



PROSIDING SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**



UWKS PRESS

PROSIDING
SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
DERMATO VENEROLOGI

Tema:

Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi

Surabaya, 2-3 Maret 2024

Penerbit:



UWKS PRESS

Anggota IKAPI No.206/Anggota Luar Biasa/JTI/2018
Anggota APPTI No.002.071.1.12019

Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya Jawa Timur 60225
Telp. (031) 5677577 Hp. 085745182452 / 081703875858
Email : uwkspres@gmail.com / uwkspres@uwks.ac.id

PROSIDING

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI

Tema:

**Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi
Surabaya, 2-3 Maret 2024**

Narasumber:

dr. Meivy Isnoviana, S.H., M.H
Dr. dr. Indah Widyaningsih, M.Kes
Dr. Farhat Surya Ningrat, Sp.KK, FINSADV
Dr. Medhi Denisa Alinda, dr., Sp.KK(K), FINSADV
dr. Ivony Nilasari, Sp.DV
dr. Zahrudin Ahmad, M.Ked.Klin., Sp.DV
dr. Dinar Witasari, Sp.DV
dr. Ryski Meilia Novarina, Sp.DV
dr. Agustina Tri Pujiastuti, Sp.DV
dr. Fitri Abdullah Jawas, Sp.KK, FINSADV
dr. Marina Haroen, Sp.DV, FINSADV
dr. Dave Gerald Oenarta, M.Sc, Sp.KK

Steering Committee:

Prof. Dr. dr. Kuntaman, MS, Sp.MK(K)
dr. Ni Putu Ary Widhyasti Bandem, M.Kes, SpDVE, FINSADV, FAADV

Panitia Pelaksana:

dr. Diana Tri Ratnasari., Sp.DV, FINS DV
dr. Achmad Yusuf, Sp.DV, FINS DV
dr. David S. Oeiria, Sp.DV, FINS DV, FAAD
dr. Marina Haroen, Sp.DV, FINS DV
dr. Meita Ardini Pramatasari, Sp.DV
dr. Nugroho Eko, M.Si

Reviewer:

dr. Pratika Yuhyi Hernanda, M.Sc, PhD.
Dr. Masfufatun, S.Si, M.Si.
dr. Diana Tri Ratnasari., Sp.DV, FINS DV

Editor:

Putu Oky Ari Tania, S.Si., M.Si
Rachel Nova Durita, S.Kom

Penerbit :

UWKS PRESS
Anggota IKAPI No.206/Anggota Luar Biasa/JTI/2018
Anggota APPTI No.002.071.1.12019

Jl. Dukuh Kupang XXV/54 Surabaya Jawa Timur 60225

Telp. (031) 5677577

Handphone. 085745182452 / 081703875858

Email : uwkspress@gmail.com / uwkspress@uwks.ac.id

ISBN.....

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrahim

Alhamdulillahirobbilalamin, puji syukur kepada Allah S.W.T., Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan hidayah yang telah diberikan, sehingga Prosiding SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI dengan tema “**Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi**” yang diselenggarakan pada tanggal 2-3 Maret 2024 dapat terbit.

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI diselenggarakan sebagai media untuk meningkatkan pengetahuan dan keterampilan atau *skill* oleh seorang dokter ataupun mahasiswa kedokteran dalam rangka mengikuti atau *update* perkembangan ilmu pengetahuan.

Kegiatan ini mengambil Tema terkait penyakit kulit tropis dan pigmentasi, yang sesuai dengan kondisi di Indonesia yang merupakan daerah tropis sehingga dapat berguna untuk diterapkan pada praktek dokter sehari-hari.

Simposium ini terselenggara atas Kerjasama Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Wijaya Kusuma Surabaya, Perdoski cabang Surabaya dan IDI cabang Surabaya. Bentuk komitmen FK UWKS sebagai institusi Pendidikan dalam meningkatkan pengetahuan Ilmu Kedokteran khususnya di bidang Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, sebagai dasar diselenggarakannya kegiatan ini.

Salah satu bentuk kegiatan ini adalah kegiatan ilmiah berupa presentasi oral yang dilaksanakan secara hybrid. Artikel

yang dipresentasikan pada SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang diselenggarakan tahun 2024 ini kemudian ditelaah dan disusun menjadi luaran berbentuk prosiding. Buku prosiding tersebut memuat sejumlah artikel hasil telaah atau sistematika review, meta analisis, studi kasus, maupun hasil pemikiran oleh para pakar, praktisi, dan mahasiswa di perguruan tinggi. Pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. H. Widodo Ario Kentjono, dr., Sp.THT-KL (K), FICS selaku Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memfasilitasi semua kegiatan Seminar Nasional.
2. Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah mensupport semua kebutuhan kegiatan Seminar Nasional.
3. Para Bapak/Ibu Dosen, Mahasiswa dan Panitia SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang dilaksanakan pada tahun 2024 yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikirannya demi suksesnya kegiatan ini.
4. Para Bapak/Ibu dokter, dokter spesialis, Peneliti, Pemakalah, dan penyumbang artikel dalam kegiatan ini.

Semoga prosiding ini dapat memberi manfaat bagi kita semua, untuk pengembangan ilmu pengetahuan, menjadi referensi bagi upaya peningkatan kesehatan di masyarakat. Kami menyadari Buku Prosiding ini banyak kekurangan, untuk itu, kami memohon maaf jika ada hal-hal yang kurang berkenan.

Surabaya, 4 Maret 2024
Ketua SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI

Ttd.

dr. Diana Tri Ratnasari., Sp.DV, FINSDV

RINGKASAN / SINOPSIS

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang diselenggarakan tahun 2024 mengambil tema **“Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi”**. Beberapa artikel pada prosiding ini termuat pada bidang ilmu penyakit Kulit dan Kelamin terkait penyakit kulit tropis, antara lain *Tinea Imbricata*, Kajian In-Silico Kandidat Anti-Lepra, Cysteamine sebagai Terapi Alternatif Melasma, Terapi Antibiotik pada *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*, *Artificial Intelligence (AI) as Diagnostic and Monitoring Tool in Dermatology Lesions*, Giant Condyloma Accuminata di Anal pada Pasien Pria dengan HIV, NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi, Sindroma Dapsone pada Orang Asli Papua, *Diagnosing Onychomycosis*, Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) sebagai antijamur *Trichophyton mentagrophytes*, Kasus Skrofuloderma dengan Limfadenitis Tuberkulosis Servikalis, *Isotretinoin Combination with Oral Antifungal for Recalcitrant Dermatophytosis*, *Leprosy Patients with Type 2 Reaction*, Herpes Zoster Diseminata pada Anak Imunokompeten dan *Atopic Dermatitis Correlates with Anxiety, Depression, and Suicidal Thoughts in Adults and Children*.

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI diselenggarakan oleh Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan kelamin di bawah Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang bekerjasama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan kelamin Indonesia (Perdoski) cabang Surabaya, dan Ikatan

Dokter Indonesia (IDI) cabang Surabaya. Prosiding ini diharapkan menjadi wadah bagi para dokter, klinisi, mahasiswa kedokteran, maupun akademisi secara nasional mempresentasikan penelitian dan karya ilmiah, sekaligus bertukar informasi dan memperdalam masalah kesehatan, serta mengembangkan kerjasama yang berkelanjutan.

UWKSpress

DAFTAR ISI

COVER.....	i
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN/ SINOPSIS	iv
DAFTAR ISI	vi

Tinea Imbricata

Angelica Vanini Winata Taufiq	1
--	----------

Virtual Screening dan Analisis Molecular Docking
Fitokonstituen terhadap Malat Sintase Mycobacterium
Lepae: Kajian In-Silico Kandidat Anti-Lepra

Dedy Budi Kurniawan, Siti Asyifa Mustafa, Sarah Adelia, Afrizal Alif Azzam Muhyiddin, Dhelya Widasmara	11
---	-----------

Penilaian Efektivitas dan Keamanan Cysteamine sebagai
Terapi Alternatif Melasma: Tinjauan Sistematis dan Meta
Analisis Uji Acak Terkontrol

Monica Trifitriana, Yuli Kurniawati, Fatima A Khairani..	21
---	-----------

Terapi Antibiotik pada Staphylococcal Scalded Skin
Syndrome: Serial Kasus

Wuri Puspita Rani, Fitriana Yusiyanti Dewi, Fauzan Adryan	28
--	-----------

The Emerge of Artificial Intelligence (AI) as Diagnostic and
Monitoring Tool in Dermatology Lesions: A systematic
review and meta-analysis **Astrid Amanda Wahyu Putri,
Harastha Qinthara Mathilda, Dhelya Widasmara**

Giant Condyloma Accuminata di Anal pada Pasien Pria
dengan HIV

Asri Rahmawati.....	50
----------------------------	-----------

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis
Review
**Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska,
Jemima Lewi Santoso** 58

