akut (NIA), namun

mengingat jumlah peresapan OAINS yang tinggi hal ini tentunya memerlukan perhatian dari klinisi karena dapat menyebabkan pasien jatuh dalam kondisi GGK.<sup>(3,6)</sup> Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai tatalaksana pasien dengan SN terkait OAINS pada populasi dewasa.

## **LAPORAN KASUS**

Pria usia 20 tahun, datang ke poli Penyakit Dalam rumah sakit dengan keluhan bengkak seluruh tubuh sejak 2 hari. Bengkak muncul bertahap sekitar 1 minggu yang lalu, diawali dari muka, tangan-kaki, hingga ke perut. Pasien juga mengeluhkan sesak yang semakin memberat seiring meluasnya bengkak tubuh, sesak dirasakan setiap saat, dan tidak membaik dengan istirahat. Pasien mengeluhkan batuk tanpa dahak 2 minggu yang lalu, mual, dan muntah. Tidak ada keluhan BAB dan BAK. Pasien memiliki riwayat sering mengkonsumsi obat pegal linu dan minuman berenergi tinggi. Pasien mengaku membeli dan mengonsumsi obat pegal linu dari apotek tanpa resep dokter sejak 1 tahun yang lalu, saat pasien mulai bekerja sebagai tukang kayu. Pasien tidak mengetahui kandungan dari obat yang dibeli. Pasien menggunakan obat tersebut kurang lebih 3-4x dalam seminggu.

Pada pemeriksaan fisik awal

ditemukan pasien kompos mentis, tekanan darah meningkat (142/95 mmHg), takikardi (113 denyut per menit), suhu tubuh normal (36,8oC), saturasi oksigen 98%, laju napas normal (22 kali per menit), dan berat badan 60 kg. Pada pemeriksaan kepala ditemukan edema fasial. Pemeriksaan leher dan jantung dalam batas normal. Pada pemeriksaan paru ditemukan suara ronki halus pada satu per tiga bagian bawah paru kiri. Ditemukan asites pada pemeriksaan abdomen. Pitting edema pada kedua tangan dan kaki derajat III.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar albumin 2,4 g/dL (normal 3,5 - 5,5 g/dL), kadar nitrogen urea darah (blood urea nitrogen/BUN) 51,28 mg/dL (normal 10-20 mg/dL), serum kreatinin (SK) 2,01 mg/dL (normal 0,8 - 1,5 mg/dL), kolesterol 455 mg/dL (normal < 200mg/dL). Pada pemeriksaan urine lengkap ditemukan protein urin +3 (normal negatif). Hasil pemeriksaan laboratorium dapat dilihat pada Tabel 1. Dari anamnesis, hasil pemeriksaan fisik yang ditandai dengan edema fasial dan ekstremitas, serta hasil laboratorium berupa hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia, dan proteinuria, maka pasien didiagnosa dengan sindrom nefrotik. Hasil pemeriksaan penunjang lain menunjukkan efusi pleura sinistra yang pada rontgen toraks, selaras dengan suara ronki halus pada satu per tiga bagian bawah paru kiri. Peningkatan SK mencapai 2,01 mg/dl disertai temuan USG abdomen berupa gambaran penyakit parenkim ginjal difus bilateral sehingga dapat disimpulkan pasien mengalami gagal ginjal akut. Gambaran asites juga ditemukan pada pemeriksaan USG abdomen.

Tatalaksana rawat inap diberikan steroid intravena, yaitu metilprednisolon 125mg setiap 8 jam selama 4 hari, serta terapi oral berupa penghambat reseptor angiotensin 2 (ARB) yaitu irbesartan 1x300mg, dan antikoagulan yaitu clopidogrel 1x75mg. Terapi suportif lain yang diberikan yaitu tirah baring dan

retriaksi cairan sekitar 600-750cc tiap 24jam. Monitoring yang dilakukan yaitu keluhan, tanda-tanda vital, serta melakukan pengukuran urin tampung dan penimbangan berat badan setiap hari.

Pasien responsif terhadap terapi, ditunjukkan dengan edema berkurang, tidak ada sesak. Penurunan edema ditandai dengan penurunan berat badan menjadi 43,8 kg. Tekanan darah menjadi normal yaitu 112/80mmHg. Perbaikan fungsi ginjal yang ditandai dengan nilai BUN menjadi 24,75mg/dL dan SK 1,42mg/dL serta produksi urin yang awalnya 600cc tiap 24jam menjadi 1500cc tiap 24 jam.

