

**Hubungan Antara Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Vaginosis
Bakterial Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta
Periode 2013-2015**

Wisuda Putra Negara, Aulia Rachman, Mira Trisna Murti, Prasetyadi Mawardi

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Email: wisudaputranegara@yahoo.com

Abstrak

Pendahuluan: Vaginosis bakterial adalah sindrom klinik polimikrobial yang terjadi karena ketidak-seimbangan bakteri flora normal vagina akibat pergeseran dari populasi bakteri penghasil hidrogen peroksida yaitu *Lactobacillus sp* menjadi bakteri anaerob (*Proteolla sp.*, *Mobillicus sp.*), *G. Vaginalis*, *Ureaplasma*. Berbagai penelitian terdahulu melaporkan adanya hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal dengan penurunan kejadian vaginosis bakterial. Peningkatan kadar estrogen pada penggunaan kontrasepsi hormonal akan memfasilitasi produksi asam laktat oleh bakteri karena meningkatnya glikogen pada sel epitelial, sehingga memberikan efek protektif terhadap bakterial vaginosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian bakterial vaginosis

Metode: Penelitian secara retrospektif menggunakan data rekam medis. Sampel penelitian adalah pasien wanita usia 15-50 tahun dengan keluhan *discharge* vagina yang berobat di Poliklinik Kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2013-Desember 2015. Diagnosis vaginosis bakterial ditegakkan menggunakan kriteria Amsel. Data dianalisa menggunakan uji *Chisquare* dan koefisien korelasi kontingensi.

Hasil: Daritotal 132 sampel wanita dengan keluhan *discharge vagina*, kasus vaginosis bakterial ditemukan sebesar 52 pasien (39,39%). Kejadian vaginosis bakterial pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih kecil yaitu 6 pasien (4,54%) dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal 46 pasien(34,85%), akan tetapi berdasarkan analisa tidak didapatkan korelasi yang signifikan secara statistik ($p=0,351$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian vaginosis bakterial ($p=0,351$). Meskipun demikian kejadian vaginosis bakterial ditemukan lebih tinggi pada pasien yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal dibanding kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal.

Kata kunci : *kontrasepsi hormonal, vaginosis bakterial*

Pendahuluan

Vaginosis Bakterial (VB) adalah penyebab tersering dari keluhan vagina pada wanita usia subur.¹ Penyakit ini merupakan sindroma polimikrobial yang muncul karena ketidakseimbangan flora normal vagina.² Sindroma klinis ini muncul sebagai akibat dari pergeseran populasi bakteri penghasil hidrogen peroksida yaitu *Lactobacillus sp* menjadi bakteri anaerob (*Proteolla sp.*, *Mobillicus sp.*), *Gardnerella. vaginalis*, *Ureaplasma sp.*³ Prevalensi dan distribusi VB ditemukan bervariasi pada populasi dunia. Beberapa penelitian melaporkan prevalensi yang tinggi dari VB ditemukan pada populasi Afrika, Afro-Amerika dan Afro-karibia.⁴ Diperkirakan sekitar 16% wanita hamil di Amerika Serikat pernah mengalami VB saat kehamilan. Penelitian di kalangan wanita Asia di India dan Indonesia melaporkan bahwa prevalensi VB adalah sekitar 32%.⁴ Insiden VB sulit untuk ditentukan, hal ini disebabkan tingginya prevalensi infeksi asimtomatik dan kurangnya metode skrining. Hampir sebanyak 50-75% wanita dengan VB mengalami infeksi yang asimtomatik.²

Pada VB yang simtomatik, terjadi peningkatan jumlah sekret vagina yang berbau. Pemeriksaan fisik dan analisis *discharge* vagina pada wanita dengan VB menunjukkan adanya duh tubuh putih homogen yang melekat pada vagina, peningkatan pH vagina diatas 4,5, bau amis (*fishy odor*) saat sekret diteteskan dengan KOH 10%, serta ditemukannya *clue cell* pada pemeriksaan mikroskopis.¹ Komplikasi yang berhubungan dengan VB yaitu penyakit radang panggul, endometritis, infeksi paska prosedur ginekolog, peningkatan kerentanan penularan infeksi menular seksual, korioamnionitis, persalinan prematur, prematur ruptur membran fetus. Faktor resiko terkena VB mencakup status sosial ekonomi yang rendah, etnis kulit hitam, multi partner seks dan penggunaan *douching*.⁴ Strategi untuk pencegahan sangat diperlukan untuk menurunkan insiden BV, sehingga identifikasi terhadap faktor-

faktor resiko dianggap merupakan usaha yang perlu dilakukan.⁵

Kontrasepsi hormonal mencakup diantaranya kontrasepsi oral, implan dan injeksi Depot Medroksi Progesteron Asetat (DMPA).⁶ Pada tahun 2009, hampir 145 juta populasi wanita didunia menggunakan kontrasepsi hormonal umumnya adalah kontrasepsi oral atau injeksi progesteron, seperti injeksi DMPA dan *Noretisterone Enantate* (NET-EN).⁷ Kontrasepsi oral sendiri sudah digunakan pada hampir lebih dari 100 juta populasi wanita diseluruh dunia.⁶ Berbagai penelitian terdahulu melaporkan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan VB. Kontrasepsi hormonal diketahui mempunyai efek protektif terhadap VB. Hal ini diperkirakan karena peningkatan kadar estrogen dapat memfasilitasi produksi asam laktat bakteri dengan jalan meningkatkan ketersediaan glikogen pada sel epitelial, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri penyebab VB.⁵ Manfaat penggunaan kontrasepsi hormonal sebagai alat untuk mencegah kehamilan dalam upaya membatasi jumlah populasi penduduk, sekaligus diharapkan juga dapat berguna sebagai suatu cara untuk menurunkan angka kejadian VB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian bakterial vaginosis.

Metode

Penelitian dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medis pasien. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien wanita usia subur dengan keluhan *discharge* vagina, yang berobat di Poliklinik Kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada periode Januari 2013-Desember 2015. Diagnosis vaginosis bakterial di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta ditegakkan menggunakan kriteria *Amsel* sebagai berikut³ : 1. Duh tubuh berwarna putih, homogen, tipis yang menutupi dinding vagina; 2. *Clue cell* (sel epitelial vagina disertai kokobasil yang melekat) pada pemeriksaan

mikroskopis; 3. pH sekret vagina > 4,5; 4. Bau amis (*fishy odor*) pada cairan duh tubuh vagina sebelum atau sesudah penambahan KOH 10% (*wiff test*)

Bila dari hasil pemeriksaan ditemukannya 3 dari kriteria diatas dapat didiagnosis dengan VB. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien wanita usia 15-50 tahun dengan keluhan duh tubuh vagina, memiliki data hasil pemeriksaan yang lengkap untuk menunjang diagnosis VB (kriteria Amsel) pada rekam medis. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan usia <15 tahun atau >50 tahun, tidak didapatkan data lengkap untuk diagnosis pasti VB serta pasien dengan keluhan duh tubuh vagina yang berobat diluar periode Januari 2013 - Desember 2015. Data rekam medis kunjungan pasien yang diperoleh dipisahkan dari data kontrol. Kunjungan baru dianggap sebagai 1 kasus. Data pasien dibagi menjadi kelompok yang menggunakan kontrasepsi (hormonal dan non hormonal sebagai

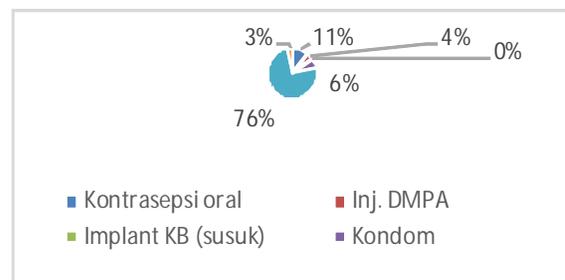
dan non VB) sebagai variabel terikat. Data yang diperoleh kemudian dianalisa secara statistik menggunakan uji *Chisquare* dan koefisien korelasi kontingensi untuk menilai adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan VB.

Hasil

Dari total 132 sampel wanita dengan keluhan duh tubuh vagina, kasus vaginosis bakterial ditemukan sebesar 52 pasien (39,39%). Data usia dan distribusi penggunaan kontrasepsi disajikan pada **Tabel 1** dan **Grafik 1**. Kejadian vaginosis bakterial pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih kecil yaitu 6 pasien (4,54%) dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal 46 pasien (34,85%), akan tetapi berdasarkan analisa tidak didapatkan korelasi yang bermakna signifikan secara statistik ($p=0,351$). Lihat **Tabel 2** dan **Grafik 1**.

Kriteria	Jumlah
Usia :	
15-30	79
30-40	(59,84%)
40-50	27
	(20,45%)
	26
	(19,69%)
Metode kontrasepsi hormonal :	14
KB Kontrasepsi oral	(10,60%)
KB Kontrasepsi Injeksi DMPA	6 (04,54%)
KB Kontrasepsi implan (susuk)	0 (00,00%)
KB <i>Intra uterine device</i>	4 (03,03%)
KB Kondom	8 (06,06%)
Tidak KB	100
	(75,75%)
Keluhan duh tubuh :	
Vaginosis Bakterial (berdasarkan kriteria Amsel)	52 (39,39%)
Non Vaginosis Bakterial	80 (60,60%)

variabel bebas serta kelompok dengan diagnosis menggunakan kriteria Amsel (VB

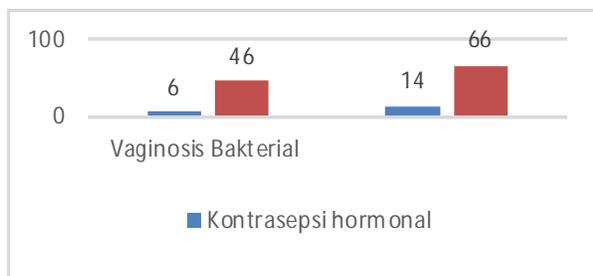


Grafik 1. Distribusi Penggunaan KB

Tabel 1. Data demografis pasien wanita dengan keluhan duh tubuh di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2013-Desember 2015.

Tabel 2. Kejadian vaginosis bakterial pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal dan pada kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal

	Vaginosis Bakterial	Non Vaginosis Bakterial	Total
Kontrasepsi hormonal	6 (04,54%)	14 (10,60%)	20 (15,15%)
Tidak menggunakan	46 (34,85%)	66 (50,00%)	112 (84,85%)
Total	52(39,39%)	80 (60,60%)	132 (100,00%)



Grafik 2. Kejadian vaginosis bakterial pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal dibandingkan pada kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal

Pembahasan

Vagina merupakan suatu lumen elastis dengan panjang sekitar 7,5 cm. Kondisi elastis ini disebabkan adanya struktur fibromuskular. Vagina menyediakan suatu lingkungan biosintesis yang memiliki kemampuan untuk mempertahankan suatu ekosistem yang terdiri dari berbagai mikroflora yang beragam. Mikroflora vagina dapat dikategorikan sebagai mikroflora sementara (*transient microflora*) dan tetap (*residen microflora*). *Transien* mikroflora secara normal tidak mampu bersaing dengan mikroflora tetap/residen sehingga tidak tinggal secara permanen.⁸ Mikrobiota dari saluran genital bawah wanita pada kondisi

normal terutama terdiri dari *Lactobacillus spp.*, dengan *L. crispatus*, *L. jensenii* dan *L. Iners*. Bakteri tersebut membentuk pertahanan penting untuk melawan patogen potensial. Hubungan simbiosis antara lactobacilli vagina dan manusia sebagai *host* dimodulasi oleh hormon yang beredar ditubuh wanita yang dapat merangsang epitel vagina untuk menghasilkan glikogen.⁹ Glikogen adalah analog dari pati yang merupakan sumber nutrisi utama dari mikroba flora normal yang berada di lumen vagina.⁸

Selama hampir dua dekade terakhir, berbagai penelitian baik *invitro* maupun *invivo* telah melaporkan bahwa Vaginosis Bakterial (VB) sebagai suatu keluhan vagina yang paling sering dijumpai pada wanita usia reproduksi. Vaginosis bakterial merupakan faktor resiko biologis yang berhubungan dengan transmisi Infeksi Menular Seksual (IMS), termasuk diantaranya adalah infeksi klamidia dan gonore.^{10, 11} Gejala VB dapat berdampak signifikan pada kehidupan seksual dan membuat penderita VB merasa malu, rendah diri. Komplikasi terkait dengan VB termasuk keguguran, persalinan prematur dan peningkatan risiko IMS dan HIV.^{12, 13} Meskipun etiologi pasti dari VB masih belum diketahui, diyakini bahwa VB terjadi ketika *Lactobacillus sp.* yang merupakan spesies bakteri dominan (flora normal) pada vagina yang sehat, digantikan oleh bakteri anaerob lainnya, terutama *Gardnerella vaginalis*.¹⁰

Selama siklus menstruasi, terjadi perubahan flora normal dan hal ini dipengaruhi adanya perubahan hormonal. Adanya perubahan dari flora normal vagina dari normal ke *intermediet* dan flora abnormal dapat dijumpai pada 9hari pertama siklus menstruasi, yaitu ketika kadar estrogen mengalami peningkatan dan kadar progesteron turun. Hal ini menyebabkan munculnya postulat bahwa hormonal mempengaruhi flora normal vagina.⁵ Salah satu studi yang dilakukan Cherpes dkk., melaporkan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian vaginosis bakterial. Terdapat

hipotesis bahwa penggunaan KB hormonal oral akan meningkatkan kadar estrogen dan akan meningkatkan kadar glikogen sel epitelial, suatu substrat yang diperlukan oleh *Lactobacillus sp.* untuk membentuk asam laktat yang memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan bakteri penyebab VB.¹⁴ Selain itu pada penggunaan kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung progesteron juga dapat menurunkan ketersediaan *heme* yang dibutuhkan oleh bakteri anaerob seperti *Gardnerella vaginalis*, hal ini terjadi karena penurunan frekuensi dan volume darah mens.¹⁵ Telah diteliti bahwa *Gardnerella vaginalis* dapat mengikat komponen besi dari sumber hemoglobin dan memproduksi *siderophores* untuk mendapatkan besi dari lingkungan sekitar. Peningkatan jumlah bakteri *Gardnerella vaginalis* dapat juga ditemukan saat menstruasi, sehingga penggunaan kontrasepsi hormonal progesteron yang menyebabkan penurunan frekuensi menstruasi turut menyebabkan penurunan jumlah bakteri *Gardnerella vaginalis*.¹⁶ Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian VB adalah terjadinya peningkatan pH vagina, penelitian terbaru menunjukkan bahwa penggunaan Depo Provera menurunkan resiko terjadinya perubahan pH vagina yang abnormal.⁵

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rigg terhadap 3077 orang wanita usia subur, didapatkan penurunan prevalensi VB pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi oral dan pada kelompok yang menggunakan injeksi hormonal atau implan sementara pada penggunaan KB non hormonal seperti kondom tidak berpengaruh terhadap prevalensi VB. Hal ini juga serupa dengan hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Rifkin dkk., terhadap 330 wanita dimana penggunaan kontrasepsi hormonal oral menurunkan prevalensi VB.¹⁷

Berdasarkan tinjauan oleh Janneke dkk., terhadap 36 penelitian mengemukakan bahwa *Contraception Oral Combination (COC)* dan *DMPA* menurunkan VB sekitar 10-20% dan 18-30% serta mengurangi mikrobiota *intermediate* sebesar 11%.⁷

Meskipun demikian pada penelitian yang dilakukan Brogdroff dkk., terhadap 800 orang wanita Afrika menemukan bahwa kontrasepsi oral dan injeksi berhubungan dengan peningkatan penyakit menular seksual (PMS) namun ternyata tidak mempengaruhi mikrobiota serviko vaginal. Lebih lanjut berdasarkan penelitian tersebut progesteron, meningkatkan imun aktivasi dan menarik CD4+/CCR5+ yang merupakan sel target dari infeksi HIV, selain itu menyebabkan perubahan mukosa epitel yang menyebabkan peningkatan resiko penularan IMS.^{17, 18} Penelitian oleh Chiaffarino dkk. juga menemukan bahwa kontrasepsi oral, *intra uterine device (IUD)* termasuk metode penggunaan barrier tidak memiliki hubungan dengan resiko VB, serta peningkatan resiko VB lebih berhubungan dengan jumlah partner seksual dan bukan jumlah melakukan hubungan seksual, penggunaan cairan pembersih vagina, penggunaan pakaian atau jins ketat lebih dari satu kali dalam satu minggu.¹⁹ Meskipun demikian berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Madden dkk menyatakan hal yang berbeda dimana terdapat peningkatan kejadian VB pada penggunaan IUD meskipun tidak signifikan dan hal ini dapat terjadi akibat adanya flora *intermediate* yang muncul saat proses pemasangan IUD maupun akibat menstruasi yang tidak lancar terkait penggunaan IUD.²⁰

Pada penelitian ini kasus vaginosis bakterial ditemukan sebesar 52 pasien (39,39%) dari total 132 pasien wanita dengan keluhan duh tubuh vagina. Kejadian vaginosis bakterial pada kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal lebih kecil yaitu 6 pasien (4,54%) dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal 46 pasien (34,85%), akan tetapi berdasarkan analisa statistik tidak didapatkan korelasi yang bermakna ($p > 0,05$). Hal ini dapat terjadi karena sebagian besar populasi sampel tidak menggunakan kontrasepsi hormonal (112 pasien) dibandingkan kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal yang jauh lebih sedikit sebanyak 20 pasien. Pada

penelitian ini juga tidak memperhitungkan lama penggunaan kontrasepsi hormonal serta faktor penggunaan cairan pembersih (*douching*) sehingga dapat menyebabkan bias pada hasil penelitian ini.