Karakteristik Penderita Sindroma Dapson pada Orang Asli
Papua di Kota Jayapura Tahun 2021-2022
**Inneke V Sumolang, Astrina Rosaria Indah, Timothy V.P
Reba, Indra Rante, Yemima Kristina, Isak Samay** 79

Diagnosing Onychomycosis: A Case Report
Tanzia Firdausi Thahir, Enggar Yusrina Hasyati 87

Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum
burmannii*) terhadap Pertumbuhan Jamur *Trichophyton
mentagrophytes* Secara *In Vitro*
Febrina Dewi Pratiwi, Reza Firmansyah 97

Kasus Skrofuloderma dengan Limfadenitis Tuberkulosis
Servikalis yang Jarang Terjadi
Nindya Farhanah, Ni Made Dessy Trisnawati 108

Efficacy of Isotretinoin Combination with Oral Antifungal
for Recalcitrant Dermatophytosis:
A Systematic Review and Meta-Analysis
Made Indira D. Sanjiwani, I Putu Hendri Aryadi 119

Systemic and Laboratory Abnormalities Finding of Leprosy Patients with Type 2 Reaction (Erythema Nodosum Leprosum): A Case Report

Ummu Aiman, Densy Violina Harnanti, Wita Fitriyani, Nadhilah Hibaturrahman132

Herpes Zoster Diseminata pada Anak Imunokompeten

Fitriana Yusiyanti Dewi, Wuri Puspita Rani, Dessika Listiarini, Elis Galuh Atika, Shofarina Ihza Fadiah Mauluddin.....144

Atopic Dermatitis Correlates with Anxiety, Depression, and Suicidal Thoughts in Adults and Children: A Systematic Review & Meta-analysis

Prinka Subandrio, Dwi Intan Yuniasih, Diana Tri R155

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrahim

Alhamdulillahirobbilalamin, puji syukur kepada Allah S.W.T., Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan hidayah yang telah diberikan, sehingga Prosiding SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI dengan tema “**Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi**” yang diselenggarakan pada tanggal 2-3 Maret 2024 dapat terbit.

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI diselenggarakan sebagai media untuk meningkatkan pengetahuan dan keterampilan atau *skill* oleh seorang dokter ataupun mahasiswa kedokteran dalam rangka mengikuti atau *update* perkembangan ilmu pengetahuan.

Kegiatan ini mengambil Tema terkait penyakit kulit tropis dan pigmentasi, yang sesuai dengan kondisi di Indonesia yang merupakan daerah tropis sehingga dapat berguna untuk diterapkan pada praktek dokter sehari-hari.

Simposium ini terselenggara atas Kerjasama Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Wijaya Kusuma Surabaya, Perdoski cabang Surabaya dan IDI cabang Surabaya. Bentuk komitmen FK UWKS sebagai institusi Pendidikan dalam meningkatkan pengetahuan Ilmu Kedokteran khususnya di bidang Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, sebagai dasar diselenggarakannya kegiatan ini.

Salah satu bentuk kegiatan ini adalah kegiatan ilmiah berupa presentasi oral yang dilaksanakan secara hybrid. Artikel

yang dipresentasikan pada SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang diselenggarakan tahun 2024 ini kemudian ditelaah dan disusun menjadi luaran berbentuk prosiding. Buku prosiding tersebut memuat sejumlah artikel hasil telaah atau sistematika review, meta analisis, studi kasus, maupun hasil pemikiran oleh para pakar, praktisi, dan mahasiswa di perguruan tinggi. Pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. H. Widodo Ario Kentjono, dr., Sp.THT-KL (K), FICS selaku Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memfasilitasi semua kegiatan Seminar Nasional.
2. Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah mensupport semua kebutuhan kegiatan Seminar Nasional.
3. Para Bapak/Ibu Dosen, Mahasiswa dan Panitia SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang dilaksanakan pada tahun 2024 yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikirannya demi suksesnya kegiatan ini.
4. Para Bapak/Ibu dokter, dokter spesialis, Peneliti, Pemakalah, dan penyumbang artikel dalam kegiatan ini.

Semoga prosiding ini dapat memberi manfaat bagi kita semua, untuk pengembangan ilmu pengetahuan, menjadi referensi bagi upaya peningkatan kesehatan di masyarakat. Kami menyadari Buku Prosiding ini banyak kekurangan, untuk itu, kami memohon maaf jika ada hal-hal yang kurang berkenan.

Surabaya, 4 Maret 2024
Ketua SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI

Ttd.

dr. Diana Tri Ratnasari., Sp.DV, FINSDV

RINGKASAN / SINOPSIS

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI yang diselenggarakan tahun 2024 mengambil tema **“Penyakit Kulit Tropis dan Gangguan Pigmentasi”**. Beberapa artikel pada prosiding ini termuat pada bidang ilmu penyakit Kulit dan Kelamin terkait penyakit kulit tropis, antara lain *Tinea Imbricata*, Kajian In-Silico Kandidat Anti-Lepra, Cysteamine sebagai Terapi Alternatif Melasma, Terapi Antibiotik pada *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*, *Artificial Intelligence (AI) as Diagnostic and Monitoring Tool in Dermatology Lesions*, Giant Condyloma Accuminata di Anal pada Pasien Pria dengan HIV, NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi, Sindroma Dapsone pada Orang Asli Papua, *Diagnosing Onychomycosis*, Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) sebagai antijamur *Trichophyton mentagrophytes*, Kasus Skrofuloderma dengan Limfadenitis Tuberkulosis Servikalis, *Isotretinoin Combination with Oral Antifungal for Recalcitrant Dermatophytosis*, *Leprosy Patients with Type 2 Reaction*, Herpes Zoster Diseminata pada Anak Imunokompeten dan *Atopic Dermatitis Correlates with Anxiety, Depression, and Suicidal Thoughts in Adults and Children*.

SIMPOSIUM PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN DERMATO VENEROLOGI diselenggarakan oleh Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan kelamin di bawah Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang bekerjasama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan kelamin Indonesia (Perdoski) cabang Surabaya, dan Ikatan

Dokter Indonesia (IDI) cabang Surabaya. Prosiding ini diharapkan menjadi wadah bagi para dokter, klinisi, mahasiswa kedokteran, maupun akademisi secara nasional mempresentasikan penelitian dan karya ilmiah, sekaligus bertukar informasi dan memperdalam masalah kesehatan, serta mengembangkan kerjasama yang berkelanjutan.

UWKSpress

DAFTAR ISI

COVER.....	i
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN/ SINOPSIS	iv
DAFTAR ISI	vi

Tinea Imbricata

Angelica Vanini Winata Taufiq	1
--	----------

Virtual Screening dan Analisis Molecular Docking
Fitokonstituen terhadap Malat Sintase Mycobacterium
Lepae: Kajian In-Silico Kandidat Anti-Lepra

Dedy Budi Kurniawan, Siti Asyifa Mustafa, Sarah Adelia, Afrizal Alif Azzam Muhyiddin, Dhelya Widasmara	11
---	-----------

Penilaian Efektivitas dan Keamanan Cysteamine sebagai
Terapi Alternatif Melasma: Tinjauan Sistematis dan Meta
Analisis Uji Acak Terkontrol

Monica Trifitriana, Yuli Kurniawati, Fatima A Khairani..	21
---	-----------

Terapi Antibiotik pada Staphylococcal Scalded Skin
Syndrome: Serial Kasus

Wuri Puspita Rani, Fitriana Yusiyanti Dewi, Fauzan Adryan	28
--	-----------

The Emerge of Artificial Intelligence (AI) as Diagnostic and
Monitoring Tool in Dermatology Lesions: A systematic
review and meta-analysis **Astrid Amanda Wahyu Putri,
Harastha Qinthara Mathilda, Dhelya Widasmara**

Giant Condyloma Accuminata di Anal pada Pasien Pria
dengan HIV

Asri Rahmawati.....	50
----------------------------	-----------

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis
Review
**Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska,
Jemima Lewi Santoso 58**

Karakteristik Penderita Sindroma Dapson pada Orang Asli
Papua di Kota Jayapura Tahun 2021-2022
**Inneke V Sumolang, Astrina Rosaria Indah, Timothy V.P
Reba, Indra Rante, Yemima Kristina, Isak Samay 79**

Diagnosing Onychomycosis: A Case Report
Tanzia Firdausi Thahir, Enggar Yusrina Hasyati 87

Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum
burmannii*) terhadap Pertumbuhan Jamur *Trichophyton
mentagrophytes* Secara In Vitro
Febrina Dewi Pratiwi, Reza Firmansyah 97

Kasus Skrofuloderma dengan Limfadenitis Tuberkulosis
Servikalis yang Jarang Terjadi
Nindya Farhanah, Ni Made Dessy Trisnawati 108