**Tabel 1.** Hasil Pemeriksaan Laboratorium

	H1MRS	H5MRS
<b>Darah Lengkap</b>		
Hemoglobin (g/dL)	10,2	
Leukosit (g/dL)	17.670	
Eritrosit (juta/cmm)	3,21	
Trombosit (%)	293.000	
Hitung Jenis	0/0/0/90/6/4	
<b>Pemeriksaan Fungsi Hepar</b>		
Bilirubin Direk (mg/dl)	0,25	
Bilirubin Total (mg/dl)	0,50	
SGOT (mU/ml)	30	
SGPT (mU/ml)	29	
Total protein (g/dl)	4,6	5
Albumin (g/dl)	2,4	2,3
Globulin (g/dl)	2,2	2,7
<b>Serum Elektrolit</b>		
Kalium (mmol/L)	3,4	2,8
Natrium (mmol/L)	137	139
Klorida (mmol/L)	109	105
<b>Pemeriksaan Serologis</b>		
HBsAg	NR	
HIV Rapid	NR	
AntiHCV Rapid	NR	
<b>Pemeriksaan fungsi ginjal</b>		
BUN (mg/dl)	51,28	24,75
SK (mg/dl)	2,01	1,42
<b>Gula Darah Acak</b>		
GDA (mg/dl)	146	
<b>Profil Lipid</b>		
Kolesterol (mg/dL)	455	
Trigliserida (mg/dL)	242	
HDL (mg/dL)	58	
LDL (mg/dL)	340	
<b>Urinalisis</b>		
pH	6	6,5
Protein urin	+3	+3
Reduksi urin	+2	+2
Leukosit urin	0-2	2-3
Epitel urin	0-2	1-2
Erotrosit urin	1-3	0-2
Bakteri	-	-
Nitrit	-	-

Keterangan: H1MRS; Hari Ke-1 Masuk Rumah Sakit,

H5MRS; Hari Ke-5 Masuk Rumah Sakit, SGOT; *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*, SGPT; *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*, BUN; *Blood Urea Nitrogen*, SK; Serum Kreatinin, GDA; Gula Darah Acak, HDL; *High Density Lipoprotein*, LDL; *Low Density Lipoprotein*

## DISKUSI

Secara umum, sindrom nefrotik adalah kumpulan gejala penyakit glomerular berupa proteinuria masif, hipoalbuminemia, edema perifer, dan/atau hiperlipidemia. Tidak semua pasien memiliki gejala lengkap.<sup>(2)</sup> Diagnosis SN dapat tegak apabila pasien mengalami gejala berupa : (1) proteinuria masif >3-3,5 gram yang diukur melalui urin tampung 24 jam (2) hipoalbuminemia <3 g/dl (3) bukti adanya edema perifer (4) dapat disertai adanya hiperlipidemia.<sup>(2,7)</sup> Gejala utama pada sindrom nefrotik yaitu edema. Pada fase awal, edema muncul pada bagian tertentu seperti periorbita, kemudian pada fase lanjut dapat terjadi edema secara keseluruhan disertai efusi pleura dan asites.<sup>(7)</sup> Pada sindrom nefrotik, pemeriksaan urinalisis dapat menunjukkan adanya proteinuria, hematuria, pembentukan endapan. Kelainan hematologis seperti hipoalbuminemia, hiperkolesterolemia, disfungsi ginjal dan hepar, gangguan elektrolit, gangguan koagulasi atau fibrinolisis, gangguan hormonal, dan anemia dapat ditemukan pada pasien sindrom nefrotik.<sup>(8)</sup> Pemeriksaan penunjang seperti rontgen dada, USG abdomen, dan ekokardiografi dapat dipertimbangkan sesuai dengan kondisi pasien.<sup>(2,7)</sup>

Pada pasien ditemukan adanya edema fasial dan ekstremitas, suara ronki halus pada satu per tiga bagian bawah paru kiri, serta asites. Dilanjutkan dengan pemeriksaan urinalisis yang menunjukkan proteinuria serta hematuria mikroskopis. Pada pemeriksaan hematologi ditemukan anemia, leukositosis, hipoalbuminemia, peningkatan nilai BUN dan SK, serta hiperkolesterolemia. Sehingga diagnosa sindrom nefrotik dapat ditegakkan karena telah memenuhi kriteria diagnosis. Untuk

mendukung hasil pemeriksaan fisik, dilakukan rontgen toraks serta USG abdomen, yang menunjukkan gambaran efusi pleura, penyakit parenkim ginjal difus bilateral, serta asites.