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian vaginosis bakterial ($p=0,351$). Meskipun demikian kejadian vaginosis bakterial ditemukan lebih tinggi pada pasien yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal dibanding kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal.

Kepustakaan

- Hillier S, Marrazo J, Holmes KK. Bacterial Vaginosis. In: Holmes KK, Sparling PF, Stam WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al., editors. Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 737-62.
- Roshen T. Gonorrhea, Mycoplasma and Vaginosis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K, editors. Fitz Patrick's Dermatology In General Medicine. 2. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 2514-26.
- Workowsky KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Rasmussen SA, Kent CK, Casey CG, Rutledge TF, Jhonson DC, Wilson RJ, et al., editors. Atlanta: CDC US Department of Health and Human Services; 2015.
- Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, Zhang J, Schwebke J, Andrews W. Longitudinal Association Between Hormonal Contraceptives and Bacterial Vaginosis in Women of Reproductive Age. Sexually Transmitted Diseases. 2007;PAP.
- Ocviyanti D, Rosana Y, Olivia S, Darmawan F. Risk factors for bacterial vaginosis among Indonesian women. Med J Indones. 2010;19(2):130-5.
- Chan CS, Harting M, Rosen T. Systemic and barrier contraceptives for the dermatologist: a review. Int J Dermatol. 2009;48:795-814.
- van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. AIDS. 2013;27(13):2141-53.
- Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment-A brief note. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(4):496-503.
- Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. J Appl Microbiol. 2011;110(5):1105-28.
- Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. Mil Med Res. 2016;3:4.
- Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(2):113 e1-6.
- Bilardi J, Walker S, McNair R, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, Bellhouse C, et al. Women's Management of Recurrent Bacterial Vaginosis and Experiences of Clinical Care: A Qualitative Study. PLoS One. 2016;11(3):e0151794.
- Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. BMC Infect Dis. 2010;10:81.
- Bradshaw CS, Walker J, Fairley CK, Chen MY, Tabrizi SN, Donovan B, et al. Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. PLoS One. 2013;8(3):e57688.

15. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirotta M, Garland SM, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):777-86.
16. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e73055.
17. Achilles SL, Hillier SL. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota. *AIDS.* 2013;27 Suppl 1:S5-15.
18. Borgdorff H, Verwijs MC, Wit FW, Tsivtsivadze E, Ndayisaba GF, Verhelst R, et al. The impact of hormonal contraception and pregnancy on sexually transmitted infections and on cervicovaginal microbiota in african sex workers. *Sex Transm Dis.* 2015;42(3):143-52.
19. Chiaffarino F, Parazzini F, De Besi P, Lavezzari M. Risk factors for bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(2):222-6.
20. Madden T, Grentzer JM, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sex Transm Dis.* 2012;39(3):217-22.

Karakteristik Dan Gaya Hidup Penderita Dengan Refluks Laringofaring Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Grace Anggraini, Putu Wijaya Kandhi.

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Kepala Leher
Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret - RSUD Dr. Moewardi, Surakarta.

Abstrak

Pendahuluan: Aliran balik (*reflux*) isi lambung melalui esofagus menuju daerah laringofaring seringkali menimbulkan gejala yang tidak khas. Prevalensi *refluks laringo-faring (RLF)* di negara barat 10-20%, namun di Asia prevalensinya hanya 3-5%. Disamping konsensus baku tentang penegakkan diagnosa RLF belum ada, karakteristik prevalensi RLF juga belum diketahui. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik dan gaya hidup penderita refluks laringofaring di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Metode : Studi deskriptif terhadap rekam medik RS dilakukan di poliklinik THT-KL RSUD Dr. Moewardi dari bulan Januari sampai April 2015.

Hasil : Dari 22 penderita RLF pada penelitian ini, karakteristik dengan prevalensi tertinggi berdasarkan usia didapatkan pada usia 46-64 tahun (68,20%), tingkat pendapatan jenis kelamin perempuan (54,50%) jenis kelamin, status gizi dengan status gizi lebih (45,50%), dan tingkat pendidikan dengan tingkat pendidikan tinggi (68,20%) serta tingkat pendapatan dengan tingkat pendapatan diatas UMR (81,80%). Sedangkan distribusi gaya hidup penderita RLF dengan prevalensi tertinggi didapatkan pada perilaku merokok (59,10%), minum alkohol (54,50%), kurang berolahraga (68,20%), sering konsumsi makanan berlemak (68,20%).

Kesimpulan : Didapatkan karakteristik RLF yaitu terbanyak pada kelompok usia lanjut, lebih sering pada perempuan, mayoritas memiliki status gizi lebih, sebagian besar dengan tingkat sosioekonomi tinggi. Perilaku gaya hidup RLF yaitu terbanyak adalah perokok, peminum alkohol, kurang olah raga dan sering konsumsi makanan berlemak.

Kata Kunci : RLF, karakteristik, gaya hidup, RSUD Dr. Moewardi

Pendahuluan

Refluks laringofaring (RLF) adalah aliran balik asam lambung yang bergerak melalui esofagus bagian atas, menuju daerah laringofaring yang menimbulkan perubahan dan iritasi pada daerah laringofaring.¹ Refluks laringofaring merupakan varian penyakit refluks ekstra-esofageal dari *gastro-esofagal (GERD: Gastro esophageal reflux disease)*, yang sering disebut juga sebagai *supraesophagal reflux, gastroesophagopharyngeal reflux, reflux laryngitis, silent reflux, atypical reflux disease*.^{1,2}

Dari penelitian mengenai populasi GERD ditemukan prevalensi penderita refluks laringofaring sebesar 15-20%.³ Dari penelitian lain didapatkan penderita RLF perempuan dibandingkan laki-laki berrasio 1,7 : 1 dan rata-rata usia 40 tahun.⁴ Refluks laringofaring terjadi akibat rusaknya *barrier* fisiologis mekanisme proteksi dari masuknya cairan asam lambung ke daerah laringofaring yaitu sfingter bawah esofagus, fungsi motorik esofagus, resistensi mukosa esofagus serta sfingter atas esofagus.⁵ Mekanisme pertahanan yang memainkan peran penting dalam menjaga mukosa dari efek refluks asam lambung adalah *carbonic anhidrase*, yang merupakan suatu metaloenzim dalam regulasi pH dan keseimbangan cairan.⁶ Tingkat keasaman serta frekuensi paparan asam ke daerah laringofaring juga berpengaruh terhadap terjadinya refluks laringofaring, disebabkan karena epitel laring lebih sensitif daripada mukosa esofagus.⁷

Diagnosis RLF ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan *ambulatory 24hour double-probe (pharyngeal and esophageal) pH monitoring* merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis RLF, namun sensitivitas pH-metri yang dilaporkan hanya 50-80% dan sekitar 12% dari penderita tidak dapat mentoleransi prosedur ini dikarenakan modifikasi diet untuk standarisasi prosedur ini dapat menghasilkan *false negative*, biaya pemeriksaan yang masih mahal serta tidak semua pusat pelayanan menyediakan alat ini.⁸ Belafsky, et al mengembangkan suatu sistem skoring berdasarkan penilaian terhadap 9 keluhan

refluks, yang dinamakan sebagai *Reflux Symptom Index (RSI)*. RSI menggunakan skala 0 sampai 5 dengan skala maksimal 45 untuk keluhan suara serak atau gangguan suara, berdehem/*throat clearing*, sekret dibelakang hidung/*post nasal drip*, kesulitan dalam menelan, batuk setelah makan/berbaring, kesukaran bernafas, batuk yang mengganggu, rasa mengganjal di tenggorok, rasa terbakar/nyeri di dada, gangguan pencernaan dan regurgitasi asam. Nilai RSI lebih besar dari 13 dianggap abnormal.^{5,9} Selain RSI, Belafsky et al juga telah mengembangkan *Reflux Finding Score (RFS)* untuk menilai berat ringannya gambaran klinis berdasarkan pemeriksaan endoskopi pada laring. RFS terdiri dari 8 skala yang merupakan kelainan yang ditemukan pada laring, yaitu edema subglotik, obliterasi ventrikuler, eritema/hiperemis, edema pita usara, edema laring difus/menyeluruh, hipertrofi komisura posterior, granuloma/jaringan granulasi pada laring, dan mukus endolaring yang tebal. Skor maksimum dari RFS adalah 26 dan bila skor lebih dari 7 dapat didiagnosis sebagai RLF.^{5,10}

Penatalaksanaan RLF meliputi modifikasi gaya hidup dan pola diet, medikamentosa dan pembedahan.^{1,5,11,12} Terapi medikamentosa yang menjadi pilihan adalah obat golongan penghambat pompa proton (*proton pump inhibitor/PPI*).¹³ Penelitian Patigaroo et al pada 50 pasien RLF yang diberikan terapi PPI selama 16 minggu terdapat perubahan signifikan pada RFS.¹⁴ Tamin (2008) dalam penelitiannya di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan peningkatan kualitas hidup penderita refluks laringofaring setelah terapi 6 bulan dengan PPI (lansoprazole 30 mg sehari dua kali).¹⁵ Siupsinskiene, Adamonis & Tohill (2007) pada penelitiannya mendapatkan peningkatan skor kualitas hidup pada penderita refluks laringofaring setelah pemberian terapi omeprazole 20 mg dua kali sehari selama 3 bulan.¹⁶ Amouretti (2005) membuat suatu instrumen penilaian kualitas hidup spesifik terhadap penderita refluks yang dinamakan *Reflux Qual Short Form (RQS)*. RQS merupakan cara penilaian kualitas hidup yang singkat, dipercaya, mempunyai validitas dan

reabilitas yang baik, melakukan penilaian kualitas hidup di 5 domain yaitu kehidupan sehari-hari, kenyamanan, gangguan psikologis, tidur dan makan. Skor RQS dihitung dengan jumlah skor dari 8 pertanyaan dikalikan 25, dimana hasil 0 berarti kualitas hidup rendah dan 100 berarti kualitas hidup paling tinggi.¹⁷

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran distribusi karakteristik dan gaya hidup penderita refluks laringofaring di RSUD Dr.Moewardi Surakarta.

Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* pada 22 penderita reluks laringofaring di poli THT-KL RS Dr.Moewardi Surakarta, yang telah dilakukan skoring dengan **Reflux Symptom Index (RSI)** dan **Reflux Finding Score (RFS)** pada bulan Januari 2015 sampai dengan April 2015, serta bersedia dan menyetujui untuk mengikuti penelitian (*Informed Consent*). Instrumen berupa lembar data dan kuesioner. Data yang diperoleh diberi label sesuai klasifikasi variabelnya, ditentukan skala pengukuran secara kategorik dan dilakukan analisis secara deskriptif dengan hasil berupa jumlah dan presentase (n,%)

Hasil

Pada data tabel 1 menunjukkan karakteristik jenis kelamin menunjukkan penelitian ini terdiri atas 12 perempuan (54,5%) dan 10 laki-laki (45,5%). Kelompok usia penderita terbanyak (68,2%) adalah 46 - 64 tahun. Pada data status gizi menunjukkan bahwa tidak ada penderita dengan status gizi kurang (IMT < 18,5), sebagian besar penderita (45,5%) adalah dengan status gizi lebih (IMT 25,0 – 29,9). Tingkat pendidikan terbanyak adalah pendidikan tinggi (68,2%) Status ekonomi tampak relatif tinggi (81,8%) dengan tingkat pendapatan di atas UMR.

Pada data tabel 2 menunjukkan distribusi gaya hidup, didapatkan prevalensi terbanyak penderita adalah dengan perilaku merokok sebanyak 13 orang (59,1%) dan konsumsi alkohol sebanyak 12 orang (54,5%). Persentase perilaku jarang berolahraga (68,2%) diketahui memiliki proporsi yang sama dengan perilaku

sering mengonsumsi makanan berlemak dan berminyak (68,2%) pada penelitian ini.

Pada data tabel 3 berdasarkan skoring RSI, prevalensi tertinggi sebanyak 20 orang (90,9%) memiliki keluhan lendir di tenggorok. Sedangkan pada skoring RFS, didapatkan prevalensi terbanyak 21 orang (95,5%) berupa eritema atau hiperemis.

Tabel 1. Karakteristik penderita

Variabel	Frekuensi (n = 22)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	10	45,5
Perempuan	12	54,5
Usia		
18 - 45 th	5	22,7
46 - 64 th	15	68,2
Diatas 64 th	2	9,1
Status Gizi (Indeks Massa Tubuh/IMT)		
< 18,5(Kurang)	0	0,0
18,5 - 24,9(Normal)	7	31,8
25,0 - 29,9(Lebih)	10	45,5
> 30(Obesitas)	5	22,7
Tingkat Pendidikan		
Rendah (SD, SMP)	3	13,6
Sedang (SMA)	4	18,2
Tinggi (PT)	15	68,2
Tingkat Pendapatan(Upah Minimum Regional/UMR)		
Di bawah UMR	4	18,2
Di atas UMR	18	81,8

Tabel 2. Distribusi penderita berdasarkan gaya hidup

Variabel	Frekuensi (n = 22)	Persentase (%)
Perilaku Merokok		
Perokok	13	59,1
Bukan perokok	9	40,9
Perilaku Minum Alkohol		
Peminum	12	54,5
Bukan peminum	10	45,5
Perilaku Olahraga		
Rutin	5	22,7
Jarang	15	68,2
Tidak pernah	2	9,1
Perilaku makan (berlemak/berminyak)		
Jarang	2	9,1
Cukup	5	22,7
Sering	15	68,2

Tabel 3. Distribusi penderita berdasarkan RSI dan RFS

Variabel	Frekuensi (n = 22)	Persentase (%)
Reflux Symptom Index (RSI)		
Problem suara	17	77,3
Berdehem	19	86,4
Lendir di tenggorok	20	90,9
Kesukaran menelan	12	54,5
Batuk setelah makan / berbaring	11	50,0
Kesukaran bernafas	10	45,4
Batuk yang mengganggu	12	54,5
Rasa mengganjal di tenggorok	19	86,4
Rasa nyeri di dada, gangguan pencernaan, & regurgitasi asam	12	54,5
Reflux Finding Score (RFS)		
Edema subglotik	5	22,7
Obliterasi ventrikular	18	81,8
Eritema /	21	95,5

hiperemis		
Edema pita suara	7	31,8
Edema laring difus	14	63,6
Hipertrofi komisura posterior	18	81,8
Granuloma jaringan granulasi	4	18,2
Thick endolaryngeous mucus (mukus endolaring)	11	50,0

Pada data tabel 4 mengenai kualitas hidup penderita berdasarkan skoring RQS, didapatkan prevalensi tertinggi sebanyak 20 orang (90,9%) memiliki rasa ketidaknyamanan dalam kehidupan sehari-hari terhadap keluhan yang dirasakannya.