Efficacy of Isotretinoin Combination with Oral Antifungal
for Recalcitrant Dermatophytosis:
A Systematic Review and Meta-Analysis
Made Indira D. Sanjiwani, I Putu Hendri Aryadi 119

Systemic and Laboratory Abnormalities Finding of Leprosy Patients with Type 2 Reaction (Erythema Nodosum Leprosum): A Case Report

Ummu Aiman, Densy Violina Harnanti, Wita Fitriyani, Nadhilah Hibaturrahman132

Herpes Zoster Diseminata pada Anak Imunokompeten

Fitriana Yusiyanti Dewi, Wuri Puspita Rani, Dessika Listiarini, Elis Galuh Atika, Shofarina Ihza Fadiyah Mauluddin.....144

Atopic Dermatitis Correlates with Anxiety, Depression, and Suicidal Thoughts in Adults and Children: A Systematic Review & Meta-analysis

Prinka Subandrio, Dwi Intan Yuniasih, Diana Tri R155

Tinea Imbricata

Angelica Vanini Winata Taufiq

Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Praya, Lombok Tengah, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

Abstrak

Tinea Imbricata (TI) adalah dermatofitosis kronis yang disebabkan oleh *Trichophyton concentricum*, dengan gambaran morfologi yang khas berupa papuloskuamosa yang tersusun dalam lingkaran-lingkaran konsentris, sehingga tampak seperti atap genting. Dilaporkan 1 kasus Tinea Imbricata pada wanita usia 47 tahun di Papua Barat. Kasus lain Tinea Imbricata dilaporkan di Kalimantan Barat, 2 kasus pada saudara kandung.

Kata Kunci: Tinea Imbricata, *Trichophyton concentricum*, Skuama Konsentris

Tinea Imbricata

Abstract

Tinea Imbricata (TI) is chronic dermatophytosis caused by Trichophyton concentricum, with typical morphological description, a squamous papulae arranged in concentric circles like roof tiles. A case of Tinea Imbricata in women aged 47 years was reported in West Papua. Another case Tinea Imbricata reported in West Kalimantan two cases with family relationship.

Keywords: *Tinea Imbricata, Trichophyton concentricum, concentric scaling*

PENDAHULUAN

Tinea Imbricata (TI) adalah dermatofitosis kronis yang disebabkan oleh *Trichophyton concentricum*, dengan gambaran yang khas berupa plak papuloskuamosa yang tersusun dalam lingkaran yang konsentris

(Menaldi et al, 2015; Marissa, 2011). Tinea Imbrikata berasal dari kata latin “*imbrex*” yang berarti *an overlapping roof tile* (Bonifaz and Vazquez-Gonzalez, 2011; Widyanti, 1981).

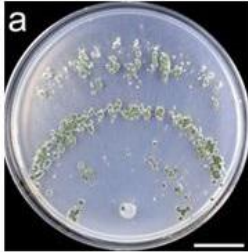
EPIDEMIOLOGI

Tinea Imbrikata dikenal dengan sebutan berbeda tergantung daerah geografisnya.¹ Di Papua dikenal dengan Kaskado, di Kalimantan Tengah dikenal dengan Kihis, di Bolivia dikenal dengan Chimbere dan di pulau Tokelau dikenal dengan L Pita (Menaldi et al, 2015; Budimulja, 1995). Tinea Imbrikata ditemukan endemis di kepulauan Pasifik Selatan dan Oceania, Asia Tenggara, China, India, Meksiko, Amerika Tengah dan Selatan (Bonifaz et al, 2004; Satter, 2009). Di Indonesia dapat ditemukan endemis di Sulawesi, Papua Barat, Kalimantan (suku Dayak) dan Sumatera (Hay, 1992).

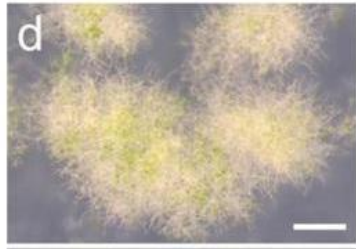
CARA PENULARAN DAN PATOGENESIS

Penularan akibat kontak langsung dan erat dengan spora *T. concentrikum*. Masa inkubasi antara 1-3 minggu. Meskipun demikian faktor lain yakni genetik, lingkungan, *hygiene* buruk ikut menentukan apakah seseorang dapat terinfeksi (Rippon, 1988). Tinea Imbrikata tumbuh lambat pada media agar *sabouraud dextrose* 4-6 minggu bahkan kadang sampai 8 minggu, berupa koloni berwarna putih yang kemudian berubah menjadi krem, kuning, coklat atau merah seperti bludru halus. Pemeriksaan kerokan kulit dengan KOH 20% ditemukan adanya hifa panjang dan bersekat, miselium bercabang seperti tanduk rusa (Rippon, 1988; Johan, 2016).

GAMBAR BIAKAN



Gambar 1. Trichoderma Concentrium (HMAS 248833) (a) Cultures at 25°C on CMD Bars: (a) 20 mm (Chen dan Zhuang, 2017)



Gambar 2. Trichoderma Concentrium (HMAS 248833) (d) Conidial Pustules on CMD Bars: d = 2 mm (Chen dan Zhuang, 2017)



Gambar 3. (f) Conidiophores and Phialides (PDA, 6d) Bars: 10 μ m (Chen dan Zhuang, 2017)



Gambar 4. (g) Conidiophores and Phialides (PDA, 6d) Bars: 10 μ m (Chen dan Zhuang, 2017)



Gambar 5. (Trichoderma Concentrium (HMAS 248833) (i) Conidiophores and Phialides (PDA, 6d) Bars: 10 μ m (Chen dan Zhuang, 2017)



Gambar 6. Trichoderma Concentrium (HMAS 248833) (j) Conidiophores and Phialides (PDA, 6d) Bars: 10 μ m (Chen dan Zhuang, 2017)

GAMBARAN KLINIS

TI berawal sebagai macula dan papul kecoklatan dengan stratum corneum terlepas dengan bagian bebasnya menghadap sentrum lesi. Proses ini terus menerus sehingga membentuk lingkaran yang konsentris yang khas seperti atap genteng (Rippon, 1988).



Gambar 7. Lesi klasik tinea imbricata di lengan seorang anak dari Kepulauan Solomon. (Mason dan Marcks, 2015)

PENGOBATAN

Pengobatan biasanya berlangsung lama dengan kekambuhan yang tinggi. Pemberian terapi topical biasanya diberikan pada lesi soliter yang baru (Rippon, 1988; Adna et al, 2022). Beberapa studi menunjukkan pemberian tablet Griseofulvin mempunyai angka kesembuhan 75-95%, namun angka kekambuhan tinggi. Pemberian tablet Terbinafin memberikan hasil terbaik dengan kesembuhan mencapai 100% (Leung et al, 2019; Fitzpatrick et al, 2008). Dosis tablet Griseofulvin 500mg perhari atau 2 kali 500mg perhari selama 4-6 minggu. Sedangkan dosis Terbinafin 250mg perhari selama 4-6 minggu (Leung et al, 2019; Wingfield et al, 2004). Sediaan azol bukan merupakan obat pilihan untuk TI (Wingfield et al, 2004).

LAPORAN KASUS

Laporan kasus 1

Laporan kasus TI oleh Reyshiani Johan di Papua Barat, dimana dilaporkan seorang perempuan usia 47 tahun, suku papua, pekerjaan petani datang dengan keluhan timbul sisik putih terasa gatal terutama saat berkeringat sejak 6 bulan. Suami dan anak mengalami hal yang sama. Pada status Dermatologis didapatkan lesi dengan distribusi generalisata hampir seluruh tubuh kecuali wajah, telapak tangan dan kaki. Lesi konfluen, bulat ukuran milier sampai plak, batas tegas dengan skuama konsetris. Pemeriksaan KOH 10% terdapat hifa panjang, spora dan epitel. Pemeriksaan SGOT dan SGPT normal.

Pasien mendapat terapi ketokonazol 2% krim 2 kali sehari dan tablet ketokonazol 200mg/ hari, tablet CTM 4mg 3 kali sehari. Pada hari ke 14 secara klinis belum ada perbaikan, pemeriksaan KOH 10% masih ditemukan hifa panjang, spora dan epitel. Terapi dilanjutkan. Kontrol pada hari ke 28 didapatkan perbaikan klinis berupa skuama halus yang berkurang, pemeriksaan lain masih tetap sama dan terapi dilanjutkan. Pada hari ke 42, klinis ditemukan adanya plak hiperpigmentasi, pemeriksaan KOH 10% tidak ditemukan hifa, epitel, terapi dihentikan. Kontrol pada hari ke 49 dan 56 klinis tetap. Pemeriksaan KOH10 % tidak ditemukan apa apa, sehingga erapi dihentikan.