Sindrom nefrotik primer adalah glomerulonefritis (GN) primer tanpa penyakit yang mendasari, sedangkan sindrom nefrotik sekunder merupakan GN disertai dengan penyakit yang mendasari.<sup>(7)</sup> Pada pasien dewasa, penyebab SN terbanyak yaitu SN sekunder. Toksisitas OAINS, infeksi seperti HIV, virus hepatitis B, virus hepatitis C, dan toxoplasmosis, serta penyebab lain seperti alergi, gangguan metabolik (DM, ameloidosis), dan gangguan sistem imun dapat menjadi penyakit dasar pada sindrom nefrotik.<sup>(1,2)</sup> Pada laporan kasus ini, dilakukan beberapa pemeriksaan lab untuk menentukan penyebab dari sindrom nefrotik. Hasil pemeriksaan serologis yaitu: HbsAg, HIV rapid, AntiHCV Rapid, serta pemeriksaan gula darah dengan hasil pemeriksaan normal.

Klasifikasi GN primer terdiri dari GN proliferasif dan GN non proliferasif. Spektrum GN non proliferasif terdiri dari GN lesi minimal (*minimal lesion disease/MLD*), nefropati membranosa, dan GN fokal segmental. GN tersebut sering bermanifestasi klinis sebagai SN. <sup>(1)</sup> Pada SN onset dewasa, 20-37% hasil biopsi pada SN non-diabetik di dunia memiliki gambaran nefropati membranosa primer, sedangkan gambaran lesi minimal hanya mencapai 10-15% kasus SN. Lesi minimal lebih banyak ditemukan pada SN dengan onset pediatrik.<sup>(9)</sup> Berdasarkan literatur *Neupane, dkk (2022)* selain MLD primer, 15% kasus MLD dapat disebabkan oleh penyebab sekunder seperti OAINS, keganasan maupun penyakit sistemik lain.<sup>(9)</sup> GN fokal segmental juga lebih sering terjadi pada pasien dewasa, dengan prevalensi kejadian 10-15% kasus.<sup>(8)</sup>

Gambran MLD pada pemeriksaan dibawah mikroskop ditemukan adanya proliferasi ringan dari sel mesangial dan

pada pemeriksaan imunofloresens tidak menunjukkan adanya deposit kompleks imun, namun kadang dapat ditemukan sedikit IgM pada mesangial. Temuan histologis yang khas berupa *effacement* difus dari *foot process* sel epitel pada mikroskop elektron.<sup>(1)</sup>

GN proliferatif seperti nefropati imunoglobulin A (N-IgA) dapat pula menjadi penyebab SN onset dewasa. N-IgA merupakan penyakit GN primer akibat proses kompleks imun yang khas dengan gambaran histopatologi adanya deposit IgA pada area mesangial glomerulus dengan pemeriksaan imunohistokimia dan imunofluoresens. Beberapa manifestasi klinisnya berupa hematuria mikroskopik berulang yang sering didahului infeksi saluran napas atas, gambaran hematuria disertai proteinuria, gambaran sindrom nefrotik, dan penyakit ginjal kronik N-IgA<sup>(11)</sup>

Pada laporan kasus ini, riwayat penggunaan OAINS dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya SN dengan mengonfirmasi dari anamnesis yaitu adanya dugaan kuat riwayat penggunaan obat pegal linu yang dicurigai kuat sebagai OAINS. Hal ini dikarenakan obat-obatan golongan OAINS merupakan golongan analgesik non narkotik yang paling umum digunakan dan dapat dibeli bebas tanpa resep dokter.<sup>(4,11)</sup> Pasien ini juga memiliki riwayat penggunaan OAINS yang cukup lama, kurang lebih 1 tahun, dengan intensitas kurang lebih 3-4x dalam seminggu. OAINS memiliki efek samping nefrotoksitas apabila digunakan dalam jangka waktu yang kronis.<sup>(11)</sup> Dalam sebuah studi *case control* di Inggris disebutkan penggunaan OAINS selama lebih dari 2 bulan dapat meningkatkan resiko kejadian SN terkait OAINS.<sup>(6)</sup> Dikarenakan keterbatasan sumberdaya, pasien tidak dapat dilakukan biopsi ginjal untuk mendukung penyebab pasti dari diagnosis SN. Sehingga pada laporan kasus ini terdapat beberapa probabilitas penyebab SN seperti GN primer

dengan gambaran MLD, nefropati membranosa, GN fokal segmental, N-IgA, ataupun GN sekunder terkait OAINS.