Tabel 4. Distribusi kualitas hidup penderita berdasarkan RQS

Variabel	Frekuensi (n = 22)	Persentase (%)
Reflux Qual Short Form (RQS)		
Keterbatasan emosi	5	22,7
Gangguan kesehatan mental	2	9,1
Gangguan fungsi fisik	5	22,7
Keterbatasan fungsi fisik	2	9,1
Gangguan vitalitas	1	4,5
Ketidaknyamanan	20	90,9
Gangguan fungsi sosial	11	50,0
Persepsi kesehatan umum	10	45,5

Pembahasan

Pada penelitian ini dari 22 penderita RLF, didapatkan lebih banyak pada wanita sebanyak 12 orang (54,4%) dibandingkan pria 10 (45,5%)., dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 46 - 64 tahun sebesar 15 (68,2%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chrisma, Muayassaroh dan Dwi

Antono (2014) melaporkan bahwa usia diatas 40 tahun merupakan usia terbanyak pada penderita RLF dikarenakan pada usia tersebut terjadi perubahan mukosa laring yaitu edema lapisan superfisial lamina propia, terutama pada perempuan setelah menopause, serta mukosa epitel plika vokalis menjadi tipis sehingga rentan terpapar zat asam.⁴

Hasil yang sama dilaporkan oleh Andriani (2011) bahwa jenis kelamin perempuan didapatkan lebih banyak daripada laki-laki sebesar 62,75%.¹⁸ Hal tersebut disebabkan oleh faktor hormonal yang berperan dalam meningkatkan sekresi asam lambung secara langsung menstimulasi sel parietal dan kelenjar peptik tanpa intervensi sistem saraf.^{1, 9} Pada penelitian lain dilaporkan bahwa stres mempunyai peran penting pada patogenesis dari refluks laringofaring.¹⁹ Beberapa studi menunjukkan bahwa wanita lebih sering mengalami stres daripada pria.²⁰ Wanita juga dilaporkan memiliki ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan pria.²¹

Kelompok usia tersering pada penelitian ini didapatkan pada usia 46 – 64 tahun (68,2%). Hal ini sesuai dengan penelitian Adachi et al (2010) dimana didapatkan insiden abnormal esophageal clearance dan refluks pada usia 46 – 64 tahun.²² Namun pada banyak penelitian yang mengungkapkan bahwa usia tidak mempunyai pengaruh signifikan terhadap kejadian refluks laringofaring.²³

Pada distribusi status gizi memiliki prevalensi tertinggi pada status gizi lebih (45,5%). Underbink (2010) dalam penelitiannya mengatakan pembentukan asam lambung di sel parietal dipengaruhi oleh obesitas, pola hidup dan faktor psikis.²⁴ Wang, dkk (2011) menunjukkan bahwa refluks laringofaring tidak berhubungan dengan obesitas.²⁵

Distribusi berdasarkan tingkat pendidikan 68,2% penderita dengan pendidikan tinggi. Anderson, dkk (2009) melaporkan bahwa pada pasien RLF sebagian besar didapatkan berpendidikan tinggi.²³ Status ekonomi relatif tinggi di mana sebagian besar penderita (81,8%) adalah pasien dengan pendapatan di atas UMR. Lulzim, dkk (2013) mengatakan pada penelitiannya bahwa karakteristik penderita

RLF sebagian besar memiliki tingkat sosioekonomi yang relatif tinggi.²⁶

Distribusi berdasarkan gaya hidup, prevalensi tertinggi didapatkan pada perilaku merokok (59,1%), perilaku konsumsi alkohol (54,5%), jarang berolahraga (68,2%), perilaku sering mengkonsumsi makanan berlemak dan berminyak (68,2%). Irfandy (2011) melaporkan bahwa 92% penderita RLF memiliki pola hidup merokok. Koufman (2002) melaporkan edukasi modifikasi gaya hidup dan pola diet memiliki manfaat yang nyata dalam perbaikan RSI dan RFS pada populasi yang ditelitinya.^{9, 27}

Prevalensi RSI tertinggi (90,9%) berupa keluhan lendir di tenggorok. Prevalensi tertinggi RFS (95,5%) berupa eritema atau hiperemis. Menurut Patigaroo, dkk (2011) epitel respiratoria bersilia di laring akan meningkat jumlahnya bila sistem penghalang terjadinya refluks gagal dan disfungsi silia ini akan menyebabkan pengumpulan mukus sehingga terjadi sensasi *post nasal drip*, tenggorok terasa ada lendir atau dahak. Iritasi cairan refluks menyebabkan inflamasi lokal berupa eritema atau hiperemis sampai dengan oedem pada daerah laring, dan merupakan tanda patologis yang sering didapatkan pada penderita RLF.¹⁴

Pada penelitian ini dengan menggunakan *Reflux Qual Short Form* yang meliputi 8 pertanyaan didapatkan rasa ketidaknyamanan dalam kehidupan sehari-hari akibat keluhan RLF memiliki prevalensi tertinggi sebanyak 20 (90,9%). Tamin (2008) mendapatkan bahwa penderita RLF lebih banyak mengalami gangguan pada domain keterbatasan emosi. Namun beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa RLF mempunyai pengaruh negatif terhadap kualitas hidup pasien.^{15,16,17}

Gambaran distribusi karakteristik penderita refluks laringofaring pada penelitian ini didapatkan terbanyak pada kelompok usia lanjut, lebih sering ditemukan pada jenis kelamin perempuan, mayoritas memiliki status gizi lebih (*overweight*), dan dengan tingkat sosioekonomi tinggi. Sedangkan distribusi berdasarkan gaya hidup penderita refluks laringofaring didapatkan terbanyak adalah perilaku jarang berolahraga dan seringnya mengkonsumsi makanan berlemak dan berminyak. Sehingga disamping pemberian

terapi medikamentosa pada penderita refluks laringofaring pentingnya penjelasan mengenai modifikasi gaya hidup dan pola diet bagi penderita refluks laringofaring

Kesimpulan

Didapatkan karakteristik terbanyak pada kelompok usia lanjut, lebih sering pada perempuan, mayoritas memiliki status gizi lebih, sebagian besar dengan tingkat sosioekonomi tinggi. Perilaku gaya hidup terbanyak adalah perokok, peminum alcohol, kurang olah raga dan sering konsumsi makanan berlemak/berminyak.

Kepustakaan

1. Belafsky, PC, Rees, CJ. 2007. Identifying and maging laryngopharyngeal reflux. Hospital physician, pp. 15-20.
2. Lipan, MJ, Reidenberg, JS, Laitman, JT. 2006. Anatomy of Reflux : A Growing Health Problem Affecting Struvctures of The Head and Neck. The Anatomical Record, vol.289 B: 261-70.
3. Qadeer AM, Swoger. 2005. Correlation between symptom and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope 115(11) : 1947-52.
4. Chrisma, Muyassaroh, Dwi Antono. 2014. Pengaruh suplementasi zinc terhadap perbaikan klinis penderita *laryngopharyngeal reflux disease*. Departement THT-KL Universitas Diponegoro. Semarang. ORLI Vol.44 No.2: 131-6
5. Ford, CN. 2005. Evaluation and management of layngopharyngeal reflux. JAMA, vol.294. no.12 : 1534-40.
6. Axford, Sharp, Ross, Pearson, Dettmar, Panetti, et al. 2011. Biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease. Ann Otolrhinol Laryngol 110(12) : 1099-108.
7. Vardar, et al. 2012. Relationship between history, laryngoscopy esophagoduodenoscopy for diagnosis of LPRD. Eur Arch Otolaryngol, vol.269 : 187-191.
8. Knight, et al. 2005. Sensitif pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. The laryngoscope, vol.115 : 1473-8.
9. Belafsky PC, Postman G, Koufman JA. 2002. The validity and Reability of the Reflux Symptom Index (RSI). Journal of voice, vol.16, No.2 : 274-7.
10. Belafsky PC, Postman G, Koufman JA. 2001. The validity and Reability of the Reflux Symptom Index (RSI). Laryngoscope. 111: 1313-17
11. Naseri I. 2011. Laryngopharyngeal reflux: Overview and clinical implications. Northeast Florida Medicine. 62(1):3-5

12. Sataloff, Hawkshaw, Gupta. 2010. Laryngopharyngeal reflux and voice disorder. *Discov Med* 10 (52) : 213-24.
13. Barry, Vaezi. 2010. Laryngopharyngeal reflux. *Clev Clin J Med*. 77 (5) : 327-34.
14. Patigaroo, Hashmi, Ajmal, Mehfooz. 2011. Clinical manifestations and role of proton pump inhibitors in the management of laryngopharyngeal reflux. *Indian journal of otolaryngology head and neck surgery* 63:182-89
15. Tamin. 2008. Hubungan hipertrofi tonsil lingual pada pasien disfagia dengan human papilloma virus dan refluks laringofaring. Disertasi Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Indonesia.
16. Siupsienskiene, Adamonis. 2007. Quality of life in LPRD patients. *The Laryngoscope*, vol.117 : 480-4.
17. Amouretti. 2005. Reflux Qual Short Form. *Laryngoscope*. 222: 1424-28.
18. Andriani, Amsyar, Gaffar, Qadar. 2011. Deteksi pepsin pada penderita refluks laringofaring yang didiagnosis berdasarkan RSI dan RFS. Departemen THT-KL Universitas Hasanuddin. Makassar. *ORLI Vol.41 No.2* : 121-6
19. Xu. 2005. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in a Population with Gastroesophageal Reflux. *Laryngoscope*. 117: 1424-28.
20. Wamala. 2007. Stress effect on LPRD. *Laryngoscope*. 121: 144-8.
21. Hunter, Smith, Tanner. 2011. Quality of life on LPRD. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 156 : 223-7.
22. Adachi, et al. 2010. Relationship between globus sensation and esophageal clearance. *Acta Oto Laryngomalacia*, vol.130 : 138-144.
23. Anderson, Moller, Finnizia, Ruth. 2010. A More than 10 years prospective follow up study of esophageal and pharyngeal acid exposure, symptoms and laryngeal finding in healthy, asymptomatic volunteers. *Scand J Gastroenterol* 44 : 23-31
24. Underbink, Pham. 2009. Laryngopharyngeal Reflux with an emphasis on diagnostic and therapeutic consideration. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. Of Otolaryngology Head & Neck Surg, 135:988-999
25. Wang, Liu, zeng, Wu, et al. Correlation of pepsin measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011. 143(6):765:71
26. Lulzim, et al. 2013. Lifestyle characteristics reflux disease, a population based study in Albania. Faculty of Medicine, Tirana University: 1-7
27. Irfandy. 2011. Laryngopharyngeal reflux. Departemen THT-KL Universitas Andalas. Padang : 1-13

Korelasi Antara Jumlah Dan Lama Paparan Rokok Dengan Waktu Transport Mukosiliar Tuba Eustachius Pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK).

Phoppy Limbong, Novi Primadewi, Vicky Eko

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi
Surakarta

Alamat Korespondensi: limbongphoppy@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Sistem mukosiliar tuba Eustachius mempunyai peranan pada otitis media supuratif kronik. Bersihan sistem mukosiliar yang terdiri dari silia dan selimut mukus sebagai pertahanan lokal pada telinga tengah dan tuba Eustachius bergantung pada transport mukosiliar. Transport mukosiliar dapat dinilai dengan mengukur waktu TMS menggunakan uji sakarin. Efisiensi transpor mukosiliar dipengaruhi berbagai kondisi diantaranya adanya paparan partikel berbahaya dari asap rokok. **Tujuan:** Penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara lama paparan dan jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada penderita OMSK..

Metode: Penelitian menggunakan desain cross sectional dan terdiri dari 29 sampel pasien otitis media supuratif kronik yang merupakan perokok aktif. Riwayat merokok diperiksa dengan kuesioner, waktu TMS diperiksa dengan tes sakarin. Larutan sakarin 5% dimasukkan ke kavum timpani lalu diukur waktu dalam menit hingga terasa rasa manis di tenggorok.

Hasil: Didapatkan korelasi yang signifikan antara lama paparan ($r=0,650$) dan jumlah rokok ($r=0,508$) serta indeks Brinkman ($r=0,773$) dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius.

Kesimpulan: Terdapat korelasi positif antara lama paparan dan jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada penderita OMSK.

Kata kunci: OMSK, rokok, waktu transport; mukosiliar tuba Eustachius

Pendahuluan

Otitis media supuratif kronik adalah infeksi kronik di telinga tengah dengan perforasi membran timpani dan sekret yang keluar terus-menerus atau hilang timbul, sekret biasanya encer atau kental, bening atau nanah lebih dari 2 bulan.¹ Otitis media supuratif kronik (OMSK) merupakan lanjutan dari episode initial otitis media akut dengan karakteristik adanya sekret persisten dari telinga tengah melalui perforasi membran timpani.² Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan pada otitis media diantaranya adalah fungsi tuba. Fungsi tuba Eustachius telah menjadi perhatian khusus sebagai faktor predisposisi otitis media berulang akibat gangguan *clearance* ruang telinga tengah. Gangguan pada fungsi tuba sering menyebabkan otore yang menetap atau berulang pada otitis media supuratif kronik. Oleh sebab itu perlunya dilakukan pemeriksaan fungsi tuba Eustachius salah satunya pemeriksaan transpor mukosiliar tuba Eustachius.^{3,4} Evaluasi fungsi mukosiliar yang saat ini sering dilakukan diantaranya *dye clearance*, uji sakarin, kontras radiografi, *radioisotope scanning*. Uji sakarin memberikan informasi yang adekuat tentang fungsi mukosiliar dan patensi tuba Eustachius. *Clearance* yang adekuat pada telinga tengah memacu penyembuhan epitel mukosa sedangkan jika drainasenya buruk akan memberikan hasil yang buruk.^{3,4}

Kong dalam penelitiannya menuliskan asap rokok secara langsung mempengaruhi mukosa tuba Eustachius.⁵ Kondisi patologis berupa proliferasi sel goblet akan meningkatkan densitas sel goblet dan meningkatkan produksi mukus, hal ini dapat menyumbat tuba Eustachius dengan demikian berdampak pada fungsi transport mukosiliar dan ventilasi dari telinga tengah yang terinfeksi.

Berdasarkan uraian diatas mendorong penulis untuk melakukan penelitian tentang korelasi antara lama pajanan dan jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada penderita otitis media supuratif kronik dengan metode yaitu

pemeriksaan *Saccharin Perception Time* menggunakan larutan sakarin 5%.

Metode

Penelitian ini merupakan studi epidemiologi bersifat *observational analitik* dengan desain studi *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Poliklinik Ilmu Kesehatan THT-KL RSUD DR.Muwardi Surakarta dan RSUD Karanganyar, RSUD Sukoharjo. Penelitian dimulai dari bulan September–Desember 2016. Populasi target penelitian ini adalah subjek yang menderita OMSK benigna stadium tenang dan perokok aktif. Pemilihan populasi target penelitian adalah subjek usia ≥ 18 tahun.

Kriteria Inklusi: (1) penderita OMSK benigna stadium tenang, (2) perokok aktif, (3) laki-laki dan perempuan rentang usia ≥ 18 tahun (4) tingkat pendidikan minimal SLTP atau sederajat (5) setuju mengikuti penelitian. Kriteria Eksklusi: (1) OMSK dengan jaringan granulasi atau polip di liang telinga dan kavum timpani yang menutupi kavum timpani; (2) OMSK maligna; (3) OMSK dengan gangguan pengecap; (4) penderita dengan riwayat operasi telinga sebelumnya pada telinga yang akan diperiksa; (5) penderita vertigo; (6) penderita KNF; (7) hipertrofi adenoid; (8) penderita memiliki infeksi saluran pernafasan atas; (9) penderita memiliki tanda klinis rinitis alergi; (10) penderita dengan kelainan *palatoschisis*.

Semua sampel yang termasuk dalam populasi penelitian, bertempat tinggal di kota Surakarta dan sekitarnya yang diambil secara *consecutive sampling*, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kepada subyek penelitian diberikan penerangan terlebih dahulu mengenai maksud dan tujuan penelitian. Sampel yang bersedia mengikuti penelitian ini mengisi formulir informed consent, kemudian dilakukan pencatatan identitas. Tahap selanjutnya adalah pengumpulan data berupa wawancara pengisian kuesioner. Pemeriksaan THT (telinga, hidung, tenggorokan), pemeriksaan telinga menggunakan otoskop dan hasil foto mastoid schuller untuk menegakkan diagnosis OMSK benigna. Pada setiap sampel penelitian hanya dilakukan tes

sakarín 5% pada satu sisi telinga yang menderita OMSK benigna stadium tenang. Jika pada pasien didapatkan kedua telinga dengan perforasi membran timpani dan keduanya stadium tenang, maka dilakukan pemeriksaan sakarinnya pada sisi telinga dengan diameter perforasi yang lebih besar. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan transpor mukosiliar tuba Eustachius dengan menggunakan larutan sakarin 5%. Sebelum pemeriksaan dilakukan, subyek diminta untuk kumur-kumur dengan air putih, dilakukan pemeriksaan otoskopi dan jika ditemukan cerumen pada liang telinga maka dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan *suction*. Subjek berbaring terlentang lalu diposisikan lateral dekubitus, ipsilateral dengan sisi perforasi setelah diteteskan larutan sakarin 5% sebanyak 0,1 ml ke dalam kavum timpani dengan pipet khusus yang tidak traumatik dan dapat mencapai perforasi membran timpani. Subjek diminta untuk melakukan gerakan menelan secara periodik, dan dihitung waktu yang dibutuhkan sampai penderita merasakan rasa “manis” di faring dalam menit dengan menggunakan stopwatch. Jika rasa manis sudah dirasakan subjek diminta memberitahukan pada pemeriksa. Waktu dari mulai sakarin diletakkan pada sisi perforasi membran timpani sampai subyek merasakan manis di catat dan disebut sebagai waktu TMS.

Hasil

Sampel pertama kali merokok pada usia rata-rata 17.10 tahun namun mulai merokok setiap hari pada usia rata-rata 18.62 tahun. Dengan mendefinisikan lama pajanan rokok sebagai lamanya sampel merokok sejak usia mulai merokok setiap hari hingga usia sekarang maka diperoleh rata-rata lama pajanan rokok sebesar 28.76 tahun. Pada perokok kretek 80,76% nya dengan lama pajanan rokok >20tahun, sedangkan pada perokok putih 66,61% nya dengan lama pajanan 10-20tahun. Rata-rata jumlah rokok yang dihisap per hari adalah 12.17batang. Pada perokok kretek 46.15% nya menghisap rokok 11-20rokok per hari, sedangkan pada perokok putih 66,61% nya menghisap rokok 1-10rokok per hari. Rata-rata nilai Indeks Brinkman dari

keseluruhan sampel adalah 350,62 yang berarti rata-rata sampel termasuk dalam perokok sedang. Pada perokok kretek 76,92% nya dengan nilai indeks Brinkman 200-600, pada perokok putih didapatkan 66,61% nya dengan indeks Brinkman 0-199. Jenis rokok yang paling banyak dihisap adalah jenis kretek (89,65%). Sebagian besar sampel (72,40%) merokok dengan cara dihisap sedalam-dalamnya

Tabel 1. Sebaran perokok kretek dan perokok putih berdasarkan karakteristik kebiasaan merokok

No	Variabel	Rokok Kretek (N=26)	Rokok Putih (N=3)
1	Lama Pajanan Rokok (tahun)		
	<10	02(07,69%)	01(33,31%)
	10-20	03(11,54%)	02(66,61%)
	>20	21(80,76%)	00(00,00%)
2	Jumlah Rokok (batang/hari)		
	1-10	11(42,31%)	02(66,61%)
	11-20	12(46,15%)	01(33,31%)
	>20	03(11,53%)	00(00,00%)
3	Indeks Brinkman		
	0-199	5(19,23%)	02(66,61%)
	200-600	20(76,92%)	01(33,31%)
	>600	01(3,84%)	00(00,00%)
4	Pola Hisapan		
	Dangkal	06(23,07%)	02(66,61%)
	Dalam	20(76,92%)	01(33,31%)

Korelasi antara lama pajanan rokok dengan waktu transpor mukosiliar memiliki koefisien korelasi sebesar 0,650 dengan probabilitas (p) sebesar <0,001. Koefisien korelasi sebesar 0,650 menunjukkan bahwa tingkat keeratan hubungan antara kedua variabel termasuk kuat, sedangkan nilainya yang positif menunjukkan bahwa arah hubungan adalah berbanding lurus artinya semakin lama pajanan rokok maka semakin

lama waktu transpor mukosilia tuba Eustachius.