Foto sebelum dan sesudah



Gambar 8. Sebelum Terapi: Skuama halus tersusun konsentris dan plak hiperpigmentasi di region perut. (Johan, 2016)



Gambar 9. Plak hiperpigmentasi di region punggung dada bagian atas, perut dan lengan pada hari ke-56 pengobatan (Johan, 2016)

Laporan Kasus 2

Laporan kasus TI pada 2 saudara kandung dari Puskesmas Serumbu, Kab Landak Kalimantan Barat oleh Epifania dan Rompu. Dilaporkan kasus 2 orang anak datang ke Puskesmas dengan keluhan kulit gatal dan bersisik hamper seluruh tubuh +/- 4 tahun. Gatal awalnya mulai dari perut berupa bercak kemerahan berubah menjadi coklat bersisik dan menyebar ke kaki, tangan, punggung dan wajah, gatal bertambah bila pasien berkeringat. Pada pemeriksaan status dermatologis tampak plak papuloskuamus tersusun konsentris hingga blamelsar, macula eritematosa, tersebar generalisata. Pemeriksaan mikroskopik KOH 10% ditemukan hifa panjang dan spora.pasien pertama diterapi dengan Griseofulvin 250mg/ hari. Pasien kedua dengan Griseofulvin 500mg/hari. Kedua pasien diberikan topical mikonazol 2% krim 2 kali sehari. Perbaikan klinis dan mikroskopis pada pasien 1 setelah 6 minggu, sedangkan pada pasien kedua tidak signifikan karena tidak datang kontrol.

Foto Sebelum dan Sesudah

- Pasien Pertama (Saudara 1)



Gambar 10. Sebelum Terapi : A. Regio trunkus-abdomen: tampak skuama konsentris. B: Regio ekstremitas: tampak plak papulo skuamus tersusun konsentris hingga lamelar dan eksoriasi multipel (Adna dan Aruan 2022)



Gambar 11. Setelah terapi: tampak perbaikan setelah minggu ke-6 pengobatan. Pemeriksaan KOH 10% telah negatif. (Adna dan Aruan 2022)

- Pasien Kedua (Saudara 2)
-



Gambar 12. Sebelum terapi: Gambar A, B: Regio trunkus – ekstremitas tampak plak papulo skuamus konsentris hingga lamelar, makula eritematosa, dan ekskoriasi multipel (Adna dan Aruan 2022)



Gambar 13. Setelah minggu ke-2 terapi: tampak sedikit perbaikan klinis, namun belum signifikan. Pemeriksaan KOH 10% masih positif (Adna dan Aruan 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Adna EF dan Aruan RR, 2022. Laporan Kasus: Tinea Imbrikata pada Dua Saudara Kandung. CDK-310, 49(11).
- Budimulja U. Tinea Imbrikata in Central Kalimantan. Mal J Dermatol. 1995; 8: 17-21.
- Bonifaz A, Vázquez-González D. Tinea imbricata in the Americas. Curr Opin Infect Dis. 2011 Apr;24(2):106-11. doi: 10.1097/QCO.0b013e328342cbc1. PMID: 21169831.
- Bonifaz A, Archer-Dubon C, Saúl A. Tinea imbricata or Tokelau. Int J Dermatol. 2004 Jul;43(7):506-10. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02171.x. PMID: 15230889.
- Chen, Kai. Wen-Ying Zhuang. Discovery from a large-scaled survey of Trichoderma in soil of China. Scientific Reports. 2017;7-9090.
- Fitzpatrick TB, Wolff, Klaus, MD, FRCP Lowel A, Goldsmith, MP, Sephen I, Katz, MPPHD, ed. 2008. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 7th edition, New York: McGraw-Hill.

- Hay RJ. Genetic susceptibility to dermatophytosis. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8: 346-9
- Johan R, 2016. Laporan Kasus:Tinea Imbrikata. *CDK-245*, 43(10).
- Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Tinea Imbricata: An Overview. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(3):170-174. doi: 10.2174/1573396315666190207151941. PMID: 30734680.
- Marissa M, 2011. Isolasi *Trichopyton concentrium* dari baju dan alas tidur pasien tinea imbrikata di Raja Ampat, Papua Barat [tesis]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011.
- Mason, Daniel. Michael Marks. Baku: Tinea Imbricata in the Solomon Islands. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2015; vol: 92 no.883
- Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W, 2015. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Edisi Ketujuh, Cetakan Pertama 2015, Jakarta. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Rippon JW. *Medical Mycology.* Edisi ke-3. Philadelphia:W.B Saunders; 1988: 205-7.
- Satter EK. Tinea imbricata. *Cutis.* 2009 Apr;83(4):188-91. PMID: 19445309
- Widyanti, Studi kasus tinea imbrikata di Mauk, Tangerang [thesis], Jakarta Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1981.
- Wingfield AB, Fernandez-Obgeron AC, Wignall FS and Greer DL. Treatment of tinea imbricata: a randomized clinical trial using griseofulvin, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 119-126.

Virtual Screening dan Analisis Molecular Docking **Fitokonstituen terhadap Malat Sintase *Mycobacterium*** ***Leprae*: Kajian In-Silico Kandidat Anti-Lepra**

**Dedy Budi Kurniawan^{1*}, Siti Asyifa Mustafa¹, Sarah Adelia²,
Afrizal Alif Azzam Muhyiddin¹, Dhelya Widasmara³**

¹Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUD Dr. Saiful Anwar

- Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

*Email: dedybudikurniawan3@gmail.com

Abstrak

Lepra merupakan infeksi granulomatosa kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Resistensi obat anti-lepra belum menjadi krisis kesehatan, namun ada kekhawatiran yang berkembang terutama di negara endemik sehingga perlu adanya eksplorasi obat. Penggunaan metode in silico dapat membantu dalam mempercepat drug discovery, mengingat sulitnya menumbuhkan biakan in vitro dan model in vivo yang terbatas. Malat sintase (*glcB*) merupakan enzim yang berperan dalam siklus glioksilat untuk metabolisme lipid dan penghasil energi dari *M. leprae*. Penghambatan pada protein ini terbukti menyebabkan kegagalan infeksi. Enzim ini juga tidak dikode oleh genom manusia sehingga dapat dijadikan target terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mencari fitokonstituen yang berpotensi sebagai anti-lepra. Kami melakukan virtual screening dari 6776 senyawa pada basis data tanaman obat indonesia berdasarkan uji profil farmakokinetik dan molecular docking dengan pembanding ligan kontrol. Uji profil farmakokinetik diperoleh dari SwissADME dan molecular docking memanfaatkan PyMol, Pyrx, dan Discovery Studio. Hasil analisis menunjukkan 5 senyawa teratas yang berpotensi sebagai penghambat malat sintase meliputi rutarin, wighteone, artocarpesin, artocarpin, dan picrocrocic acid. Kelima senyawa memiliki profil farmakokinetik yang baik dan binding affinity kuat dibandingkan ligan kontrol. Artocarpesin juga

memiliki binding site yang sama dengan ligan kontrol. Dari temuan ini dapat disimpulkan artocarpesin berpotensi sebagai kandidat anti-lepra.

Kata Kunci: glcB, in-silico, lepra, malat sintase, fitokonstituen.

Virtual Screening dan Analisis Molecular Docking of Phytoconstituents on Malate Synthase of Mycobacterium Leprae: An In-Silico Study of Anti- Leprosy Candidate

Abstract

Leprosy is a chronic granulomatous infection caused by Mycobacterium leprae (M. leprae). Anti-leprosy drug resistance has not yet become a health crisis, but there is a growing concern, especially in endemic countries. The use of in silico methods can help accelerate drug discovery. Malate synthase (glcB) is an enzyme that plays a role in glyoxylate cycle for energy production of M.leprae. Inhibition of this protein has been shown to inhibit infection. This enzyme is also not encoded by the human genome, so it can potentially be a therapeutic target. This study aims to look for phytoconstituents that have the potential for anti-leprosy. We conducted a virtual screening of 6776 compounds in the Indonesian medicinal plant database based on pharmacokinetic profile and molecular docking analysis. Pharmacokinetic profile tests obtained from SwissADME and molecular docking using PyMol, Pyrx, and Discovery Studio. The analysis showed that five compounds had the potential as inhibitors of malate synthase, including rutarin, wighteone, artocarpesin, artocarpin, and picrocrocinic acid. All 5 compounds have an excellent pharmacokinetic profile as a drug and strong binding affinity. Artocarpesin also has the same binding site as the control ligand. From these findings, artocarpesin has the potential as an anti-leprosy candidate.