Penggunaan OAINS konvensional berhubungan dengan tingginya risiko SN dengan lama penggunaan minimal 2 minggu, begitu juga untuk riwayat penggunaan hingga 2 tahun sebelum terdiagnosis SN<sup>(6)</sup>. Tingginya risiko ini terutama ditandai dengan penggunaan saat ini dan riwayat konsumsi (>2 bulan hingga 2 tahun) OAINS dari turunan asam asetat (seperti indometasin, diklofenak, dan ketorolak) serta turunan asam propionik (seperti ibuprofen, naproksen, dan ketoprofen). Namun, penggunaan inhibitor COX-2 selektif tidak dikaitkan dengan tingginya risiko SN.<sup>(3,6)</sup>

Beberapa studi menunjukkan bahwa OAINS konvensional berhubungan dengan risiko tinggi gagal ginjal akut (GGA) dan GN serta penurunan fungsi hemodinamik ginjal, termasuk ekskresi sodium. Namun efek ini tidak terlihat secara konsisten pada penggunaan inhibitor *cyclooxygenase-2* (COX-2) selektif.<sup>(3,4,6)</sup> Mekanisme pasti dimana SN terkait OAINS masih belum banyak diketahui. Penghambatan enzim COX oleh OAINS akan meningkatkan produk jalur arakidonat seperti leukotrien, yang berperan dalam patofisiologi proses inflamasi di ginjal, bersamaan dengan aldosteron.<sup>(5,6,11)</sup> SN terkait OAINS dimediasi oleh inhibisi sintesis prostaglandin (PG) atau mekanisme hipersensitifitas. Sebagai mediator mekanik, PG merupakan hal penting untuk hemodinamik ginjal termasuk filtrasi glomerular dan menjaga aliran vaskular ginjal.<sup>(3,11)</sup> Pada SN Penurunan sekresi PG menyebabkan kerusakan pada podosit yang luas sehingga protein dapat melewati sel membran ginjal.<sup>(3,6)</sup> Mekanisme hipersensitifitas OAINS pada SN diduga dikarenakan pergeseran sintesis PG dari jalur COX ke lipoksigenase, atau pelepasan limfokin yang dapat meningkatkan produksi leukotrien. Leukotrien dapat mengaktifkan limfosit T



helper sehingga mempengaruhi permeabilitas glomerulus dan menyebabkan infiltrasi intersisial yang bermanifestasi sebagai penyakit lesi minimal (*minimal lesion disease/MLD*) dan SN (edema, oligouria, proteinuria) setelah beberapa hari penggunaan OAINS.<sup>(5,11)</sup> Suatu studi kasus menunjukkan seorang laki laki usia 63 tahun didiagnosis SN sekunder terkait OAINS dengan gambaran biopsi ginjal berupa MLD serta riwayat penggunaan OAINS lama oleh karena rheumatoid arthritis.<sup>(9)</sup> Namun, penulis belum menemukan laporan kasus yang sesuai dengan kelompok usia seperti pada kasus penulis.

Perubahan hemodinamik ginjal merupakan penyebab utama GGA terkait OAINS<sup>(11)</sup> Bentuk lain dari GGA terkait OAINS yaitu NIA dengan/tanpa SN. Proteinuria nefrotik terjadi pada 80% pasien, lebih sering terkait dengan fenoprofen, naproksen, dan ibuprofen. Mekanisme pasti penyebab NIA belum diketahui, kemungkinan dikarenakan reaksi hipersensitifitas lambat.<sup>(4,11)</sup> Beberapa faktor resiko seperti usia lanjut dan kondisi komorbid (diabetes mellitus, gagal jantung, penyakit liver, penurunan fungsi ginjal sebelumnya, kondisi dehidrasi, dll) pemberian OAINS dapat memperburuk fungsi ginjal.<sup>(5,11)</sup> Laporan kasus SN terkait sudah OAINS sejak lama dilaporkan pada populasi lansia seperti pada laporan kasus *Vega, dkk* pada Tahun 2012 dan *Ogawa-Furuya, dkk* pada Tahun 2014. Namun penulis belum menemukan laporan kasus serupa pada usia dewasa.<sup>(5,12)</sup>