Korelasi antara jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar memiliki koefisien korelasi sebesar 0,508 dengan probabilitas (p) sebesar 0,005. Koefisien korelasi sebesar 0,508, korelasi antara kedua variabel termasuk sedang, sedangkan nilainya yang positif menunjukkan bahwa arah hubungan adalah berbanding lurus artinya semakin banyak jumlah rokok maka semakin lama waktu transpor mukosilia tuba Eustachius.

Korelasi antara indeks Brinkman dengan waktu transpor mukosiliar memiliki koefisien korelasi sebesar 0,773 dengan probabilitas (p) sebesar <0,001. Koefisien korelasi sebesar 0,773 menunjukkan bahwa tingkat keeratan hubungan antara kedua variabel termasuk kuat, sedangkan nilainya yang positif menunjukkan bahwa arah hubungan adalah berbanding lurus artinya semakin tinggi indeks Brinkman maka semakin lama waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius.

Tabel 2. Korelasi antara jumlah dan lama pajanan rokok dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius

No	Kemaknaan	Uji beda (p)	Uji korelasi (koefisien)
1	Lama Pajanan Rokok vs Waktu Transpor Mukosiliar	< 0,001*	0,650 ¹
2	Jumlah Rokok vs Waktu Transpor Mukosiliar	0,005*	0,508 ²
3	Indeks Brinkman vs Waktu Transpor Mukosiliar	< 0,001*	0,773 ¹

Rata-rata waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada sampel dengan kebiasaan merokok jenis kretek (23,46 menit) sedikit lebih lama dibandingkan pada sampel dengan kebiasaan merokok jenis rokok putih (22,31 menit). Meskipun begitu hasil pengujian statistik menghasilkan nilai $p=0,444$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata waktu transpor mukosiliar yang signifikan antara dua kelompok sampel menurut jenis rokok. Adanya perbedaan pola hisapan menyebabkan perbedaan waktu transpor mukosilia tuba Eustachius yang cukup jelas. Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa rata-rata waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada sampel yang merokok dengan cara dihisap sedalam-dalamnya (24,18 menit) relatif jauh lebih lama dibandingkan pada sampel yang merokok dengan cara dihisap hanya sampai di mulut (21,13 menit). Perbedaan ukuran perforasi hampir tidak menyebabkan perbedaan yang berarti pada waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius. Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa rata-rata waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada sampel dengan ukuran perforasi subtotal (23,45 menit) hampir tidak berbeda dibandingkan pada sampel dengan ukuran perforasi sentral (23,18 menit).

Tabel 3. Perbandingan antara jenis rokok, cara merokok, dan jenis perforasi, dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius

No	Varia bel	n	Waktu Transpor Mukosiliar (menit)	95% CI	p
1	Jenis Rokok	3	22,31 ±	(-4,171)-	0,4
	Putih	26	1,13	(1,880)	44
	Kretek		23,46 ±		
			2,49		
2	Pola Hisapan Rokok	8	21,13 ±	(-4,751)-	0,0
	Dangkal	21	1,98	(-1,349)	01
	Dalam		24,18 ±		*
			2,00		
3	Ukuran Perforasi	17	23,45 ±	(-1,612)-	0,7
	Subtotal	12	2,32	(2,164)	66
	Sentral		23,18 ±		
			2,61		

Pembahasan

Pada data demografi penelitian yaitu sampel sebanyak 29 orang terdiri atas 27 (93,1%) laki-laki dan 2 (6,9%) perempuan. Pembagian rentang umur mengacu pada rentang perkembangan dari Santrock⁶, dimana umur 18-22 tahun adalah masa remaja, 23-40 tahun adalah dewasa awal, 41-60 tahun adalah masa dewasa madya, dan >60 tahun adalah masa dewasa akhir. Rata-rata usia subjek penelitian 47,38 ± 13,03 tahun (standar deviasi 13,03 tahun), umur terbanyak pada rentang 23-40 tahun yaitu 11 pasien (37,93%), sedangkan umur paling sedikit 18-22 tahun yaitu 1 pasien (3,45%). Prevalensi merokok di Indonesia sangat tinggi di berbagai lapisan masyarakat, terutama pada laki-laki mulai dari anak-anak, remaja dan dewasa. Kecenderungan merokok terus meningkat dari tahun ke tahun baik pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data Susenas tahun 1995, 2001, 2004 dan data Riskesdas tahun 2007 dan 2010 menunjukkan prevalensi perokok 16 kali lebih tinggi pada

laki-laki (65,8%) dibandingkan perempuan (4,20%).⁷ Riskesdas⁸ menunjukkan proporsi terbanyak perokok aktif setiap hari pada umur 30-34 tahun sebesar 33,4%, sedangkan proporsi perokok setiap hari pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perokok perempuan (47,5% banding 1,1%) sedangkan pada penelitian ini didapatkan rata-rata usia mulai merokok setiap hari 18,62 ± 4,28 tahun. Usia pertama kali penderita OMSK mulai merokok pada penelitian ini rata-rata pada 17,10 ± 4,18 tahun, hal ini sesuai dengan Kemenkes RI⁷ yang mencantumkan hasil Riskesdas pada tahun 2007, 2010 dan 2013 menunjukkan bahwa usia merokok pertama kali paling tinggi pada kelompok umur 15-19 tahun. Rata-rata jumlah batang rokok perhari yang dihisap adalah 12,17 ± 5,18 batang, jika dibandingkan dengan hasil dari Kemenkes RI pada tahun 2013 diperoleh rata-rata jumlah rokok yang dihisap 12,3 batang per hari. Pada penelitian ini didapatkan 89,65% nya menghisap rokok kretek, hal ini sesuai dengan data Kemenkes RI⁷ yang mencantumkan perokok kretek lebih banyak dijumpai dari perokok putih, persentase perokok jenis kretek 66,60%.

Pada penelitian ini digunakan pemeriksaan fungsi transpor mukosiliar dengan menggunakan larutan sakarin 5% sebanyak 0,1 cc. Testa⁹ melakukan penelitian menggunakan larutan glukosa 50% dan bukan menggunakan kristal sakarin sebab dalam bentuk larutan lebih mudah untuk mengontrol dosis pemberian sedangkan jika menggunakan kristal sakarin ukuran kristalnya dapat berbeda-beda. Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Bluestone*¹⁰ apabila jumlah cairan yang melewati tuba Eustachius sedikit dan encer maka cairan tersebut akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas sistem transpor mukosiliar. Jika jumlah cairan yang melewati tuba Eustachius banyak dan encer, cairan tersebut akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas otot, sedangkan bila cairan yang melewati tuba Eustachius pekat akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas sistem transpor mukosiliar dan aktivitas otot. Asap rokok mengandung lebih dari 7300 bahan kimia tersebar dalam bentuk antara fase gas dan partikel. Asap rokok terdiri

dari berbagai jenis hidrokarbon seperti isoprene, benzene dan benzopyrene dan bahan toksik lainnya dari asap rokok adalah nikotin, karbon monoksida, nitrat oksida, hidrogen sianida, nitrosamin spesifik tembakau, berbagai pro oksidatif logam berat (arsenik, cadmium, chromium, iron, lead, merkuri, nikel). Paparan kronik acrolein akan menyebabkan hiperplasia mukus. Nikotin turut bertanggung jawab terhadap iritasi dan inflamasi saluran nafas yang diinduksi oleh asap rokok. Acetylaldehyde turut berperan dalam terjadinya gangguan sistem transpor mukosiliar.^{11,12} Tuba Eustachius terdiri dari sel bersilia, sel tidak bersilia, dan sel goblet yang terdapat pada sel basal didasar membran, sama dengan di nasofaring. Telinga tengah terhubung dengan nasofaring melalui tuba Eustachius, hal ini menjadi faktor yang dapat memprediksi toksin pada nasofaring dapat memberikan efek pada telinga tengah bahkan pada tuba Eustachius.

Uji korelasi dengan uji Spearman untuk menganalisa hubungan antara jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar memiliki koefisien korelasi sebesar 0,508 dengan probabilitas(p) 0,005. Koefisien korelasi 0,508 menunjukkan tingkat keeratan hubungan antara kedua variabel sedang, sedangkan nilai yang positif menunjukkan arah hubungan adalah berbanding lurus artinya semakin banyak jumlah rokok maka semakin lama waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius. Nilai $p < 0,05$ berarti bahwa terdapat korelasi yang signifikan.

Besar pajanan asap rokok bersifat kompleks dan dipengaruhi oleh jumlah rokok yang dihisap, usia mulai merokok, lama merokok, dalamnya hisapan, dan lain-lain maka dilakukan uji korelasi dengan uji Pearson antara indeks Brinkman dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius dan didapatkan kekuatan korelasi yang kuat dengan nilai $r = 0,773$, arah korelasi positif dan nilai $p < 0,05$. Semakin meningkat nilai indeks Brinkman maka waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius akan semakin memanjang. Salathe¹³, menuliskan gerak silia dikenal sensitif terhadap temperatur, pH, kalsium, dan konsentrasi ATP. Obat-obatan (kokain,

adrenalin), rokok (nikotin), infeksi (virus, bakteri), dan gas beracun (sulfur, karbon monoksida) semuanya menghambat gerak normal silia. Penelitian yang dilakukan Agius¹⁴ membandingkan frekuensi gerak silia pada telinga dan frekuensi gerak silia pada hidung pada pasien OMSK antara perokok dan tidak perokok, didapatkan frekuensi gerak silia telinga tengah pada perokok berat (>10 rokok/hari) $3,4 \pm 2,0$ Hz sedangkan pada yang tidak merokok $5,1 \pm 2,0$ Hz.

Dubin¹⁵ melakukan penelitian tentang disfungsi tuba Eustachius setelah terpapar asap rokok pada mencit dan dinilai hasilnya pada paparan 1,7,15. Hasil yang didapatkan waktu transpor mukosiliar secara signifikan meningkat (nilai $P = 0,006$) pada paparan ke 7. Song¹⁶ melakukan penelitian tentang efek acrolein, polutan udara yang berbahaya pada rokok di sel epitel telinga tengah manusia didapatkan bahwa paparan acrolein menurunkan viabilitas sel yang dipengaruhi lamanya waktu paparan dan banyaknya dosis. Sel yang terpapar acrolein $1-10 \mu\text{M}$ selama 6-24 jam dan $50-100 \mu\text{M}$ acrolein selama 1-24 jam secara signifikan menurunkan viabilitas sel. Acrolein juga meningkatkan produksi cytokin inflamatori, TNF- α dan COX2 secara signifikan meningkat setelah terpapar acrolein $>5 \mu\text{g/ml}$ pada 24 jam. Demikian juga MUC5AC mRNA meningkat secara signifikan setelah distimulasi acrolein selama 2 jam pada konsentrasi $>5 \mu\text{M}$. Pada konsentrasi acrolein $20 \mu\text{M}$ ekspresi MUC5AC mRNA, TNF- α dan COX2 akan meningkat sepanjang waktu hingga tiga kali lipatnya.

Merokok merubah kualitas, kuantitas mukus dan menyebabkan kerusakan sel silia dan fungsi silia pada telinga tengah dan tuba Eustachius menjadi terganggu. Efek vasokonstriktor potensial didapatkan dari nikotin yang mempengaruhi asupan pembuluh darah pada graft. Kombinasi dari faktor-faktor yang ada akan meningkatkan secara signifikan kegagalan timpanoplasti pada kelompok perokok jika dibandingkan dengan kelompok non perokok.¹⁷

Saat ini belum ada data penelitian sebelumnya mengenai perbedaan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada perokok

kretek dan perokok putih. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan $p > 0,05$. Transport mukosiliar pada perokok kretek (23,46 menit) sedikit lebih lama dibandingkan pada sampel dengan kebiasaan merokok jenis rokok putih (22,31 menit) sedangkan secara histologis Widodo¹⁸, melalui penelitian disertasi tentang “paparan asap rokok kretek pada tikus putih sebagai model untuk manusia dengan perhatian khusus pada perubahan histopatologi dan ultrastruktur saluran nafas”, mendapatkan adanya perubahan histopatologis peningkatan jumlah sel epitel serta peningkatan jumlah sel goblet yang signifikan pada minggu ke enam. Setelah paparan asap rokok kretek yang tiap batang rokok mengandung nikotin 2,76mg dan tar 45,77mg perhari 8 batang didapatkan nilai $p < 0,05$. Berbeda dengan penelitian Lee¹⁹ pada hewan coba yang dipaparkan rokok putih dengan kadar tar 7,5mg, nikotin 0,75mg perhari 5 batang. Perubahan histopatologi terutama peningkatan sel goblet secara signifikan didapatkan pada paparan minggu ke delapan. Inayatillah²⁰ mengutip dari Zacny menuliskan bahwa volume hisapan rokok berpengaruh terhadap kadar CO dan kadar nikotin pada perokok, semakin meningkat volume hisapan maka kadar CO dan kadar nikotin akan semakin meningkat. Rata-rata waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada sampel yang merokok dengan cara dihisap sedalam-dalamnya (24,18 menit) relatif jauh lebih lama dibandingkan pada sampel yang merokok dengan cara dihisap hanya sampai di mulut (21,13menit). Hasil pengujian statistik menghasilkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Hal ini dapat dikaitkan dengan semakin besar kadar CO dan nikotin yang dihisap maka semakin besar risiko iritasi pada saluran nafas.

Perbedaan jenis perforasi hampir tidak menyebabkan perbedaan yang berarti pada waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius, pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan dengan nilai $p = 0,766$ ($p > 0,05$). Prasad³ mengutip dari Valles *et al* bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius dengan jenis perforasi. Berbeda dengan penelitian Das²¹, mendapatkan hasil jenis perforasi yang waktu

transport mukosiliarnya paling buruk jika perforasi pada posterior (37,7menit), sedangkan yang paling baik waktu transpor mukosiliar pada perforasi anterior (22,2menit) sedangkan perforasi subtotal hasilnya intermediet.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak diteliti riwayat terpapar polutan dan riwayat gastroesofageal refluk selain asap rokok yang juga dapat mempengaruhi terjadinya gangguan pada transpor mukosiliar tuba. Pada penelitian ini pengukuran waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius dengan pengukuran waktu persepsi sakarin menggunakan larutan sakarin 5% yang bersifat subyektif. Uji sakarin untuk mengukur waktu TMS dapat dikerjakan secara obyektif dengan memberi zat warna metilen biru pada larutan sakarin, sehingga dapat dilihat adanya warna biru pada dinding tenggorok pada saat subyek merasa manis.

Kesimpulan

Terdapat korelasi positif antara lama paparan dan jumlah rokok dengan waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius pada penderita OMSK. Semakin lama paparan rokok ($r:0,650$) dan semakin banyak jumlah batang rokok yang dihisap ($r:0,508$) oleh seorang penderita OMSK akan semakin memperpanjang waktu transpor mukosiliar tuba Eustachius.

Kepustakaan

1. Helmi. Otitis Media Supuratif Kronis, dalam Otitis Media Supuratif Kronis Pengetahuan Dasar Terapi Medik Mastoidektomi. Balai Penerbit FK UI. Jakarta. 2005. Hal 55-72.
2. WHO. Chronic Suppurative Otitis Media; burden of illness and management options. Child and Adolescent Health and Development Prevention of Blindness and Deafness. WHO Geneva, Switzerland. 2004. p 7-8.
3. Prasad C, Hedge C, Prasad S, Meyapan H. Assesment of eustachian tube function in tympanoplasty. Original Research Otolaryngology and Neurootology. Otolaryngology-Head and Neck Surger. 2009. 140, 889-893.
4. Bhatta R, Guragain R, Bhusai C. Evaluation of Mucocilliary Function of Eustachian Tube in Children with Chronic Otitis Media Mucosal Type. Nepalese Journal of ENT Head an Neck Surgery. 2011 Vol 2 No.1 Issue 1.
5. Kong S, Chon M, Goh K, Lee W, Lee J, Wang S. Histologic changes in the auditory tube mucosa of rats after long-term exposure to cigarette smoke. American Journal of Otolaryngology. 2009. 10. 1016.
6. Santrock JW, *Live – Span Developmen*, Alih Bahasa: Achmad Chusairi, *Perkembangan Masa Hidup*, Edisi Kelima, Jilid 1, .2002. Jakarta: Penerbit Erlangga.
7. Kemenkes RI. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. InfoDATIN. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014. ISSN 2442-7659.
8. Riset kesehatan dasar(Riskesdas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. Hal: 132-138.
9. Testa JR, Santos A. Use of glucose test in evaluation of the function of audititive tube. *Disciplina De Otorrhinolaringologica Pediatrica*. 2008.
10. Bluestone CD. Anatomy and physiology of the Eustachian tube system in: Bailey B, Johnson J, Newsland S, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 4 ed. Lippincott williams and wilkins. 2006.; p. 1254-1264.
11. Corner M, Elborn JS, Ennis M. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetyaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *Pumonary medicine*. 2014. 14:32.
12. Feldman C, Anderson R. Review: cigarette smoking and mechanism of susceptibility to infection of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of infection*. 2013. 67, 169-184.
13. Salathe. Regulation of Mammalian Ciliary Beating. *The Annual Review of Physiology*. 2007. 69:401–22.
14. Agius AM, Wake M, Pahor AL, Smallman AL. Nasal and middle ear ciliary beat frequency in chronic suppurative otitis media. *Clin. Otolaryngol*. 1995. 20, 470-474.
15. Dubin MG, Pollock HW, Ebert CS, Berg EJ, Prazma JP. Eustachian tube dysfunction after tobacco smoke exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Jan. 2002.; 126(1):14-9. PubMed PMID: 11821759.
16. Song J, Lee D, Lee B, Chae S, Park M. Effect of acrolein, a hazardous air pollutant in smoke, on human middle ear epithelial cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013. 77 : 1659–1664.
17. Jain L, Qureshi, Maurya A, Jadia S, Jain M. Smoking and its influence on success of tympanoplasty: A prospective study. *Indian Journal of Otolaryngology*. 2016. Vol 22. Issue 1.
18. Widodo E. Pajanan Asap Rokok Kretek Pada Tikus Putih Sebagai Model Untuk Manusia: Perhatian Khusus Pada Perubahan Histopatologi dan Ultrastruktur Saluran Napas. Disertasi Doktor. Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor.
19. Lee IW, Goh EK, Roh HJ, et al. Histologic changes in the eustachian tube mucosa of rats after short-term exposure to cigarette smoke. *Otol Neurotol*; 2006. 27:433-40.