Keywords: *glcB, in-silico, leprosy, malate synthase, phytoconstituent*

PENDAHULUAN

Lepra, juga disebut dengan *Morbus Hansen*, adalah infeksi granulomatosa kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) yang menginfeksi kulit dan saraf tepi (Bhandari *et al.*, 2022). Lepra masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan di dunia, dengan jumlah kasus baru tertinggi (>10.000) terus dilaporkan oleh India, Brazil, dan Indonesia pada tahun 2020. Selain dari meningkatnya kasus, permasalahan baru turut muncul yaitu adanya beban penyakit baik secara fisik seperti kecacatan dan kelainan bentuk, psikososial, dan ekonomi (Chen *et al.*, 2022). Karena *M. leprae* tidak dapat tumbuh pada media artifisial apa pun, resistensi dapson pertama kali ditemukan melalui pengujian laboratorium setelah perkembangan *mouse foot-pad model*, yang terlihat jelas dalam kegagalan klinis monoterapi jangka panjang. Ketika meluasnya resistensi dapson dan munculnya kasus resisten rifampisin pada tahun 1981, WHO merekomendasikan regimen pengobatan *multidrug therapy* (MDT) untuk lepra dengan mengkombinasikan dapson dengan rifampisin untuk semua kasus dan menambahkan klofazimin untuk kasus multibasiler. Meskipun kekambuhan pada pasien yang menerima MDT jarang terjadi, resistensi multipel akhirnya dilaporkan di berbagai negara endemis, dengan deskripsi *strain M. leprae* yang resisten terhadap dapson, rifampisin, dan ofloxacin seiring dengan kegagalan pengobatan (Cambau *et al.*, 2018).

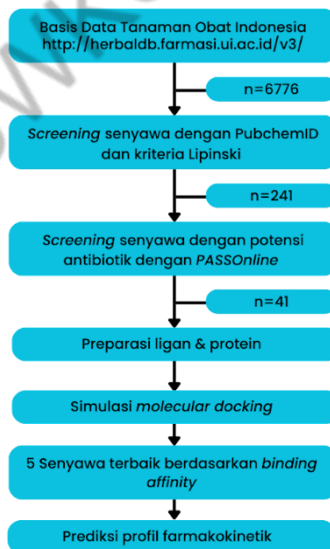
Dengan tingkat resistensi pengobatan lepra yang terus bertambah saat ini dan keterbatasan biakan *in vitro* dan model *in vivo*, uji *in silico* dapat membantu dalam upaya menemukan terapi baru untuk lepra (Vedithi *et al.*, 2021). Uji *in silico* sendiri merupakan uji simulasi yang dilakukan menggunakan komputer dengan melakukan *molecular docking* kandidat senyawa obat dengan target protein. Penggunaan uji *in silico* ini dapat memangkas penggunaan waktu, bahan, serta tenaga yang di perlukan dalam penemuan dan pengembangan terapi baru (Hodos *et al.*, 2016). Malat sintase (*glcB*) merupakan suatu enzim kunci yang berperan dalam siklus glioksilat. Siklus ini diketahui berperan besar dalam metabolisme lipid sebagai salah satu penghasil energi bagi

M.leprae. Genom *M.leprae* memiliki semua gen yang berfungsi pada siklus glioksilat untuk mengubah asetil ko-A dari metabolisme lipid menjadi energi. Sebelumnya, ditemukan bahwa *phenyl-diketo acid* (PDKA) merupakan inhibitor poten glcB pada *M.tuberculosis*, dimana gangguan pada siklus glioksilat ini terbukti menyebabkan gagalnya infeksi pada model tikus (Elamin *et al.*, 2012; Krieger *et al.*, 2012). Enzim ini juga tidak dikode oleh genom manusia, sehingga dapat dijadikan target spesifik pada jalur metabolik *M.leprae* (Acebrón-García-de-Eulate *et al.*, 2021) .

Di Indonesia, terdapat banyak sekali ragam senyawa herbal yang terbukti memiliki manfaat untuk berbagai penyakit. Pada studi ini, dilakukan uji in silico dengan molecular docking untuk mencari senyawa herbal Indonesia yang dapat menghambat target protein glcB, dengan menggunakan PDKA sebagai senyawa kontrol. Senyawa tersebut diharap dapat menjadi kandidat dalam eksplorasi terapi pada lepra melalui target baru.

METODE

Virtual Screening Database Senyawa



Gambar 1. Alur *Virtual Screening* Senyawa Fitokonstituen.

Pada penelitian ini, dilakukan *database mining* dari Basis Data Tanaman Obat Indonesia (<http://herbaldb.farmasi.ui.ac.id/v3/>) dan terdapat 6776 data senyawa aktif. Senyawa yang tidak memiliki *PubChemID* & tidak memenuhi kriteria Lipinski akan dieksklusi, didapatkan 241 senyawa. Kriteria Lipinski dianalisis menggunakan webserver SWISSADME (<http://www.swissadme.ch/>). Dari 241 senyawa, dilakukan analisis menggunakan PASSOnline (<http://www.way2drug.com/passonline/predict.php#>) untuk prediksi sifat senyawa sebagai antibiotik & antimikobakterial dengan *probability of active* (P_a) > 0,3. Hasil akhir didapatkan 41 senyawa yang kemudian akan dilakukan simulasi *molecular docking* dengan target protein *glcB* dan dibandingkan dengan senyawa kontrol.

Preparasi Ligan & Protein

Senyawa/ligan yang sudah disaring berikutnya akan dilakukan preparasi ligan dengan meminimalisir energi menggunakan *software OpenBabel*. Prosedur ini dilakukan untuk meningkatkan fleksibilitas senyawa selama proses *molecular docking*. Senyawa kontrol yang digunakan pada penelitian ini yaitu *phenyl-diketo acid*/PDKA (*PubChemID*= 84113331). PDKA merupakan penghambat poten dari malat sintase *M.tuberculosis*. Protein yang digunakan yaitu malat sintase (*glcB*) *M.leprae* (*PDB ID*= 4EX4). Data berupa ekstensi file (.pdb) didapatkan dari basis data *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>). Preparasi protein dilakukan dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio* untuk menghilangkan molekul hidrogen dan air.

Simulasi *Molecular Docking*

Pada prosedur ini, kami memanfaatkan *software PyRx 0.9* dan *AutoDock*. Prosedur ini dilakukan untuk mengetahui *binding affinity* dan situs interaksi residu asam amino antara ligan dengan protein target. Skor *binding affinity* yang didapatkan dari senyawa herbal akan dibandingkan dengan ligan kontrol. Setelah itu, dilakukan visualisasi dari interaksi antara ligan dan protein menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* untuk mengetahui lokasi *binding* dan jenis interaksi molekuler yang terjadi.

Prediksi Profil Farmakokinetik Senyawa

Prediksi profil farmakokinetik dari senyawa herbal dianalisis menggunakan *webserver* SWISSADME (<http://www.swissadme.ch/>). Data *canonical SMILES* dari basis data *PubChem* kemudian dianalisis pada *webserver* dan didapatkan data berupa prediksi profil farmakokinetik yang meliputi berat molekul, hidrogen donor, hidrogen acceptor, dan LogP. Dari data tersebut, dapat diukur kriteria Lipinski senyawa tersebut untuk menilai *druglikeliness* dan bioavailabilitas senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Virtual Screening Database Senyawa Fitokonstituen

Analisis *virtual screening* berdasarkan *database* didapatkan total 5 senyawa teratas yang berpotensi dalam menghambat glcB *M.leprae* beserta dengan sumber tanaman herbalnya (Tabel 1). Kami juga menyertakan nilai Pa sebagai antibakterial dan antimikobakterial pada penelitian ini dengan kriteria $>0,3$. Nilai Pa 0,3-0,7 menunjukkan bahwa senyawa tersebut secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji tetapi belum terbukti secara laboratoris. Rentang nilai ini berperan untuk menentukan prediksi sifat senyawa dan potensi uji laboratoris lebih lanjut (Filiminov *et al.*, 2014).