Gambaran biopsi ginjal pada pasien dengan SN terkait OAINS didominasi oleh MLD dan nefropati membran (*membranous nephropathy/MN*). OAINS-MLD merupakan salah satu tipe SN yang disertai dengan GGA berat.<sup>(3)</sup> Karakteristik SN terkait OAINS memiliki kemiripan gambaran biopsi ginjal dengan NIA, infiltrasi difus interstitial yang mayoritas terdiri dari limfosit T, meskipun eosinofil, makrofag, dan sel plasma dapat

teridentifikasi. Gambaran glomerulus tampak normal pada mikroskop cahaya, namun pada gambaran mikroskop elektron ditemukan pendataran penjurukan kaki podosit yang difus. Namun gambaran biopsi ginjal pada sebagian pasien SN terkait OAINS tidak diikuti dengan gambaran infiltrat interstitial.<sup>(3,6)</sup>

Tatalaksana SN saat ini terbagi menjadi terapi suportif dan spesifik. Terapi SN pada dewasa berfokus pada terapi suportif seperti terapi untuk mengurangi edema, pengobatan proteinuria, serta pengobatan dan pencegahan komplikasi.<sup>(13)</sup> Terapi spesifik adalah terapi yang bersifat immunosupresif dan diberikan pada pasien yang tidak berespon dengan terapi suportif.<sup>(13)</sup> Terapi immunosupresif dengan menggunakan kortikosteroid dapat digunakan, meskipun belum terbukti memberikan manfaat yang signifikan.<sup>(13)</sup> Namun studi menunjukkan penggunaan kortikosteroid pada SN terkait OAINS dapat memperbaiki luaran pasien.<sup>(5)</sup> Penggunaan steroid membantu mempercepat remisi dibandingkan pasien yang tidak menggunakan steroid. Penggunaan steroid menyebabkan remisi sekitar 80% pada pasien dewasa.<sup>(14)</sup> Pasien dengan edema sistemik, disarankan untuk meningkatkan dosis steroid oral atau mempertimbangkan penggunaan steroid intravena. Dosis menggunakan steroid yang direkomendasikan pada SN dengan bentuk MCD pada episode pertama yaitu Prednison 1mg/kg/hari (maksimal 80mg/hari) atau 2mg/kg *alternate days* (maksimal 120mg/hari) selama minimal 4 minggu, dan maksimal 16 minggu. Setelah remisi dilakukan, *tapering off* selama minimal 24 minggu.<sup>(14,15)</sup> Namun penggunaan steroid jangka lama memiliki berbagai macam efek samping seperti infeksi, penyakit tulang, obesitas, hipertensi, psikosis, perdarahan saluran cerna, katarak, disglukemia, dan risiko penyakit kardiovaskular jangka panjang.<sup>(15)</sup> Namun dengan tujuan memperpendek

paparan steroid maka pasien dewasa dengan MCD dapat diberikan dosis inisial dengan prednison 1 atau 2 mg/kg/*every other day* hingga 1 minggu setelah terjadi remisi sempurna. Kemudian diturunkan menjadi setengah dosis selama 4-6 minggu. *Tapering off* dilakukan selama 6 minggu berikutnya, pastikan pasien mendapatkan terapi minimal 16 minggu.<sup>(15)</sup>

Tatalaksana utama pada kasus SN terkait OAINS adalah menghentikan konsumsi OAINS pada pasien. Penghentian OAINS selama 2 tahun terbukti memperbaiki kondisi pasien. Fungsi renal dapat kembali setelah penghentian OAINS.<sup>(3,11)</sup> Namun perlu diperhatikan adanya kemungkinan kekambuhan pada pasien dengan penggunaan OAINS berulang.<sup>(3,5)</sup> Dalam laporan kasus ini, tidak diberikan OAINS serta pasien mendapatkan steroid intravena yaitu metilprednisolon 125mg setiap 8 jam selama 4 hari.

Evaluasi SN pada fase akut terdiri dari resolusi edema dan perbaikan fungsi ginjal. Target dari terapi edema yaitu dengan penurunan berat badan 1 – 2 kg/hari.<sup>(2)</sup> Evaluasi terapi SN dilakukan dengan pengukuran proteinuria melalui urin tampung 24 jam, apabila tidak memungkinkan maka dapat menggunakan rasio protein urin dan kreatinin urin (g/gCr) dengan urin sewaktu setelah 1 dan 6 bulan setelah terapi awal.<sup>(2,7)</sup> Pasien responsif terhadap terapi, ditunjukkan dengan penurunan edema yang ditandai dengan penurunan berat badan dari 60kg menjadi 43,8kg. Tekanan darah menjadi normal yaitu 112/80mmHg. Perbaikan fungsi ginjal yang ditandai dengan nilai BUN menjadi 24,75mg/dL dan SK 1,42mg/dL serta produksi urin yang awalnya 600cc tiap 24 jam menjadi 1500cc tiap 24jam. Namun, tidak dilakukan pemeriksaan proteinuria pada urin tampung 24 jam dikarenakan keterbatasan sumber daya.