20. Inayatillah R, Syahrudin E, Susanto D. Kadar Karbon Monoksida Udara Ekspirasi pada Perokok dan Bukan Perokok serta Faktor-Faktor yang Mempengaruhi. *Jurnal Respir Indo*. 2014. Vol 34.No.4
21. Das A, Varshney H, Biswas S, Ghosh K. Relationship between Eustachian tube function and location of the perforation in chronic otitis media. *Indian Journal of Otology*. 2015. Vol 21. Issue 1.

Kombinasi Kortikosteroid Oral Dosis Denyut Mini Dengan *Narrow Band Ultraviolet B* Dan *Topical Corticosteroid* Pada Anak Dengan *Vitiligo*

Rini Hastuti, Suci Widhiati, Prasetyadi Mawardi, Harijono Kariosentono

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Pendahuluan: Vitiligo adalah suatu kelainan depigmentasi kulit yang sering terjadi, ditandai dengan makula dan *patch* depigmentasi berbatas tegas yang disebabkan oleh hilangnya melanosit secara progresif. Terdapat berbagai macam modalitas terapi untuk vitiligo, namun belum banyak penelitian yang dilakukan untuk menilai efikasi dari berbagai modalitas terapi vitiligo pada anak. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa monoterapi topikal kortikosteroid dan NB UVB merupakan terapi yang paling banyak digunakan dan kombinasi terapi pada vitiligo dapat meningkatkan efektifitas terapi vitiligo. Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk mengetahui efek dari terapi kombinasi kortikosteroid dosis denyut dengan kortikosteroid topikal dan NB-UVB pada anak dengan vitiligo.

Kasus: Pasien anak, usia 5 tahun, dengan keluhan bercak putih di kemaluan sejak 3 tahun yang lalu yang semakin lama semakin meluas. Pemeriksaan fisik pada regio skalp tampak poliosis, regio ekstremitas superior, inguinal dan genu sinistra tampak *patch* depigmentasi multipel diskret. Pemeriksaan lampu Wood memberikan efluoresensi berwarna putih terang. Pasien di diagnosis vitiligo dengan skor *vitiligo disease activity score* (VIDA) : +2 dan skor *vitiligo area scoring index* (VASI) : 2,685. Pasien diberikan terapi kombinasi kortikosteroid dosis denyut menggunakan metilprednisolon 20 mg/hari 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari, fototerapi NB UVB 1x seminggu. Setelah pengobatan selama 3 bulan, didapatkan perbaikan klinis berupa repigmentasi pada lesi dan penurunan skor VASI menjadi 2,255.

Diskusi: Pilihan terapi pada pasien anak dengan vitiligo menjadi suatu tantangan bagi *Dermatologis*, karena tidak semua modalitas terapi yang ada dapat digunakan pada pasien anak. Pada pasien ini pemberian terapi kombinasi memberikan hasil perbaikan klinis yang memuaskan serta aman, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi kombinasi vitiligo pada anak.

Ringkasan: Pasien mendapat terapi kombinasi berupa metilprednisolon 20 mg/hari 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari, NB UVB 1x seminggu dan Curcuma Plus Emulsion 1x sehari dan didapatkan perbaikan klinis.

Kata Kunci: dosis denyut mini kortikosteroid, nb uvb, vitiligo

Pendahuluan

Vitiligo adalah suatu kelainan kulit depigmentasi, ditandai oleh hipomelanosis dari kulit dan rambut yang terbatas, bersifat didapat, idiopatik dan progresif, serta secara mikroskopik ditandai dengan hilangnya melanosit.¹ Istilah vitiligo pertama kali disebut pada tahun 1500 Sebelum Masehi, diperkirakan berasal dari Yunani, yang digunakan untuk menyebutkan kemiripan antara bercak putih pada vitiligo dengan bercak putih pada kulit anak sapi. Istilah vitiligo sendiri pertama kali digunakan oleh Celsus pada abad kedua.² Pada akhir abad ke-19, vitiligo disebut sebagai distrofi pigmen. Louis Brocq mengatakan tidak adanya pigmentasi (akromi) pada lesi vitiligo yang disertai dengan peningkatan pigmentasi (hiperkromi) pada tepi lesi diskromia. Moritz Kaposi adalah orang pertama yang memberikan gambaran histopatologi dari vitiligo, dimana pada kulit vitiligo hanya terjadi perubahan anatomi berupa kurangnya granula pigmen. Saat ini vitiligo disebut sebagai salah satu bentuk dari kelainan hipomelanosis. Secara mikroskopis, vitiligo memberikan gambaran hilangnya melanosit dan melanin di epidermis. Cacat fisik yang ditimbulkan oleh lesi vitiligo menyebabkan rasa malu secara sosial, yang menjadi masalah utama sosiopsikologi.³ Vitiligo adalah suatu kelainan multifaktor, poligenik dengan patogenesis komplek yang belum sepenuhnya dapat dimengerti. Dari berbagai teori tentang patogenesis penyakit, yang paling dapat diterima adalah faktor genetik dan non genetik yang berinteraksi mempengaruhi fungsi dan ketahanan melanosit, meskipun akhirnya mengarah pada kerusakan melanosit secara autoimun. Teori yang lain meliputi defek pada adhesi melanosit, kerusakan neurogenik, kerusakan biokimia dan autotoksitas, dan lain-lain.⁴

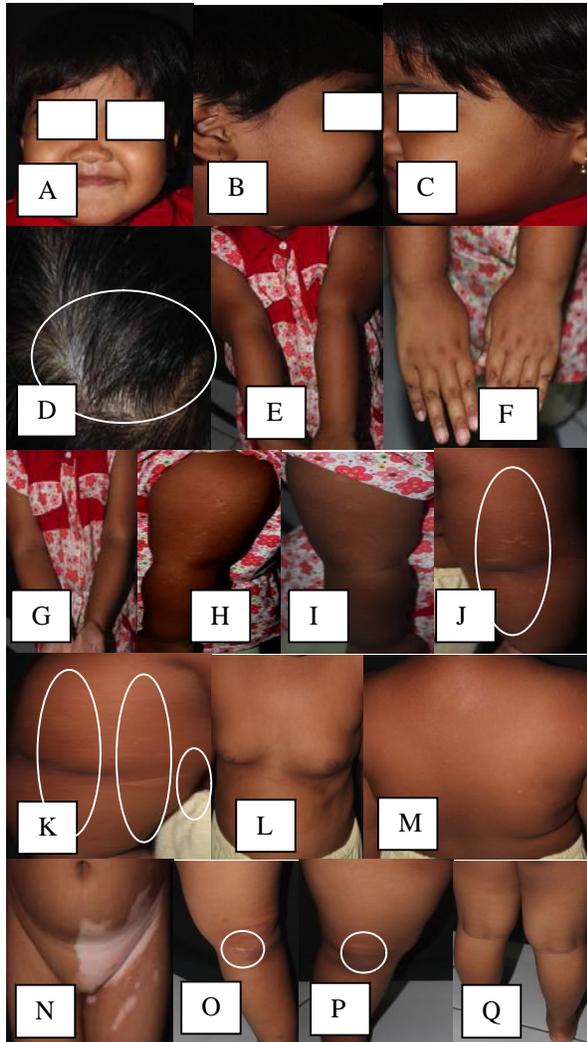
Terapi pada vitiligo harus diawali dengan penjelasan dari dermatologis tentang berbagai pilihan terapi dan efektivitasnya terhadap pasien. Pilihan terapi terutama tergantung pada usia dan tipe vitiligo.⁵ Karena patogenesis penyakit ini belum dapat dimengerti sepenuhnya, maka terdapat

berbagai pilihan terapi seperti kortikosteroid topikal, inhibitor kalsineurin, derivat vitamin D, fototerapi misalnya ultraviolet A (UVA), *narrow band ultraviolet B* (NB UVB), fotokemoterapi misalnya psoralen dengan UVA(PUVA), teknik bedah dan laser eksimer. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa monoterapi topikal kortikosteroid dan NB UVB merupakan terapi yang paling banyak digunakan. Kortikosteroid oral dan intralesi juga telah dievaluasi dalam penelitian dengan hasil signifikansi terbatas, dimana adanya dugaan peranan autoimun sebagai etiologi dari vitiligo, sehingga diharapkan kortikosteroid dapat menghentikan progresifitas dari vitiligo dan menyebabkan terjadinya repigmentasi dengan menekan sistem imun.⁶

Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk mengetahui efek dari terapi kombinasi kortikosteroid dosis denyut dengan kortikosteroid topikal dan NB-UVB pada anak dengan vitiligo.

Kasus

Seorang anak perempuan, usia 5 tahun, asal Karanganyar, datang dengan keluhan timbulnya bercak putih di kemaluan sejak 3 tahun yang lalu. Berdasarkan anamnesis dari nenek pasien, pasien dikeluhkan timbulnya bercak putih di kemaluan yang semakin meluas. Keluhan tidak disertai dengan rasa gatal dan nyeri. Pada awalnya keluhan hanya berupa bercak putih kecil yang timbul saat pasien berusia 2 tahun dan semakin lama semakin meluas. Keluhan yang sama timbul di siku dan lutut kiri sejak kurang lebih 1 tahun yang lalu, sedangkan di kedua lengan timbul sejak kurang lebih 6 bulan yang lalu, yang diawali oleh kebiasaan menggaruk oleh pasien. Keluhan yang sama juga timbul di kulit kepala. Riwayat sering lelah dan lemah, tidak ada nafsu makan dan sering mengantuk disangkal. Riwayat keluhan yang sama, diabetes melitus, penyakit autoimun dan penyakit tiroid pada keluarga disangkal.

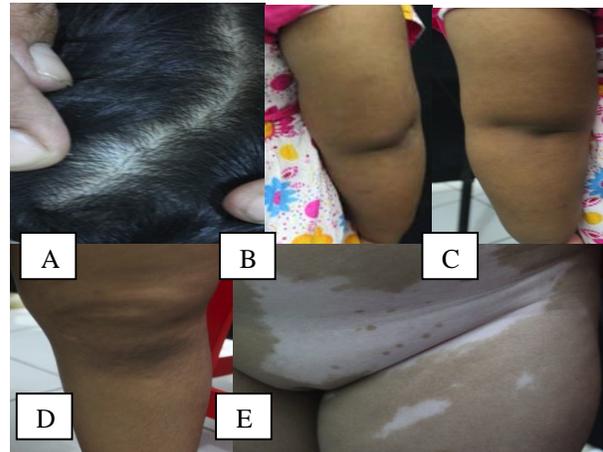


Gambar 1. A-D. Regio skalp tampak *poliosis*. E-Q. Regio ekstremitas superior, inguinal dan genu sinistra tampak *patch depigmentasi multipel diskret*.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal, skala nyeri 0, berat badan 25kg dengan tinggi badan 110cm. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar tiroid dan kelenjar getah bening inguinal. Status *dermatovenereologis* pada regio skalp tampak *poliosis*, regio ekstremitas superior, inguinal dan genu sinistra tampak *patch depigmentasi multipel diskret* (Gambar 1). Skor *vitiligo disease activity score* (VIDA) pada pasien ini adalah +2. Skor *vitiligo area scoring index* (VASI) pada pasien ini adalah sebagai berikut: $[(0,1 \times 0,75) + (0,1 \times 1)] + (2,5 \times 1) + (0,01 \times 1) = 2,685$.

Pemeriksaan penunjang berupa tes kalium hidroksida (KOH) 10% memberikan hasil negatif dan pemeriksaan dengan menggunakan lampu Wood memberikan efluoresensi berwarna putih. Pemeriksaan laboratorium darah rutin, kadar glukosa dalam batas normal dan kadar vitamin D 25-OH 24 ng/ml.

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien didiagnosis dengan vitiligo tipe campuran dan mendapat terapi kombinasi berupa metilprednisolon 20 mg/hari 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari, NB UVB 1x seminggu dan Curcuma Plus Emulsion 1x sehari.



Gambar 2. A-C. Sebelum terapi. D-E. Sesudah terapi. Setelah 12 minggu pemberian metilprednisolon 0,8 mg/kgBB/hari 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari, NB UVB 1x seminggu dan Curcuma Plus Emulsion 1x sehari, didapatkan perbaikan klinis. Regio skalp tampak *poliosis*. Regio ekstremitas superior tidak tampak lesi. Regio genu sinistra tampak ukuran lesi sudah mengecil. Regio inguinal sinistra tampak *patch repigmentasi*.

Pembahasan

Prevalensi vitiligo di seluruh dunia bervariasi mulai dari 0-2,16% dari populasi, dengan sekitar sepertiga sampai setengah dari kasus mempunyai onset pada anak-anak. Pada populasi umum, berdasarkan penelitian, vitiligo terjadi kurang dari setengah persen

dari populasi pada anak. Terdapat 2 macam pasien dengan vitiligo, yang pertama adalah vitiligo dengan onset cepat, dengan ciri-ciri usia kurang dari 12 tahun, mempunyai lebih banyak *nevus halo*, fenomena Koebner, riwayat keluarga dan penyakit atopi, kemudian yang kedua adalah vitiligo dengan onset lambat yang mempunyai ciri-ciri mempunyai lebih banyak lesi akrofasial dan penyakit tiroid (pada usia lebih dari 12 tahun). Onset yang terjadi sebelum usia 2 tahun mencapai 11% dari kasus pediatri, dengan median onset pada usia 5-10 tahun. Beberapa studi menyatakan bahwa prevalensi vitiligo berdasarkan jenis kelamin pada kelompok usia muda lebih sering terjadi pada perempuan.⁷ Beberapa faktor pencetus yang diduga dapat menimbulkan vitiligo adalah trauma pada kulit, perubahan hormonal dan stres. Selain itu, vitiligo sering berhubungan dengan beberapa penyakit autoimun seperti penyakit tiroid, anemia pernisiiosa dan diabetes melitus.⁸ Pasien adalah seorang anak perempuan berusia 5 tahun, dikeluhkan timbulnya bercak putih di kemaluan yang semakin meluas tanpa disertai rasa gatal dan nyeri. Pada awalnya keluhan hanya berupa bercak putih kecil yang timbul saat pasien berusia 2 tahun dan semakin lama semakin meluas. Keluhan yang sama timbul di kulit kepala, kedua lengan, siku dan lutut kiri. Riwayat sering lelah dan lemah, keluhan tidak ada nafsu makan dan sering mengantuk disangkal. Riwayat keluhan yang sama, diabetes melitus, penyakit autoimun dantiroid pada keluarga disangkal.

Vitiligo ditandai dengan makula dan *patch* berwarna putih seperti kapur dengan batas tegas.⁹ Lesi dapat berbentuk bulat, oval, tidak beraturan atau linear, membesar secara sentrifugal, dengan ukuran diameter bervariasi mulai dari beberapa milimeter sampai sentimeter dan berbeda-beda pada tiap area yang terkena. Vitiligo biasanya asimtomatik, tetapi dapat disertai dengan gatal. Predileksi lesi biasanya pada wajah, punggung tangan, puting payudara, aksila, umbilikus, sakrum, inguinal dan anogenital. Vitiligo pada skalp paling sering timbul sebagai *patch* lokalisata pada rambut yang berwarna putih atau abu-abu (*poliosis*).¹⁰ Studi dari Cho dkk telah

melaporkan adanya keterlibatan skalp pada 25% anak dengan vitiligo.¹¹ Pada pasien ini, dari status dermatovenereologis pada regio skalp tampak *poliosis*, regio ekstremitas superior, inguinal dan genu sinistra tampak *patch* depigmentasi multipel diskret.