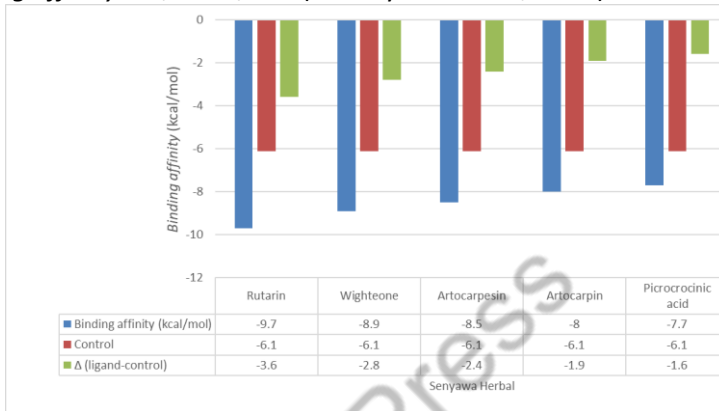
Tabel 1. Profil Fitokonstituen Terpilih Berdasarkan *Screening*

Senyawa	PubChem ID	Sumber Herbal	Pa Antibiotik	Pa Antimikobakterial
Rutarin	442149	<i>Ruta angustifolia</i>	0,60	0,34
Wighteone	5281814	<i>Erythrina suberosa</i>	0,50	0,49
Artocarpesin	399491	<i>Artocarpus altilis</i>	0,50	0,48
Artocarpin	5458461	<i>Artocarpus altilis</i>	0,48	0,44
Picrocrocinic Acid	5320582	<i>Gardenia jasminoides</i>	0,61	0,46

Simulasi Molecular Docking

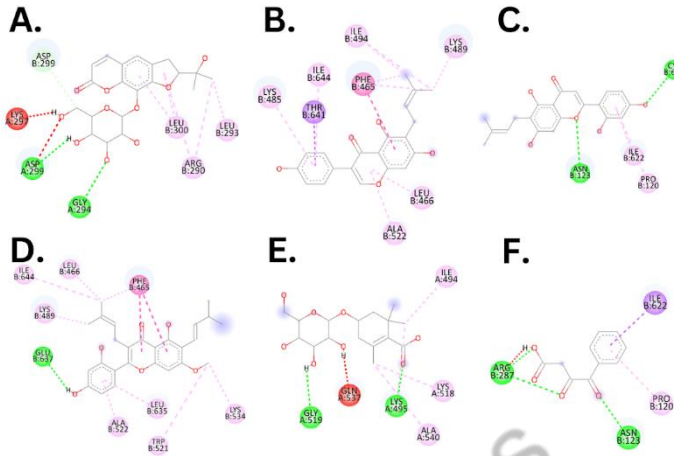
Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa 5 teratas yang memiliki binding affinity kuat meliputi Rutarin (-9,7), Wighteone (-8,9),

Artocarpesin (-8,5), Artocarpin (-8,0), dan Picrocrocicnic Acid (-7,7) (Gambar 2). Semakin negatif nilai energinya, menunjukkan kompleks yang stabil dan probabilitas tinggi untuk membentuk interaksi yang mengikat. Suatu senyawa dikatakan memiliki potensi ikatan kuat dengan *binding affinity* < 5,0 kcal/mol (Rizki Syaban *et al.*, 2022).



Gambar 2. *Binding affinity* ligan dengan protein Malate Synthase.

Selain *binding affinity*, kami juga menganalisis interaksi antara ligan dengan residu asam amino dari protein target (Gambar 3). Hasil temuan kami menunjukkan bahwa senyawa artocarpesin memiliki *binding site* yang sama dengan kontrol yaitu pada Asn123, Pro120, dan Ile622. Temuan ini bermakna bahwa senyawa artocarpesin berpotensi memiliki mekanisme yang sama dengan ligan kontrol yang merupakan penghambat poten malat sintase.



Gambar 2. Interaksi Ligan dengan Residu Asam Amino Malat Sintase/GlcB. (A)Rutarin-glcB, (B)Wighteone-glcB, (C)Artocarpesin-glcB, (D)Artocarpin-glcB, (E)Picrocrocinic Acid-glcB, (F)Kontrol-glcB.

Prediksi Profil Farmakokinetik

Menurut kriteria Lipinski, senyawa dengan profil farmakokinetik yang baik, terutama untuk pemberian oral, memiliki berat molekul <500 g/mol, nilai akseptor hidrogen <10, nilai donor hidrogen <5, dan koefisien partisi air (logP) < 5. Senyawa yang memenuhi aturan Lipinski dianggap memiliki profil farmakokinetik dan bioavailabilitas yang baik dan dapat dijadikan kandidat obat dengan rute per oral (Lipinski *et al.*, 1997).

Tabel 2. Profil Farmakokinetik Fitokonstituen Terpilih & Kriteria Lipinski

Senyawa	Berat molekul (g/mol)	Donor Hidrogen	Acceptor Hidrogen	LogP	Kriteria Lipinski
Rutarin	424.40	5	10	0.04	Terpenuhi
Wighteone	338.35	3	5	3.51	Terpenuhi
Artocarpesin	354.35	4	6	3,22	Terpenuhi
Artocarpin	436.50	3	6	4.78	Terpenuhi
Picrocrocinic Acid	346.37	5	8	0.11	Terpenuhi

KESIMPULAN

Hasil *virtual screening* menunjukkan 5 senyawa yang berpotensi sebagai kandidat anti-lepra dengan penghambatan enzim malat sintase, yaitu rutarin, wigtheone, artocarpesin, artocarpin, dan picrocrocinic acid. Senyawa artocarpesin memiliki kemungkinan penghambatan paling besar karena memiliki *binding site* yang sama jika dibandingkan dengan ligan kontrol. Kelima senyawa juga memiliki profil farmakokinetik yang baik. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait senyawa ini baik melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Mokhammad Fahmi dari Universitas Miyazaki, Jepang atas dukungan dan diskusinya terkait penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Acebrón-García-de-Eulate, M., Blundell, T. L., & Vedithi, S. C. (2021). Strategies for drug target identification in *Mycobacterium leprae*. *Drug Discovery Today*, 26(7), 1569–1573. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.026>.
- Bhandari, J., Awais, M., Robbins, B. A., & Gupta, V. (2022). Leprosy. NCBI Bookshelf. Bookshelf ID: NBK559307; PMID: 32644733.
- Cambau, E., Saunderson, P., Matsuoka, M., Cole, S. T., Kai, M., Suffys, P., Rosa, P. S., Williams, D., Gupta, U. D., Lavania, M., Cardona-Castro, N., Miyamoto, Y., Hagge, D., Srikantam, A., Hongseng, W., Indropo, A., Vissa, V., Johnson, R. C., Cauchoix, B., et al. (2018). Antimicrobial resistance in leprosy: Results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(12). doi:10.1016/j.cmi.2018.02.022
- Chen, K.-H., Lin, C.-Y., Su, S.-B., & Chen, K.-T. (2022). Leprosy: A review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *Journal of Tropical Medicine*, 2022. doi:10.1155/2022/8652062

- Elamin AA, Stehr M, Singh M. Lipid Droplets and Mycobacterium leprae Infection. *J Pathog.* 2012;2012:361374. doi: 10.1155/2012/361374. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23209912; PMCID: PMC3503283.
- Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444-457.
- Hodos, R. A., Kidd, B. A., Shameer, K., Readhead, B. P., & Dudley, J. T. (2016). In silico methods for drug repurposing and pharmacology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(3), 186–210. doi:10.1002/wsbm.1337
- Krieger, I. V., Freundlich, J. S., Gawandi, V. B., Roberts, J. P., Gawandi, V. B., Sun, Q., Sacchettini, J. C. (2012). Structure-Guided Discovery of Phenyl-diketo Acids as Potent Inhibitors of M. tuberculosis Malate Synthase. *Chemistry & Biology*, 19(12), 1556–1567. doi:10.1016/j.chembiol.2012.09.018
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
- Rizki Syaban, M. F., Muhammad, R. F., Adnani, B., Ami Putra, G. F., Erina Erwan, N., Dita Arviana, S., Krisnayana, A. D., & Kurniawan, D. B. (2022). Molecular Docking Studies of Interaction Curcumin against Beta-secretase 1, Amyloid A4 Protein, Gamma-secretase and Glycogen Synthase Kinase-3 β as Target Therapy for Alzheimer Disease. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 3069–3074. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00513>

Penilaian Efektivitas dan Keamanan Cysteamine sebagai Terapi Alternatif Melasma: Tinjauan Sistematis dan Meta Analisis Uji Acak Terkontrol

Monica Trifitriana^{1*}, Yuli Kurniawati², Fatima Aulia Khairani³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

²Departemen Dermatologi, Venereologi, dan Estetik, Rumah Sakit Moh. Hoesin, Palembang

³Departemen Dermatologi, Venereologi, dan Estetik, RSUD Prabumulih, Prabumulih

*Email: mtrifitriana18@gmail.com

Abstrak

Melasma adalah gangguan pigmentasi yang sulit diobati dan cenderung berulang. Gangguan ini memberikan dampak negatif pada kualitas hidup individu dan sulit diobati dengan pendekatan pengobatan yang tersedia saat ini. Cysteamine telah menunjukkan potensi sebagai agen depigmentasi untuk pengobatan melasma terutama tipe epidermal, dan penggunaannya telah dilaporkan setelah dilakukan peningkatan formulasi. Tinjauan ini bertujuan untuk menilai efektivitas formulasi depigmentasi yang mengandung 5% cysteamine dalam pengobatan kasus melasma. Pencarian sistematis yang komprehensif dilakukan di database google scholar, pubmed, web of science, scopus, dan mendeley hingga 14 Juli 2023, dengan menggunakan kriteria yang didasarkan pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Review Manager 5.4, dan risiko bias dievaluasi menggunakan Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials. Meta-analisis melibatkan enam studi dengan 154 pasien melasma yang menjalani pengobatan dengan krim 5% cysteamine. Temuan dari meta-analisis menunjukkan bahwa 5% cysteamine efektif dalam pengobatan pasien melasma (MD 5,44 [95% CI 3,09-7,80], $p < 0,0001$, $I^2 = 90\%$). Berdasarkan hasil meta-analisis ini, tinjauan ini mendukung kesimpulan bahwa 5% cysteamine efektif untuk pengobatan

melasma terutama melasma tipe epidermal dan memiliki kemungkinan rendah terjadinya efek samping atau reaksi yang tidak diinginkan.