OAINS bukanlah ancaman pada pasien tanpa gangguan ginjal, muda, dan tanpa komorbid. Namun, karena bisa

muncul efek samping berdasarkan dosis yang digunakan, sehingga perlu perhatian khusus pada penggunaan jangka lama. Karena hal ini dapat meningkatkan potensi toksisitas dan morbiditas.<sup>(11)</sup> Pasien dengan SN sebaiknya dilakukan anamnesis komprehensif mengenai riwayat penggunaan OAINS, termasuk penggunaan OAINS yang dijual bebas. Klinisi juga harus waspada terhadap faktor risiko lain penyebab SN.<sup>(6)</sup>

## **SIMPULAN**

SN pada dewasa dapat disebabkan oleh berbagai macam penyebab, seperti GN lesi minimal, nefropati membranosa, fokal segmental, dan nefropati IgA, atau penyebab sekunder lain seperti penggunaan OAINS. Untuk menentukan penyebab pasti serta pilihan terapi yang tepat maka diperlukan pemeriksaan, seperti biopsi ginjal. Pada laporan kasus ini, laki-laki usia 20 tahun yang terdiagnosis SN dengan riwayat penggunaan OAINS dalam jangka waktu lama berespon baik terhadap terapi steroid. Tenaga medis juga perlu melakukan anamnesis dan pemeriksaan holistik serta komprehensif terkait faktor risiko penyebab SN. Riwayat penggunaan OAINS juga perlu menjadi perhatian, OAINS masih menjadi salah satu obat yang paling banyak diresepkan dan beberapa dapat dibeli tanpa resep. Namun hal ini dapat menjadi masalah serius apabila penggunaan OAINS masih tidak dapat dikontrol dengan bijak, karena OAINS merupakan salah satu obat yang bersifat nefrotoksik.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Lydia A, Marbun M. Sindrom Nefrotik. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 2080-7.
2. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. 2016;93(6).
3. Mérida E, Praga M. NSAIDs and Nephrotic Syndrome. CJASN [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2023 Jan 6];14(9):1280-2. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.08090719>
4. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, Rosik J, Kotfis K, Machoy-Mokrzyńska A, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected litera-

- ture. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2021 Aug [cited 2023 Jan 6];9(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.817>
5. Ogawa-Furuya N, Yano S, Takeno A, Yamane Y, Tanaka S, Sugimoto T. A Case of NSAIDs-Induced Nephrotic Syndrome Associated with Renal Tubular Injury in the Course of Diabetic Nephropathy. 2014;
  6. Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, de Boer A, Klungel OH. Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users. *CJASN* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2023 Jan 6];14(9):1355-62. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.14331218>
  7. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2023 Jan 6];20(3):342-70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10157-015-1216-x>
  8. Wang C shi, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatric Clinics of North America* [Internet]. 2019 Feb [cited 2023 Jan 6];66(1):73-85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S031395518301305>
  9. Prodjosudjadi. *Glomerulonefritis*. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
  10. Neupane S, Pudasaini P, Sharma A, Sharma S, Adhikari A, Roka K. Minimal Change Disease in an Adult: A Case Report. *J Nepal Med Assoc*. 2022 Apr 15;60(248):399-401.
  11. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Jan 6];41(1):124-30. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002019000100124&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000100124&tlng=en)
  12. Vega J, Goecke H, Méndez GP, Guarda FJ. Nephrotic Syndrome and Acute Tubular Necrosis Due to Meloxicam Use. *Renal Failure* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Jan 26];34(10):1344-7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2012.718953>
  13. Canetta PAA, Radhakrishnan J. The Evidence-Based Approach to Adult-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2023 Jan 6];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2015.00078/abstract>
  14. Hogan J, Radhakrishnan J. The Treatment of Minimal Change Disease in Adults. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jan 27];24(5):702-11. Available from: <https://journals.lww.com/00001751-201305000-00007>
  15. Koirala A, Jefferson JA. Steroid Minimization in Adults with Minimal Change Disease. *Glomerular Dis* [Internet]. 2021 Jul 29 [cited 2023 Jan 27];1(4):237-49. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/517626>