Nordlund telah menegakkan klasifikasi klinis berdasarkan distribusi dan luasnya lesi, terdapat tiga tipe, yaitu lokalisata, generalisata dan universalis. Tipe lokalisata dibagi menjadi fokal (satu atau lebih *patch* pada satu area tetapi tidak dengan pola segmental) dan segmental (distribusi satu atau lebih makula sesuai dermatom). Tipe generalisata dibagi menjadi akrofasial (mengenai wajah dan ekstremitas distal), vulgaris (tipe yang paling sering, dengan distribusi simetris pada area tipikal) dan tipe campuran (segmental dengan vulgaris atau akrofasial). Tipe universalis melibatkan lebih dari 80% area tubuh. Selain itu, terdapat klasifikasi lain oleh Koga, yang terbaru membagi vitiligo menjadi 2 tipe klinis, yaitu vitiligo non segmental dan vitiligo segmental (**Tabel 1**).¹² Pasien ini termasuk ke dalam vitiligo tipe campuran (segmental dengan vulgaris).

Skor VIDAmerupakan suatu skala 6 poin yang mengukur aktivitas dari penyakit dinilai dari timbulnya lesi baru atau pembesaran dari lesi yang telah ada diukur selama periode <6 minggu sampai 1 tahun (**Tabel 2**).¹³ Skor VIDA pada pasien ini adalah +2.

Skor VASI adalah suatu sistem skoring untuk mengukur indeks keparahan penyakit dan menilai efektivitas terapi,¹⁴ yang secara konseptual berasal dari skor PASI yang digunakan secara luas untuk menilai terapi psoriasis.¹⁵ Metode yang digunakan pada VASI adalah dengan membagi tubuh menjadi 5 bagian, yaitu tangan, ekstremitas atas (kecuali tangan), batang tubuh, ekstremitas bawah (kecuali kaki) dan kaki. Regio aksila masuk ke dalam ekstremitas atas, regio inguinal dan gluteal masuk ke dalam ekstremitas bawah. Area wajah dan leher dilakukan penilaian dan pemeriksaan jika diminta oleh pasien, tetapi tidak termasuk dalam penilaian secara keseluruhan. Satu tangan yang meliputi permukaan telapak

tangan termasuk semua jari dinilai sebagai 1% luas permukaan tubuh dan digunakan sebagai panduan untuk mengukur persentase keterlibatan pada setiap area tubuh (Gambar 1).¹⁶

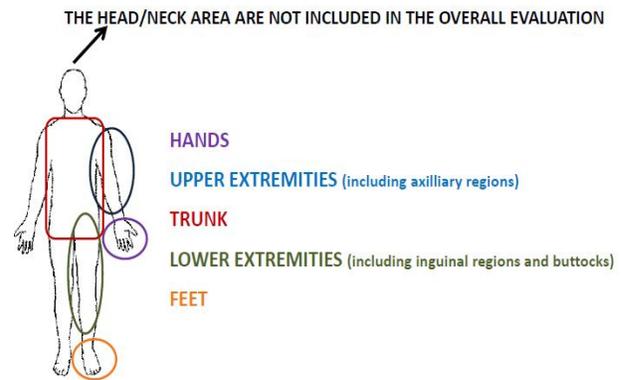
Tabel 1. Perbedaan Vitiligo Non Segmental dan Vitiligo Segmental.¹⁷

Vitiligo Segmental	Non Vitiligo Segmental
- Sering dimulai pada masa anak-anak	- Dapat dimulai pada masa anak-anak, tetapi onset lambat lebih sering terjadi
- Mempunyai onset yang cepat dan stabil	- Bersifat progresif dan sering kambuh
- Melibatkan komponen rambut segera setelah onset	- Melibatkan komponen rambut pada tahap akhir
- Biasanya tidak disertai dengan penyakit autoimun lain	- Sering berhubungan dengan riwayat keluarga atau personal autoimun
- Sering timbul di wajah	- Sering timbul pada tempat yang sensitif terhadap tekanan dan terkena trauma
- Biasanya responsif terhadap graft autologus, dengan repigmentasi stabil	- Sering kambuh insitu setelah graft autologus
- Dapat sulit dibedakan dari nevus depigmentosus, terutama pada kasus dengan onset awal	

Tabel 2. *Vitiligo Disease Activity Score (VIDA)*.^{14 13}

Aktivitas Penyakit	Skor VIDA
Aktif dalam 6 minggu terakhir	+4
Aktif dalam 3 bulan terakhir	+3
Aktif dalam 6 bulan terakhir	+2
Aktif dalam 1 tahun terakhir	+1
Stabil setidaknya dalam waktu 1 tahun terakhir	0
Stabil setidaknya dalam waktu 1	-1

tahun terakhir dan terdapat repigmentasi spontan



Gambar 3. Menghitung persentase keterlibatan area tubuh pada VASI.¹⁸

Kemudian, parameter kedua adalah penilaian standar untuk menilai tingkat pigmentasi

Tabel 3. Nilai tingkat pigmentasi (Gambar 2).¹⁷

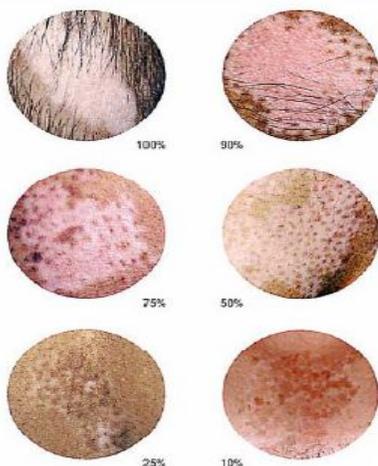
No	Nilai	Kriteria
1	100	depigmentasi, tidak terdapat pigmen
2	90	terdapat bintik kecil dari pigmen
3	75	area depigmentasi lebih banyak dari area dengan pigmen
4	50	perbandingan area depigmentasi dan area dengan pigmen adalah sama
5	25	area dengan pigmen lebih banyak dari area depigmentasi
6	10	hanya terdapat bintik kecil depigmentasi

Kemudian dihitung Total VASI menggunakan rumus berikut:

- $VASI = \square$ (unit tangan) seluruh bagian tubuh X depigmentasi
- Sistem skoring VASI ini dapat membantu untuk menilai respon terapi secara periodik pada pasien vitiligo.¹⁷ Skor VASI pada pasien ini adalah 2,685.

Diagnosis vitiligo dapat ditegakkan secara klinis. Kunci utamayang dapat digunakan untuk membedakan dengan penyakit lain yang serupa adalah bahwa lesi

vitiligo ditandai dengan pigmentasi yang hilang secara menyeluruh biasanya dengan batas yang jelas, dan tidak disertai dengan gatal.¹⁹ Beberapa penyakit dapat sulit dibedakan dari vitiligo, misalnya tinea versikolor, piebaldism, hipomelanosis gutata idiopatik dan hipomelanosis makular progresif.²⁰ Pada beberapa kasus sulit dapat dilakukan biopsi. Pemeriksaan lampu Wood diperlukan untuk menilai lesi makula terutama pada tipe kulit terang. Pada pemeriksaan dermatopatologi, lesi vitiligo menunjukkan hilangnya melanosit. Pemeriksaan kadar *tetraiodotironin* (T4), *thyroid stimulating hormone* (TSH), glukosa puasa, darah rutin lengkap dan tes stimulasi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) jika terdapat indikasi.²¹ Defisiensi vitamin D telah dilaporkan berhubungan dengan berbagai macam kondisi seperti kanker, penyakit kardiovaskuler dan berbagai penyakit autoimun. Menurut Upala dkk, vitiligo secara signifikan berhubungan dengan konsentrasi rendah serum vitamin D.²² Tabel 3 menunjukkan kriteria konsentrasi serum vitamin D.²³ Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan penunjang berupa tes KOH 10% yang memberikan hasil negatif dan pemeriksaan dengan menggunakan lampu Wood memberikan eflouresensi berwarna putih. Pemeriksaan laboratorium darah rutin, kadar glukosa dalam batas normal dan kadar vitamin D 25-OH 24 ng/ml.



Gambar 4. Penilaian standar untuk menilai tingkat pigmentasi.¹⁸

Tabel 4. Kriteria konsentrasi serum vitamin D.²³

No	Konsentrasi 25-OHD	Serum	Status Vitamin D
1	< 25 nmol/l		Defisiensi
2	25-50 nmol/l		Insufisiensi
3	50-75 nmol/l		Adekuat
4	>75 nmol/l		Optimal

Terdapat 2 tujuan utama dalam terapi vitiligo, yang pertama adalah untuk menghentikan terjadinya depigmentasi yang lebih luas, dan yang kedua adalah untuk menginduksi terjadinya repigmentasi.²⁴ Sebelum memulai terapi, terdapat beberapa hal penting yang harus dipertimbangkan, yaitu usia pasien, durasi penyakit, perjalanan penyakit (progresif, regresif atau stabil dalam waktu 6 bulan terakhir), tipe atau subtype dari vitiligo, penyakit lain yang berhubungan, pengobatan sebelumnya dan jika memungkinkan dilakukan penilaian kualitas hidup pasien.²⁵ Pilihan terapi dapat dibagi menjadi farmakologi (topikal misalnya kortikosteroid dan inhibitor kalsineurin dan sistemik misalnya kortikosteroid), fisik (misalnya radiasi sinar ultraviolet) dan bedah (misalnya *punch grafting*, *suction blisters epidermal grafting* dan *split-thickness skin grafts*).²⁶ Kortikosteroid sistemik merupakan terapi lini pertama untuk menghentikan progresifitas penyakit, dapat diberikan dalam dosis harian, dosis harian berselang dan dosis denyut. Dosis harian dapat menimbulkan efek samping seperti supresi adrenal, nekrosis avaskular, osteoporosis dan retardasi mental. Sedangkan dosis denyut diberikan dalam konsentrasi tinggi dalam 2 hari berturut-turut dalam seminggu dan 5 hari berikutnya bebas obat. Penelitian menunjukkan bahwa level kortisol secara signifikan menurun setelah dosis kedua deksametason dalam seminggu, tetapi kemudian kembali normal dalam 5 hari saat pasien bebas obat, sehingga pemberian dosis denyut tidak menyebabkan supresi adrenal.²⁷ Kortikosteroid topikal digunakan sebagai terapi lini pertama pada lesi vitiligo lokalisata dan memberikan hasil terbaik

(repigmentasi mencapai 75%) terutama pada area yang terpapar matahari dan lesi baru, merupakan terapi yang efektif dan aman jika digunakan dalam jangka waktu yang pendek baik untuk anak maupun dewasa. Kelas 3 kortikosteroid topikal generasi terbaru seperti mometason furoat, diketahui menimbulkan efek samping lokal (misalnya atrofi kulit, teleangiectasi, hipertrikosis, erupsi akneiformis dan striae) yang lebih sedikit.²⁸ Fototerapi dengan NB UVB merupakan suatu modalitas terapi yang efektif untuk vitiligo, dengan efek samping yang minimal dan bersifat sementara, serta terbukti meningkatkan kualitas hidup terutama pada pasien anak-anak.²⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi NB UVB lebih efektif jika dilakukan secara kombinasi dengan agen lain.³⁰

Majid dkk menunjukkan bahwa memberikan terapi dosis denyut menggunakan metilprednisolon merupakan suatu pilihan terapi yang efektif dalam menghentikan penyebaran penyakit pada pasien anak-anak, dan dengan tambahan pemberian flutikason, repigmentasi yang didapat juga memberikan hasil yang signifikan.³¹ Lee dkk menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid dosis denyut dengan NB UVB efektif dalam menghentikan progresivitas penyakit dan menginduksi repigmentasi dengan efek samping minimal.³²

Pada pasien ini, diberikan terapi kombinasi berupa metilprednisolon 20 mg/hari (dosis 0,8 mg/kgBB/hari) 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari dan NB UVB 1x seminggu. Setelah pengobatan selama 3 bulan, didapatkan perbaikan klinis dengan skor VASI sebagai berikut: $(2,5 \times 0,9) + (0,005 \times 1) = 2,255$. Regio ekstremitas superior tidak tampak lesi. Regio genu sinistra tampak ukuran lesi sudah mengecil. Regio ingunal sinistra tampak bintik-bintik repigmentasi (**Gambar 3**).

Ringkasan

Pasien mendapat terapi kombinasi berupa metilprednisolon 20 mg/hari 2 hari berturut-turut dalam seminggu, krim mometason 1x sehari, NB UVB 1x seminggu dan Curcuma Plus Emulsion 1x sehari dan didapatkan perbaikan klinis.

Dasar terapi yang dipakai adalah anamnesis didapatkan keluhan timbulnya bercak putih di kemaluan sejak 3 tahun yang lalu yang semakin lama semakin meluas. Pemeriksaan fisik pada regio skalp tampak poliosis, regio ekstremitas superior, ingunal dan genu sinistra tampak patch depigmentasi multipel diskret, skor VIDA +2 dan skor VASI 2,685. Pemeriksaan penunjang berupa tes KOH 10% memberikan hasil negatif dan pemeriksaan dengan menggunakan lampu Wood memberikan efluoresensi berwarna putih. Pemeriksaan laboratorium darah rutin, kadar glukosa dalam batas normal dan kadar vitamin D 25-OH 24 ng/ml.

Kepustakaan

1. Habib A. Vitiligo in children: A distinct subset. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016; 26(3): 173-6.
2. Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: A review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(6): 633-7.
3. Kopera D. Historical Aspects and Definition of Vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997; 25: 841-3.
4. Birlea SA, Spritz RA, Norris DA. Vitiligo. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editor. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 2. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; 2012. h. 792-803.
5. Prcic S, Duran V, Katanic D. Vitiligo and other hypopigmentation disorders in children and adolescents. *Acta Med Acad.* 2011; 40(2): 174-81.
6. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol.* 2011; 38: 419-31.
7. Ezzedine K, Silverberg N. A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatrics.* 2016; 138(1): 1-12.
8. Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid.* 2011; 3: 1-27.
9. Palit A, Inamadar AC. Childhood vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78(1): 30-41.
10. Ortonne JP, Passeron T. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editor. *Dermatology.* 2. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. h. 1023-47.
11. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in Korean children. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 189-93.
12. Moretti S. Vitiligo. *Orphanet Encyclopedia.* 2003; October: 1-6.
13. Mythili G, Sarma KLAP. Design and Development of an Area Estimating System To Find The Body Surface Area Affected by Vitiligo Using Simulation Approach. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering.* 2012;2(3):75-81.
14. Taieb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 160-9.
15. Siadat AH, Zeinali N, Iraj F, Abtahi-Naeini B, Nilforoushzadeh MA, Jamshidi K, et al. Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: A prospective comparative trial. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:1-4.
16. Feily A. Vitiligo extent tensity index (VETI) score: A new definition, assessment and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Pract Concept.* 2014; 4(4): 81-4.
17. Kawakami T, Hashimoto T. Disease Severity Indexes and Treatment Evaluation Criteria In Vitiligo. *Dermatol Res Pract.* 2011:1-3.
18. Dicle O. Assessment Methods In Vitiligo. 7th Masterclass On Vitiligo And Pigmentary Disorders [Internet]. 2014 Nov [disitasi 2015 Oct 10]; [sekitar 27 halaman]. Tersedia dalam: <http://www.gunceltipdernegi.org/pdf/ozlem-Dicle>.
19. Dakoutrou M, Alexopoulos A, Kakourou T. Vitiligo in children and adults: A narrative review. *J Dermatolog Clin Res.* 2016; 4(3): 1-6.
20. Halder RM, Chappell JL. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28: 86-92.
21. Rab OA. Vitiligo. *The Square Healthcare Bulletin.* 2005; 13(2): 9-12.
22. Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016: 1-10.
23. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010; 340: 142-7.
24. Parsad D. A new era in the management of vitiligo: Facts and illusions. *Expert Rev Dermatol.* 2009; 4(1): 1-4.
25. Allam M, Riad H. Concise review of recent studies in vitiligo. *Qatar Med J.* 2013; 10: 1-19.

26. Faria AR, Mira MT, Tarle RG, Castro CCS, Dellatorre G. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(5): 784-90.
27. Rakesh, Nijhawan M. Treatment options in progressive childhood vitiligo. *Int J Life Sci Scienti Res.* 2016; 2(3): 228-30.
28. Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Ezzedine K, dkk. Guidelines for the management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2013; 168(1): 5-19.
29. Girish PN, Shetty NJ, Shetty VH, Sandhya I, Mallya U, Shetty RK, dkk. Evaluation of narrow-band phototherapy for vitiligo. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2013; 44(2): 8591-8.
30. Van Sprang N, Kersten S. Combination therapy enhances effect of NB-UVB for treatment of vitiligo. A systematic review. *Erasmus Journal of Medicine.* 2011; 1(2): 43-6.
31. Majid I, Masood Q, Chisti M. Childhood vitiligo: Response to methylprednisolone oral minipulse therapy and topical fluticasone combination. *Indian J Dermatol.* 2009; 54(2): 124-7.
32. Lee J, Chu H, Lee H, Kim M, Kim DS, Oh SH. A retrospective study of methylprednisolone mini-pulse therapy combined with narrow-band uvb in non-segmental vitiligo. *Dermatology.* 2015: 1-6.

Drug Reaction With Eosinophilia And Systemic Symptoms (Dress) Akibat Obat Antikonvulsan Pada Penderita Hepatitis B Kronis

Gita Hening Bunga, Muh Eko Irawanto

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Pendahuluan: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*, atau disebut juga *drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)*, merupakan suatu reaksi alergi obat yang berat. Patogenesis *DRESS* masih belum dapat dimengerti dengan jelas, diperkirakan disebabkan oleh mekanisme imun (dicetuskan oleh limfosit T yang teraktivasi oleh obat atau metabolitnya), faktor genetik dan reaktivasi virus seperti Epstein-Barr, *human herpes virus (HHV) 6, 7* serta *cytomegalovirus (CMV)*. Laporan kasus ini menampilkan sebuah kasus *DRESS* akibat obat antikonvulsan yang disertai dengan infeksi hepatitis B kronis.