Kata Kunci: Cysteamine, melasma, tinjauan sistematis, meta analisis

Assessment of the Effectiveness and Safety of Cysteamine as An Alternative Therapy for Melasma: A Systematic Review and Meta Analysis of Controlled Randomized Trials

Abstract

Melasma is a pigmentation disorder that is difficult to treat and tends to relapse. This disorder negatively impacts an individual's quality of life and is difficult to treat with current available treatment. Cysteamine has shown potential as a depigmenting agent for the treatment of melasma, especially the epidermal type, and its use has been reported following formulation improvements. This review aims to assess the effectiveness of depigmentation formulations containing 5% cysteamine in the treatment of melasma. A comprehensive systematic search was conducted in the Google Scholar, PubMed, Web of Science, Scopus, and Mendeley databases until July 14 2023, using criteria based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Statistical analysis was performed using Review Manager 5.4 software, and risk of bias was evaluated using the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials. The meta-analysis included six studies with 154 melasma patients undergoing treatment with 5% cysteamine cream. Findings from the meta-analysis showed that 5% cysteamine was effective in the treatment of melasma patients (MD 5.44 [95% CI 3.09–7.80], $p < 0.0001$, $I^2 = 90\%$). Based on the results of this meta-analysis, this review supports the conclusion that 5% cysteamine is effective for the treatment of melasma especially epidermal type melasma and has a low probability of side effects or undesirable reactions.

Keywords: *Cysteamine, melasma, systematic reviews, meta-analyses*

PENDAHULUAN

Melasma merupakan gangguan hiperpigmentasi yang umum terjadi, secara khusus mempengaruhi wanita usia subur dan secara signifikan memengaruhi kualitas hidup penderitanya, terutama didaerah yang terlihat seperti wajah, yang menyebabkan ketidaknyamanan emosional maupun sosial (Hexscler et al., 2014). Gangguan ini ditandai dengan munculnya bercak-bercak coklat dengan batas yang jelas pada wajah, termasuk di area pipi, dahi, dan leher (Handel et al., 2014). Meskipun berbagai perawatan telah diperkenalkan dalam praktek klinis, penanganan melasma tetap masih menjadi hal yang kompleks, dengan adanya resistensi terhadap pengobatan dan seringnya kambuh setelah penghentian pengobatan maupun akibat paparan sinar matahari yang berulang (Sarkar et al., 2018).

Dalam pencarian terapi yang efektif untuk kondisi melasma, beberapa ilmiah yang telah dibuat difokuskan pada agen topikal seperti inhibitor tirosinase (misalnya, hidrokuinon, asam azaleat, dan asam kojic), tabir surya spektrum luas, *chemical peel*, asam traneksamat, dan laser, dengan hidrokuinon yang masih menjadi terapi utama pada kondisi melasma (Berardesca et al., 2020). Namun, terdapat kekhawatiran mengenai efek samping dari penggunaan hidrokuinon seperti melanositotoksisitas, mutagenisitas, dermatitis kontak, hiperpigmentasi pascainflamasi (PIH), dan okronosis eksogen (Sehgal et al., 2011). Senyawa antioksidan, khususnya cysteamine adalah *aminothiols* intraseluler yang berasal dari pemecahan koenzim A di sel-sel mamalia, telah menunjukkan potensi dalam menghambat produksi melanin melalui oksireduksi tirosin dan menunjukkan efek depigmentasi yang kuat bahkan melebihi hidrokrokuinon dalam penelitian secara *in vivo* (Hsu et al., 2013).

Meskipun potensi cysteamine sebagai agen depigmentasi kulit memiliki efektivitas yang baik di beberapa kepustakaan, eksperimen pada manusia masih sangat terbatas dikarenakan baunya yang tidak

enak dan ketidakstabilan ketika terkena udara (Bleehen et al., 1968). Namun, pada tahun 2010, diperkenalkan formulasi cysteamine hidroklorida topikal 5% yang lebih stabil, untuk mengatasi masalah bau yang tidak enak (Karrabi et al., 2020). Sejak saat itu, beberapa laporan kasus, serial kasus, dan uji klinis acak melakukan pengujian efektivitas cysteamine hidroklorida, terutama dalam pengobatan melasma tipe epidermal dengan hasil pengurangan skor indeks melanin yang signifikan (Farshi et al., 2018). Meskipun produk yang mengandung cysteamine telah banyak diperjualbelikan, namun belum ada literatur yang membahas mengenai efektivitas dan keamanan penggunaannya dalam mengatasi gangguan melasma (Karrabi et al., 2020). Untuk itu, tinjauan ini bertujuan untuk menilai efektivitas dan keamanan cysteamine sebagai agen depigmentasi dalam pengobatan melasma. Diharapkan dapat menjadi sumber literatur yang valid mengenai penggunaan cysteamine terhadap pengobatan gangguan melasma.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan metaanalisis dari berbagai literatur yang disesuaikan berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Penelitian ini juga melalui beberapa tahapan (gambar 1).

Strategi Pencarian Data

Dilakukan pencarian data secara komprehensif pada topik yang membahas penggunaan agen depigmentasi berupa cysteamine pada kasus melasma dari awal penggunaan hingga Juli 2023 dari berbagai *database* elektronik termasuk *google scholar*, *pubmed*, *web of science*, *scopus*, dan *mendeley* menggunakan kata kunci ("Chloasma" atau "Melasma" atau "Hyperpigmentation Skin") dan ("Cysteamine" atau "Cysteamine hydrochloride" atau "Cysteamine 5%"). Data tersebut kemudian dievaluasi secara sistematis menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sebelumnya. Dua penulis secara independen melakukan pencarian awal dengan memindai semua abstrak untuk menemukan studi yang relevan. Ketika terdapat perbedaan antara data yang ada, satu penulis melakukan penilaian akhir dan menilai kelayakan dari artikel

dengan proses yang sama. Alur bagan terstruktur yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar

Kriteria Pemilihan Data

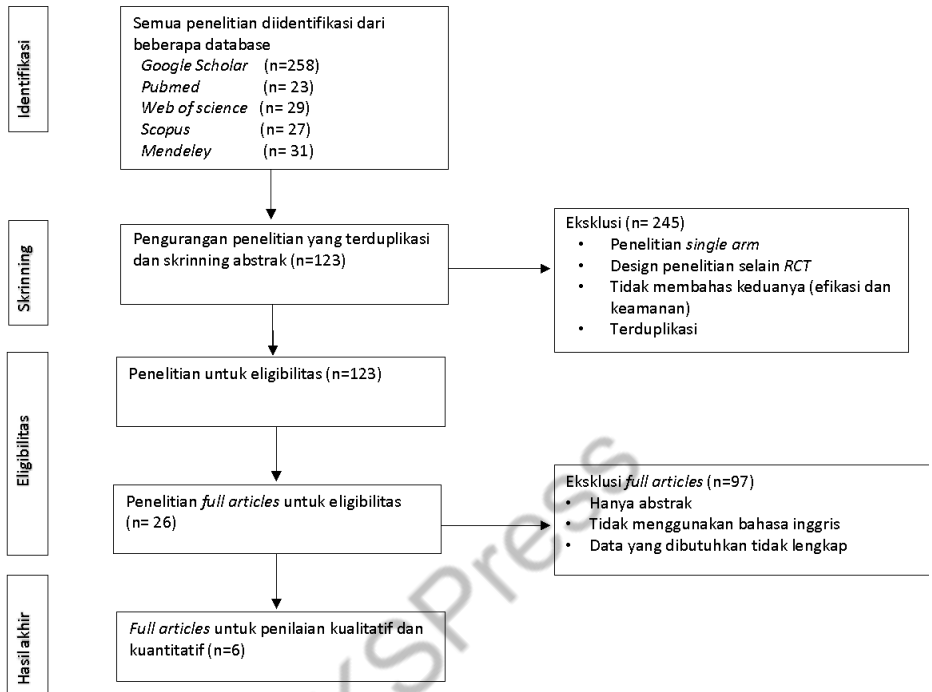
Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua studi yang melaporkan penggunaan cysteamine pada kasus melasma, terutama meliputi efektivitas dan keamanan. Desain penelitian dari publikasi yang disertakan merupakan *randomized controlled trial (RCT)*, subjek penelitian dengan pasien yang mengalami kondisi melasma. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tidak membahas mengenai efektivitas dan keamanan cysteamine pada kasus melasma, menggunakan desain penelitian selain *RCT*, hanya abstrak, penelitian dengan *single arm study*/tanpa adanya kelompok kontrol atau pembanding.