Kasus : Seorang wanita 70 tahun dikonsulkan dari penyakit dalam dengan keluhan bercak merah gatal seluruh tubuh. Sebulan sebelumnya pasien mengalami kejang dan diberi obat anti kejang oleh dokter saraf. Dijumpai adanya demam dan sesak nafas. Status dermatologi pada regio generalisata tampak papul, plak eritem multipel diskret sebagian konfluen. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis, eosinofilia, peningkatan enzim hepar dan *HbsAg* rapid reaktif. Gambaran histopatologi mendukung *DRESS* fase akut. Sesuai kriteria *RegiScar* pasien didagnosis *definite DRESS* yang dicurigai akibat obat antikonvulsan dengan hepatitis B dan diterapi dengan metilprednisolon 62,5mg/24jam. Gambaran klinis dan laboratorium menunjukkan perbaikan setelah terapi.

Diskusi: Sindrom *DRESS* sering disebabkan oleh obat antikonvulsan seperti karbamazepin dan fenitoin. Adanya peran reaktivasi virus herpesvirus seperti *HHV-6* membedakan sindrom tersebut dari reaksi obat lain. Diperkirakan infeksi virus dapat menghambat klirens obat pencetus dan menyebabkan akumulasi metabolit obat sehingga mencetuskan reaksi hipersensitivitas tersebut.

Ringkasan: Belum dapat dipastikan apakah *DRESS* yang muncul akibat obat antikonvulsan yang disertai dengan infeksi hepatitis B kronis.

Kata kunci: *DRESS, obat antikonvulsan, hepatitis B kronis*

PENDAHULUAN

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), atau disebut juga *drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)*¹, merupakan salah satu reaksi alergi obat yang berat atau *severe cutaneous adverse reaction (SCAR)*.²⁻³ Istilah *DRESS* pertama kali diperkenalkan oleh Bocquet dkk pada tahun 1996, untuk menggambarkan sindrom yang mengancam jiwa, yang terdiri dari erupsi kulit luas, demam, abnormalitas hematologi seperti eosinofilia atau limfosit atipik dan keterlibatan beberapa organ dalam.⁴ Keterlibatan organ dalam tersebut lah yang membedakan *DRESS* dengan reaksi obat lain.⁵ Karakteristik khas lain yakni biasanya terdapat onset yang lambat, yaitu antara 2-6 minggu dari awal intake obat sampai onset gejala klinis muncul, perjalanan penyakit yang panjang, gejala menetap, relaps atau memberat bahkan setelah obat dihentikan.^{2,6} Diagnosa *DRESS*/*DIHS* seringkali cukup menantang dikarenakan beragam manifestasi kulit yang muncul serta keterlibatan sistemik yang bervariasi. Terdapat dua kriteria diagnosis, yakni kriteria grup *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR)*⁷ dan kelompok konsensus Jepang.⁸ *RegiScar* menyusun kriteria dimana pasien dengan reaksi yang diduga akibat obat disertai paling tidak 3 gambaran sistemik yakni ruam kulit, demam diatas 38⁰C, limfadenopati, keterlibatan organ dalam dan kelainan hematologi seperti limfositosis atau limfositopeni, eosinofilia dan trombositopenia.⁷ Kelompok konsensus Jepang juga menyusun kriteria lain dan memasukkan reaktivasi *human herpes virus (HHV) 6* sebagai salahsatu kriteria diagnostik *DIHS*. Bila semua kriteria terpenuhi terutama adanya reaktivasi *HHV-6*, ditegakkan diagnosis *DIHS* tipikal, sedangkan bila kriteria terpenuhi tanpa reaktivasi *HHV-6* diagnosisnya adalah *DIHS* atipikal.⁸ Insidensi *DRESS* diperkirakan sekitar 1 dalam 1000 dan 1 dalam 10,000 paparan obat. Sindrom tersebut lebih sering dijumpai pada dewasa. Angka mortalitasnya

cukup tinggi, sekitar 10-20%. Penyebab kematian yang paling sering adalah kerusakan hepar.⁹

Patogenesis *DRESS* masih belum dapat dimengerti dengan jelas, diperkirakan reaksi tersebut disebabkan oleh mekanisme imun yang dicetuskan oleh limfosit T yang teraktivasi oleh obat atau metabolitnya.⁶ Beberapa obat yang terkait dengan terjadinya *DRESS* yang paling sering adalah karbamazepin dan alopurinol, selain itu obat lain seperti sulfasalazin, fenobarbital, lamotigrin dan nevirapin juga diperkirakan dapat menyebabkan reaksi tersebut.² Faktor penyebab lain antara lain faktor genetik dan infeksi virus.⁶ Reaktivasi virus *Epstein-Barr*¹⁰, *HHV-6*¹¹ dan *HHV-7*¹² serta *cytomegalovirus (CMV)*¹³ juga telah dilaporkan terlibat dalam terjadinya *DRESS*. Virus hepatitis A juga dilaporkan terkait dengan suatu kejadian kasus *DRESS* dengan kolestatik hepatitis. Diperkirakan infeksi virus tersebut dapat menghambat klirens obat pencetus dan menyebabkan akumulasi metabolit obat.¹⁴ Belum dijumpai adanya laporan tentang *DRESS* terkait virus hepatitis lain. Pada laporan kasus ini ditampilkan sebuah kasus *DRESS* dicurigai akibat obat antikonvulsan yang disertai dengan infeksi hepatitis B. Tujuan ditulisnya laporan kasus ini adalah untuk menambah pengetahuan mengenai sindrom *DRESS*, kaitannya dengan infeksi hepatitis B serta penatalaksanaannya.

KASUS

Seorang wanita berusia 70 tahun dikonsulkan dari bagian penyakit dalam ke bagian kulit dan kelamin dengan keluhan bercak merah dan gatal seluruh tubuh sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Sebelumnya pasien datang ke instalasi gawat darurat Rumah Sakit Umum dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dengan keluhan utama demam sejak 1 hari sebelumnya. Keluhan disertai batuk, diare, sesak nafas dan lemas. Pada kulit tampak adanya kemerahan dan gatal yang dirasakan sejak 1 minggu sebelumnya. Sekitar 1 bulan sebelumnya pasien mengeluh kejang sebanyak 3 kali

dalam seminggu, diperiksakan ke dokter syaraf dan diberikan obat anti kejang yang pasien lupa namanya. Sebelumnya pasien telah menjalani rawat inap di rumah sakit selama 6hari karena kemerahan di kulitnya tersebut. Kemudian pasien pulang ke rumah, setelah 1hari muncul demam sehingga pasien dibawa ke RSDM. Ada riwayat hipertensi sejak 5tahun yang lalu tanpa pengobatan rutin sedang riwayat diabetes mellitus, alergi obat, penyakit liver maupun ginjal disangkal.

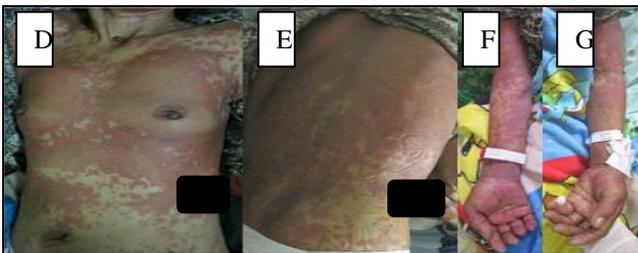
Pada tanda vital didapatkan keadaan umum baik, komposmentis, gizi cukup dengan tekanan darah 170/110mmHg, nadi 74kali permenit, respirasi 22kali permenit, suhu 37.8⁰C dan *pain score* 4. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil hemoglobin 13.6g/dL, hematokrit 38%, leukosit 27.1 x 10³/ul (normal : 4.5-11.0), trombosit 98x10³/ul (normal : 150-450), eritrosit 4.56 x 10⁶/ul, eosinofil 28,00% (normal : 0.00-4.00), netrofil 52,00% (normal 55.00-80.00), limfosit 15,00% (normal: 22.00-44.00), gula darah sewaktu 112mg/dl, SGOT 62u/l (normal <31), SGPT 115u/l (normal <34), albumin 3.2g/dl (normal: 3.2-4.6), kreatinin 0.6mg/dl (normal: 0.6-1.2), ureum 38mg/dl (normal: <50), natrium darah 133 mmol/L (normal: 132-146), kalium darah 3.9 mmol/l (normal 3.7-5.4), kalsium ion 1,11mmol/L (normal: 1.17-1.29), gamma GT 437u/l (normal <38), alkali fosfatase 234u/l (normal: 53-141), bilirubin total 1.00mg/dl (normal: 0.00-1.00), bilirubin direk 0.60mg/dl (normal: 0.00-0.30), bilirubin indirek 0.40mg/dl (normal: 0.00-0.70), protein total 5.2g/dl (normal: 6.2-8.1), albumin 2.8g/dl (normal: 3.2-4.6), LDH 1147u/l (normal: 140-300), HbsAg reaktif, HbeAg nonreaktif dan anti HCV nonreaktif. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen hepar lien, pankreas dan ginjal menunjukkan adanya chronis liver disease, *single* nodul hepar dd 1. massa hepar primer, 2. massa hepar metastase, dan tidak tampak kelainan pada *gall bladder*, lien, pankreas, kedua ginjal, *bladder*, dan uterus. Pemeriksaan urin menunjukkan adanya lekosit 75/ul (normal negatif),

protein 30mg/dl (normal negatif), glukosa 100mg/dl (normal negatif), eritrosit 79.5/ul (normal 0-8.7). Pada pemeriksaan rontgen toraks didapatkan hasil pneumonia.

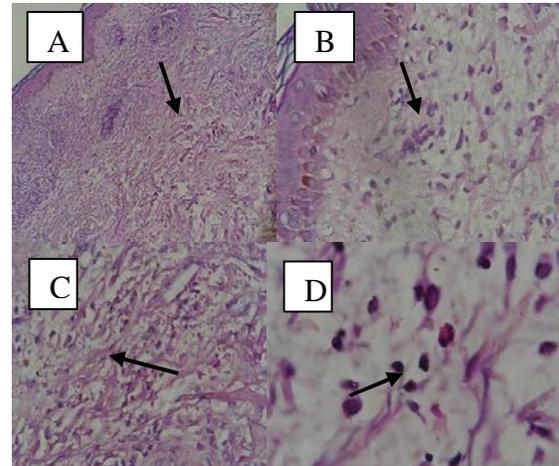
Bagian Penyakit Dalam mendiagnosa pasien dengan hepatitis B kronis fase reaktivasi dd *inactive carrier*, *hospital acquired pneumonia*, observasi konvulsi, dan hipertensi derajat 2. Pasien diberikan terapi: *bedrest* tidak total, O₂ :2 liter permenit, infus NaCl/D5%/aminofusin 20 tetes permenit, injeksi sefoperazon sulbaktam 1gram/12jam intravena, injeksi levofloksasin 250mg/24jam intravena, injeksi diazepam bila kejang, N asetil sistein tablet 200mg/8jam dan curcuma 1tablet/8jam. Pasien dikonsulkan ke bagian neurologi dan didiagnosa dengan epilepsi. Terapi yang diberikan injeksi diazepam 10mg intravena bila kejang dan stop fenitoin.

Pada bagian kulit dilakukan pemeriksaan fisik dan didapatkan pada status dermatologis regio generalisata tampak papul, plakat eritema multipel diskret sebagian konfluen. Pasien didiagnosis banding dengan *DRESS*, erupsi makulopapuler dan viral eksanthem. Pemeriksaan histopatologi diambil dari kulit lengan atas kiri dan didapatkan hasil: pada epidermis tampak satu fokus papil dan vakuolisasi sel basal dan dermis tampak kelompok-kelompok sel radang dengan mengelilingi perivaskuler infiltrat, dominan sel limfosit dan netrofil dengan beberapa eosinofil. Kesan histopatologi sesuai dengan gambaran *DRESS* fase akuta. Dari kriteria *DRESS* oleh RegiScar didapatkan nilai : demam <38⁰C = 0, tidak didapatkan limfadenopati = 0, eosinofilia >20% = 2, adanya ruam yang mengarah ke *DRESS* dan histopatologi mendukung *DRESS* = 1, keterlibatan hepar = 1, keterlibatan paru = 1, HbsAg reaktif = 1, dengan total nilai 6 sehingga dari kriteria RegiScar pasien dipastikan *definite DRESS*. Diagnosis kerja pasien adalah *DRESS et causa* obat antikonvulsan, dengan penatalaksanaan stop obat yang dicurigai dan injeksi metilprednisolon 62,5mg/24jam. Setelah hari

ke 7 perawatan dijumpai perbaikan gejala serta manifestasi kulit sehingga dosis metilprednisolon diturunkan menjadi 48mg/24jam per oral. Pada hari ke 12 perawatan dari bagian penyakit dalam maupun kulit sudah didapatkan perbaikan yang bermakna sehingga pasien diperbolehkan pulang.



Gambar 1. Gambaran Klinis Pasien. A-K. Status Dermatologi: tampak papul, plak eritem multipel diskret sebagian konfluen generalisata.



Gambar 2. Pemeriksaan Histopatologi. A-B. Pada epidermis tampak ortokeratosis basketwave, vakuolisasi sel basal. Pada dermis tampak edema, infiltrat sel radang dominan limfosit dan netrofil. C. Pada dermis tampak infiltrat sel radang perivaskuler dominan limfosit dan netrofil dengan beberapa eosinofil. Dijumpai juga pelebaran pembuluh darah dan ekstravasasi eritrosit. D. Gambaran sel radang eosinofil.

DISKUSI

Patogenesis sindrom *DRESS* belum dimengerti secara pasti, diperkirakan terjadi karena interaksi kompleks antara faktor genetik dan reaktivasi virus.¹⁵⁻¹⁶ Salah satu faktor genetik yang berperan pada patomekanisme *DRESS* adalah polimorfisme dari gen yang mengkode enzim metabolisme obat seperti enzim sitokrom p450 dan *N-acetyltransferase*. Berkurangnya aktivitas dari enzim tersebut dapat menyebabkan akumulasi obat atau metabolit aktifnya, sehingga dapat berinteraksi dengan protein atau peptida seluler dan nantinya akan merangsang terjadinya respon imun.¹⁵ Chung dkk (2014) melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme nukleotida tunggal 16 pada gen *CYP2C* dengan *SCAR* yang terkait fenitoin.¹⁷

Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan polimorfisme alel *human leukocyte antigen (HLA)* dengan terjadinya *DRESS*. Ozeki dkk (2010) menunjukkan

polimorfisme gen *HLA-A*31:01* dapat meningkatkan resiko terjadinya *DRESS* yang dirangsang karbamazepin pada orang Jepang¹⁸, McCormack dkk (2011) juga melaporkan hal serupa pada populasi orang Eropa Utara.¹⁹

Penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara infeksi *HHV-6* aktif (baik infeksi primer maupun reaktivasi) dengan *DRESS* berat. Infeksi virus tersebut dapat merangsang terjadinya *DRESS* pada individu yang rentan. Beberapa obat dengan metabolit reaktif juga dapat berperan dalam penyebaran maupun reaktivasi *HHV-6* tersebut.¹¹ Picard dkk (2010) meneliti limfosit T darah perifer 40 pasien *DRESS* dan mendapatkan 76% pasien mengalami reaktivasi *EBV*, *HHV 6* atau *HHV 7*. Pada semua pasien limfosit *CD8-* mengalami aktivasi, peningkatan *homing marker* kutan dan peningkatan sekresi *tumor necrosis factor α* . Manifestasi kulit dan keterlibatan organ pada *DRESS* diperkirakan diperantarai oleh limfosit *CD8-* yang berperan melawan virus herpes tersebut.⁶

Dari gejala klinis serta gambaran manifestasi kulit yang timbul, diferensial diagnosis pada kasus ini antara lain *DRESS*, erupsi obat makulopapuler dan viral eksantem. Erupsi makulopapuler merupakan bentuk erupsi obat yang paing sering dijumpai, yakni sebanyak kurang lebih 95% kasus. Eksantem yang muncul tidak disertai bula ataupun pustul. Erupsi biasanya mulai muncul di badan dan kemudian menyebar ke perifer secara simetris. Hampir selalu dijumpai adanya pruritus. Erupsi tersebut biasanya muncul dalam 1 minggu setelah mendapat obat dan masih muncul 1-2 hari setelah obat dihentikan. Obat yang dapat menyebabkan erupsi antara lain antibiotik betalaktam, sulfonamid, antiviral *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* dan juga obat antiepilepsi. Perbaikan biasanya terjadi dalam 7-14 hari, dengan perubahan lesi yang berwarna merah menjadi kecoklatan dan kemudian mengalami deskuamasi. Erupsi makulopapuler yang disertai demam dan

inflamasi pada organ dalam menunjukkan adanya reaksi yang lebih berat yang disebut juga dengan sindrom reaksi hipersensitivitas, *drug-induced hypersensitivity reaction (DIHS)* atau *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*.²⁰ Viral eksantem sering sulit dibedakan dengan eksantem akibat alergi obat. Infeksi virus memiliki karakteristik penyebaran makula dan papula kemerahan yang cepat dan simetris, disertai demam, malaise, nyeri tenggorokan dan konjungtivitis. Akan tetapi gambaran tersebut juga bisa dijumpai pada eksantem akibat alergi obat. Viral eksantem lebih sering ditemui pada anak daripada dewasa dan biasanya bersifat self-limited dengan gejala yang ringan. Pasien dengan gejala infeksi virus dapat juga mengkonsumsi obat (terutama antibiotik dan antiinflamasi nonsteroid) untuk meredakan gejalanya tersebut, yang nantinya obat tersebut juga dapat mengakibatkan munculnya ruam kulit. Dikarenakan ada jeda waktu untuk munculnya reaksi hipersensitivitas, maka bila ruam muncul kurang dari 3 hari setelah mengkonsumsi obat kemungkinan besar ruam tersebut lebih disebabkan oleh infeksi daripada alergi obat.²¹

Pada kasus curiga *DRESS* ahli telah mengembangkan dan menggunakan beberapa kriteria diagnosis untuk menstandarisasi penegakan diagnosis tersebut. Kriteria diagnosis yang paling sering digunakan adalah sistem skoring yang diperkenalkan kelompok RegiScar (Tabel 1).⁷ Kelompok studi *severe cutaneous adverse reaction (SCAR)* Jepang juga mengemukakan suatu kriteria diagnosis yang meliputi reaktivasi virus *HHV-6* (Tabel 2).⁸ Pada kasus ini dijumpai adanya demam $<38^{\circ}\text{C} = 0$, tidak didapatkan limfadenopati = 0, ada eosinofilia $> 20\% = 2$, adanya ruam yang mengarah ke *DRESS* dan histopatologi mendukung *DRESS* = 1, keterlibatan hepar = 1, keterlibatan paru = 1, HbsAg reaktif = 1, dengan total nilai 6 sehingga dari kriteria RegiScar pasien dipastikan *definite DRESS*.

Lesi pada kulit merupakan gambaran yang paling sering dijumpai pada *DRESS*,

yakni pada sebanyak 73-100% pasien. Lesi tersebut sebagian besar tidak spesifik namun memiliki gambaran serupa, yaitu ruam kulit yang melibatkan lebih dari separuh luas permukaan tubuh bahkan bisa berkembang menjadi eritroderma. Lesi yang muncul biasanya berbentuk papul dan plak disertai purpura. Gambarannya bisa bersifat polimorfik, seperti makulopapular, urtikarial, eksfoliatif, likenoid, pustular, bulosa, *target-like* maupun *eczema-like*.¹⁵ Edema wajah dijumpai pada 76% pasien.²² Pada fase resolusi akan dijumpai juga deskuamasi kulit.¹⁵ Pada kasus ini dijumpai ruam merah gatal hampir seluruh tubuh disertai demam. Tidak dijumpai edema pada wajah, akan tetapi didapatkan edema pada kedua tangan pasien.

Baik abnormalitas hematologi dan gangguan organ dapat dijumpai pada pasien *DRESS*. Eosinofilia merupakan kelainan hematologi yang paling sering muncul, sebanyak 66-95% pasien.^{15,22} Selain itu dijumpai juga adanya limfosit atipikal dalam darah, pada sekitar 27-67% pasien. Pada 54% pasien juga didapatkan limfadenopati pada pemeriksaan fisik. Pada perjalanan penyakit *DRESS* dapat terjadi kerusakan organ, yang paling sering terkena adalah hepar, sebesar 75-94% kasus.²² Pada pasien didapatkan eosinofilia sebanyak 28.00 % jauh melebihi batas normal yakni 0.00-4.00 %. Tidak dijumpai limfadenopati.

Keterlibatan hepar ditunjukkan dengan peningkatan fungsi hepar ataupun hepatomegali. Peningkatan kadar *aspartate aminotransferase (AST)* atau disebut juga serum *glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT)* dapat meningkat hingga 9 kali lipat sedangkan kadar *alanine aminotransferase (ALT)* yang disebut juga serum *glutamic-pyruvic transaminase (SGPT)* meningkat 10 kali lipat dibandingkan batas normalnya.² Kerusakan hepar tersebut dapat terjadi sebelum onset manifestasi kulit dan dapat berhubungan dengan adanya limfosit atipik dalam darah. Pada *DRESS* kerusakan tersebut lebih hebat dan bertahan lama dibandingkan *SCAR* lain.²³ Pemeriksaan fungsi hepar pada kasus ini menunjukkan

adanya peningkatan *SGOT*, *SGPT*, alkali fosfatase, bilirubin direk dan *LDH*

Menurut *International Consensus Meeting Criteria* kerusakan hepar dapat dibagi menjadi 3 jenis berdasarkan kadar *alanine aminotransferase (ALT)* dan *alkaline phosphatase (ALP)*, yaitu tipe kolestatik, tipe hepatoseluler dan tipe campuran. Pembagian tipe-tipe tersebut berdasarkan rasio R, dimana $R = (\text{serum ALT/batas atas nilai ALT normal}) / (\text{serum ALP/batas atas nilai ALP normal})$. Tipe kolestatik jika rasio $R < 2$. Tipe hepatoseluler bila $R > 5$ dan tipe campuran jika $2 < R < 5$. Pada kasus *DRESS* tipe yang paling sering dijumpai adalah tipe kolestatik, sebanyak 44% pasien, tipe campuran 33% dan tipe hepatoseluler 23%. Namun tipe maupun keparahan kerusakan hepar tersebut tidak berhubungan dengan obat pencetus ataupun obat yang digunakan untuk terapi *DRESS*.²³ Pada pemeriksaan laboratorium dijumpai *SGPT / ALT* 115, batas atas nilai ALT normal 34, ALP 234 dan batas atas nilai ALP normal 141, sehingga $R = (115/34) / (234/141) = 2.036$. Kerusakan hepar pada kasus ini adalah tipe campuran karena $R > 2$ dan < 5 .

Keterlibatan ginjal juga dijumpai pada 12-40% pasien *DRESS*. Dari beberapa obat yang dikaitkan dengan keterlibatan ginjal, alopurinol merupakan yang paling sering.²⁴ Keterlibatan ginjal pada *DRESS* biasanya ringan dan dapat pulih tanpa resiko munculnya sekuele.²⁵ Paru merupakan organ ketiga yang sering terkena pada *DRESS*.²² Keterlibatan paru yang tampak biasanya berupa gangguan fungsi paru, penumonitis interstisial, pleuritis dan sindrom gangguan respiratori akut.²⁵ Pada pasien didapatkan gejala sesak nafas dan pada pemeriksaan rontgen toraks dijumpai adanya pneumonia, sehingga pasien juga didiagnosis dengan *hospital acquired pneumonia*.

Beberapa obat dilaporkan terlibat dalam terjadinya *DRESS*, antara lain obat antikonvulsan, antibiotika, antivirus, antipretik dan yang lain seperti alopurinol dan omeprazol.¹⁵ Karakteristik yang paling khas pada perjalanan penyakit *DRESS* adalah adanya onset yang lambat dan

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Drug Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) oleh kelompok studi Jepang⁸

1.	Munculnya ruam makulopapular > 3 minggu setelah mengkonsumsi beberapa obat
2.	Gejala klinis yang berkepanjangan selama 2 minggu setelah penghentian obat penyebab
3.	Demam >38° C
4.	Abnormalitas liver (<i>alanine aminotransferase</i> > 100 U/L)
5.	Abnormalitas leukosit (setidaknya salah satu)
a.	Leukositosis (>11x10 ⁹ /L)
b.	Limfositosis atipikal (>5%)
c.	Eosinofilia (>1,5 x 10 ⁹ /L)
6.	Limfadenopati
7.	Reaktivasi HHV 6

Diagnosis dipastikan dengan adanya 7 poin (DIHS tipikal) atau 5 poin (1-5) (DIHS atipikal) dari kriteria diatas. Keterlibatan organ selain liver seperti renal bisa dimasukkan.

Durasi sindrom DRESS biasanya lebih dari 15 hari, terkadang juga dijumpai *flare* setelah pasien sembuh.¹⁵ Tetart dkk (2014) meneliti durasi perjalanan penyakit DRESS pada 32 orang pasien dan mendapatkan 7 pasien (22%) menunjukkan durasi lebih dari 90 hari, 4 orang 180 hari dan 3 pasien hingga 1 tahun. Faktor yang mempengaruhi panjangnya durasi tersebut antara lain penggunaan minosiklin, erupsi pustular yang lebih banyak, keterlibatan hepar yang lebih berat dan jumlah limfosit yang lebih tinggi.²⁶

Gambaran histopatologi *DRESS* secara umum tidak spesifik.¹⁵ Beberapa laporan menyebutkan gambaran histopatologi antara lain dermatitis spongiosis, vakuolisasi sel basal dengan apoptosis keratinosit, infiltrat limfosit perivaskuler dan infiltrat

eosinofil.²⁷⁻²⁸ Gambaran histopatologi tersebut hampir mirip dengan gambaran erupsi makulopapuler, namun disklerosis, spongiosis epidermal dan vakuolisasi sel basal lebih jelas pada *DRESS*.²⁷ Pada erupsi obat eksantematosa tampak adanya spongiosis fokal dan vakuolisasi sel basal dengan spongiosis ringan, terkadang pada fokus tersebut dijumpai adanya limfosit. Gambaran yang cukup khas adalah apoptosis keratinosit (*civatte bodies*) di lapisan basal. Dermis bagian papiler biasanya edema ringan dengan dilatasi vaskuler. Infiltrat sel radang terdiri dari limfosit, makrofag, sel mast, eosinofil dan terkadang sel plasma, biasanya dijumpai di sekitar pembuluh darah.²⁹ Pada kasus ini gambaran histopatologi menunjukkan adanya vakuolisasi sel basal, edema dermis dengan infiltrat sel radang dominan limfosit dan netrofil disertai eosinofil. Dijumpai juga adanya dilatasi vaskuler dan ekstrasvasasi eritrosit. Histopatologi tersebut sesuai dengan gambaran sindrom *DRESS*.

Infeksi hepatitis B virus (HBV) masih merupakan masalah kesehatan global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sebuah *systematic review* dari data prevalensi infeksi hepatitis B kronis tahun 1965-2013 didapatkan seroprevalensi *hepatitis b surface antigen* (HbsAg) 3.61% (95% CI 3.61–3.61) di seluruh dunia, dengan angka endemik dan prevalensi tertinggi di daerah Afrika. Diperkirakan pada tahun 2010 sebanyak 248 juta orang terinfeksi HbsAg positif.³⁰ HbsAg merupakan penanda serologi infeksi HBV yang pertama kali tampak. *Window period* antara infeksi HBV dan deteksi HbsAg diperkirakan sekitar 38 hari, namun tergantung juga pada sensitivitas alat yang digunakan, imunokompetensi host dan kinetik virus sendiri. Kuantifikasi HbsAg merupakan penanda alternatif adanya viremia dan juga dapat untuk memonitor respon terhadap terapi antiviral. *Hepatitis B e antigen* (HbeAg) akan muncul bila ada replikasi aktif virus HBV dalam hepar dan merupakan penanda infektivitas tinggi (*high infectivity*) serta penyakit hepar yang progresif. Virus HBV, yang merupakan virus

DNA *enveloped* anggota dari famili virus *Hepadnaviridae*, dapat menyebabkan infeksi akut maupun kronis yang bervariasi dari infeksi asimtomatik, penyakit ringan hingga berat atau hepatitis fulminan. Hepatitis B akut biasanya bersifat *self limited* dengan tingkat mortalitas 0,5-1%. Hepatitis B kronis merupakan infeksi HBV persisten yang ditandai terdeteksinya HbsAg dalam darah atau serum selama lebih dari 6 bulan, baik disertai atau tanpa disertai replikasi virus aktif maupun kerusakan hepatoseluler. Pada infeksi akut, HbeAg segera berserokonversi menjadi anti-Hbe dan HbsAg akan menghilang, sedangkan pada infeksi kronis serokonversi HBeAg terhambat dan HBeAg dapat tetap muncul, atau HBeAg maupun antiHbe tidak terdeteksi dengan HbsAg masih muncul³¹ Pada kasus ini hasil pemeriksaan serologi pasien menunjukkan HbsAg reaktif, HbeAg nonreaktif dan anti HCV nonreaktif, sehingga pasien didiagnosis dengan infeksi hepatitis B kronis.

An dkk (2012) melaporkan satu kasus DRESS yang dicetuskan terapi antibiotik dan/atau antiviral pada penderita infeksi hepatitis A virus (HAV) dengan kolestatik hepatic dan gangguan ginjal. Akan tetapi belum dapat dipastikan apakah DRESS tersebut terjadi akibat infeksi HAV akut atau akibat obat antibiotik / antiviral yang didapat. Laporan kasus tersebut merupakan yang pertama kali menggambarkan sindrom DRESS dengan hepatitis A kolestatik.¹⁴ Belum dijumpai laporan kasus yang membahas hubungan antara DRESS dengan infeksi hepatitis B. Pada kasus ini juga belum dapat dipastikan apakah DRESS terjadi akibat reaksi hipersensitifitas terhadap obat atau akibat reaktivasi virus HBV.

Penatalaksanaan yang tepat sangat penting dalam kaitannya dengan angka morbiditas dan mortalitas DRESS. Langkah penatalaksanaan yang pertama dan terpenting adalah mengenali sindrom tersebut dan menghentikan obat yang dicurigai sebagai pencetus. Terapi suportif seperti antipiretik untuk mengurangi demam,

emolien, antihistamin H1 dan kortikosteroid topikal untuk meredakan manifestasi kulit dapat digunakan. Pasien tidak disarankan diberi antibiotika ataupun antiinflamasi pada fase akut karena dikhawatirkan terjadi reaksi silang antara obat tersebut dapat memperburuk kondisi pasien.⁸ Kortikosteroid sistemik menjadi terapi yang paling sering dan secara umum digunakan. Perbaikan gejala klinis maupun laboratorik biasanya tampak dalam beberapa hari setelah steroid diberikan.³² Pemberian kortikosteroid sistemik lebih awal disarankan untuk semua kasus DRESS, dimulai dengan dosis minimal setara prednison 1mg/kgBB/hari. Penurunan dosis secara bertahap hingga 3-6 bulan disarankan untuk menghindari relaps. Bila tidak dijumpai perbaikan, dapat diberikan terapi metilprednisolon *pulsed* 30mg/KgBB intravena selama 3 hari. Terapi steroid-sparing dapat digunakan pada kasus yang tidak berespon dengan steroid. Pasien dapat diberikan intravena imunoglobulin (IVIG) dosis tinggi 1g/kgBB selama 2 hari atau 2g/KgBB selama 5 hari. Plasmaforesis dan obat immunosupresif seperti siklofosamid, siklosporin, interferon, mikofenolat mofetil dan rituksimab juga dapat menjadi alternatif terapi. Penggunaan N asetilsistein, terutama pada kasus DRESS akibat antikonvulsan, dapat membantu detoksifikasi dan membatasi metabolit reaktif obat. Terapi antiherpesvirus seperti valgansiklovir dapat membantu mencegah atau meminimalkan komplikasi akibat reaktivasi HHV-6. Penting juga untuk berkonsultasi dengan bagian lain untuk penatalaksanaan organ yang terlibat.³³

RINGKASAN

Munculnya *DRESS* diperkirakan diakibatkan oleh obat antikonvulsan atau reaktivasi virus hepatitis B. Belum diketahui pasti apakah *DRESS* tersebut terjadi akibat obat antikonvulsan atau akibat reaktivasi virus *HBV*.

KEPUSTAKAAN

1. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editor. *Dermatology* 1. edisi ke-3: Elsevier Saunders; 2012. h. 335-56.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.
3. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):S60-S6.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC, editors. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*; 1996.
5. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JdM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):435-49.
6. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med*. 2010;2(46):46ra62-46ra62.
7. Kardaun S, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici B, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.
8. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55(1):1-8.
9. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, Abbas F, et al. Dress syndrome: a review and update. *Skin Diseases & Skin Care*. 2016;1(1).
10. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(5):1032-4.
11. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet A-M, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):301-4.
12. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):344-9.
13. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1030-6.
14. An J, Lee JH, Lee H, Yu E, Lee DB, Shim JH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following cholestatic hepatitis A: a case report. *Korean J Hepatol*. 2012;18(1):84.
15. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci* 2017;18(6):1243.
16. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31.
17. Chung W-H, Chang W-C, Lee Y-S, Wu Y-Y, Yang C-H, Ho H-C, et al. Genetic variants associated with phenytoin-

- related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*. 2014;312(5):525-34.
18. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A* 3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2010;20(5):1034-41.
 19. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A* 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-43.
 20. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous Reactions to Drugs. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 1. edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012. h. 449-57.
 21. Stern RS. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2492-501.
 22. Kardaun S, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80.
 23. Lin I-C, Yang H-C, Strong C, Yang C-W, Cho Y-T, Chen K-L, et al. Liver injury in patients with DRESS: a clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):984-91.
 24. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):481-501.
 25. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):743-59.
 26. Tetart F, Picard D, Janela B, Joly P, Musette P. Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):206-7.
 27. Chi MH, Hui RY, Yang CH, Lin JY, Lin YT, Ho HC, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol*. 2014;170(4):866-73.
 28. Cho YT, Liau JY, Chang CY, Yang CW, Chen KL, Chen YC, et al. Co-existence of histopathological features is characteristic in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and correlates with high grades of cutaneous abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2077-84.
 29. Weedon D. Cutaneous drug reactions. Dalam: Weedon D, editor. *Weedon's Skin Pathology*. edisi ke-3: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. h. 511-24.
 30. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55.
 31. WHO guidelines on hepatitis B and C testing [press release]. Geneva 2017.
 32. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology*. 2003;206(4):353-6.
 33. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013(709):e1-9.