Ekstraksi Data dan Analisis Statistik

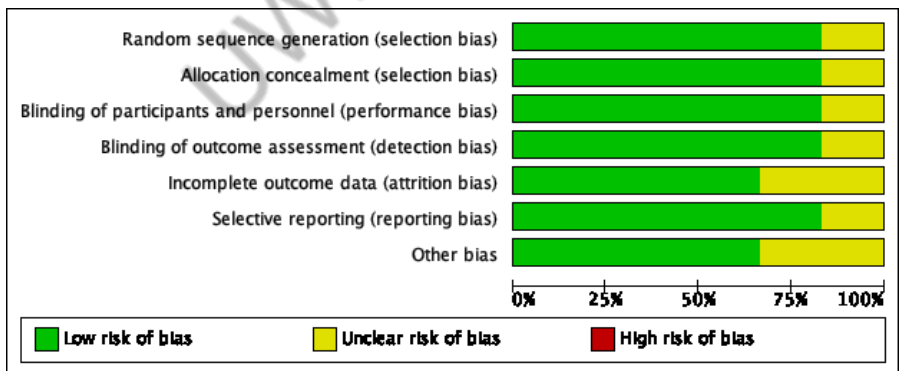
Ekstraksi data dan analisis statistik dilakukan oleh ketiga penulis independen dengan menggunakan ekstraksi standar, untuk menilai dua outcome utama yaitu efektivitas (perbandingan penggunaan cysteamine dari awal, 2 bulan, dan 4 bulan yang dibandingkan dengan kelompok kontrol dari pengukuran skor *Modified Melasma Area Severity Index (mMASI)*, kolorimetri (M)/*narrowband light spectrum*, dan kolorimetri (D)/*visible light spectrum*) dan keamanan dengan menilai dari 5 efek samping utama (kulit kering, rasa terbakar, iritasi, gatal, dan kemerahan) dari penggunaan cysteamine selama rentang waktu 4 bulan. Hasil efektivitas nantinya akan dinilai menggunakan aplikasi Revman 5.4 dalam bentuk *Mean (Standar Deviation)* untuk mengetahui keberhasilan penggunaan cysteamine dalam mengurangi kasus melasma.

Penilaian Risiko Bias

Metode dari penilaian kualitas/*bias* menggunakan analisis *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials* untuk menilai risiko bias pada studi yang diikutsertakan, dengan skala penilaian yang terlihat pada gambar 2. Enam penelitian memiliki kualitas yang baik dengan minimal adanya bias.



Gambar 1. Alur bagan prisma



Gambar 2. Penilaian keseluruhan bias

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pemilihan Studi

Alur bagan pemilihan studi digambarkan pada Gambar 1. Pencarian dari beberapa database dengan proses eksklusi dan duplikat memberikan hasil 123 studi, yang mana 245 studi dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria kelayakan setelah meninjau judul dan abstrak, meninggalkan 26 studi dengan potensi relevansi. Dilakukan pembacaan manuskrip lengkap dan didapatkan 6 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Tidak ada perbedaan pendapat yang terjadi selama pemilihan studi.

Karakteristik dari Studi yang disertakan

Dari tabel 2, terdapat 6 studi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu melaporkan keberhasilan dan keamanan penggunaan cysteamine pada kasus melasma. Studi yang disertakan terdiri dari 6 studi uji acak terkontrol (*RCT*). Mayoritas studi berasal dari Iran, hanya satu studi berasal dari Australia. Karakteristik dari 310 pasien yang terdiri atas 292 wanita dan 18 pria dengan rentang usia rata-rata 38 tahun serta didominasi jenis melasma tipe epidermal dan jenis kulit Fitzpatrick III-IV. Durasi terkena kasus melasma selama rata-rata 5 tahun. Terapi yang digunakan dibagi menjadi dua kelompok dengan kelompok intervensi diberikan topikal cysteamine 5% dan kelompok kontrol diberikan berbagai krim tergantung studi, 2 studi dengan krim plasebo, 1 studi dengan asam traneksamat, 1 studi dengan kingman formula, dan 2 studi dengan hidrokuinon. Kedua kelompok memiliki durasi pengobatan yang dilakukan selama 4 bulan dengan digunakan setiap malam hari yang akan dinilai menggunakan 3 alat pengukuran yaitu: skor *Modified Melasma Area Severity Index* (mMASI), kolorimetri (M)/*narrowband light spectrum*, dan kolorimetri (D)/*visible light spectrum*. Hasil akhir dari setiap studi menunjukkan bahwa penggunaan cysteamine lebih superior dibandingkan kelompok control, akan tetapi khusus dengan kelompok kontrol hidrokuinon perbandingan hasil akhirnya tidak jauh berbeda dengan kelompok cysteamine.

Tabel 1. Karakteristik Studi

No.	Penelitian	Negara	Jenis Kelamin W/P	Usa (tahun)	Jenis kulit	Jenis melasma	Durasi melasma (tahun)	Perencanaan Terapi	Plasebo	Durasi pengobatan	Hasil Akhir	Akt Penilaian
1	Mansouri et al. 2015	Iran	46/4	39.9 ± 6.6	Fitzpatrick III-IV	Epidemial melasma	5.9 ± 3.4	cysteamine (1-5%) digunakan setiap malam hari	krim plasebo digunakan setiap malam hari	4 bulan	Terjadi penurunan kondisi melasma di kelompok cysteine yang lebih superior signifikan dibandingkan kelompok kontrol	mMASI dan kolorimetri (M)
2	Farshi et al. 2017	Iran	34/6	39.9 ± 6.9	Fitzpatrick III-IV	Epidemial melasma	5.97 ± 4.4	krim 5% cysteine digunakan setiap malam hari	krim plasebo digunakan setiap malam hari	4 bulan	Terjadi penurunan kondisi melasma di kelompok cysteine yang lebih superior signifikan dibandingkan kelompok kontrol	mMASI dan kolorimetri (D)
3	Karabali et al. 2020	Iran	49/5	35.22 ± 6.02	Fitzpatrick III-IV	Epidemial melasma	3.61 ± 1.92	krim 5% cysteine digunakan setiap malam hari	asam traneksamat 4mg/ml mesotherapy setiap 4 minggu sekali	4 bulan	Terjadi penurunan kondisi melasma lebih besar di kelompok cysteine dengan efek samping lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol	mMASI dan kolorimetri (D dan M)
4	Karabali et al. 2020	Iran	48/2	34.96 ± 6.17	Fitzpatrick III-IV	Epidemial melasma	3.41 ± 2.25	krim 5% cysteine digunakan setiap malam hari	Kingman formula (4% hidrokuronon, 0.05% asam retinoat, dan 0.1% betanetasol) setiap malam hari	4 bulan	Terjadi penurunan kondisi melasma lebih besar di kelompok cysteine dengan efek samping lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol	mMASI
5	Nguyen et al. 2020	Australia	40/0	43.1 ± 9.2	Fitzpatrick III-V	Epidemial dan dermal melasma	5.5 ± 3.46	krim 5% cysteine digunakan setiap malam hari	krim 4% hidrokuronon digunakan setiap malam hari	4 bulan	Cysteine memiliki peran penting sebagai agen topikal nonhidrokinon untuk menghambat ringan melasma sedang	mMASI
6	Sepakhtah et al. 2022	Iran	75/1	39.56 ± 5.98	Fitzpatrick III-IV	Epidemial melasma	6.94 ± 5.12	krim 5% cysteine digunakan setiap malam hari	krim 4% hidrokuronon/3% asam askorbat digunakan setiap malam hari	4 bulan	Terjadi penurunan nilai mMASI lebih besar sedikit dibandingkan kelompok kontrol	mMASI dan kolorimetri (D)

Efektivitas Cysteamine dibandingkan Kelompok Kontrol

Pada tabel 2, dilakukan penilaian untuk menilai efektivitas cysteamine maupun kelompok kontrol dengan menggunakan nilai *Mean (Standar Deviation)* mulai dari awal (hari ke-0) hingga bulan ke-2 dan bulan ke-4. Pengukuran dibagi menjadi 3, menggunakan skor mMASI terdiri dari studi, kolorimetri (M)/*narrowband light spectrum*, terdiri dari 2 studi, dan kolorimetri (D)/*visible light spectrum* terdiri dari 3 studi.

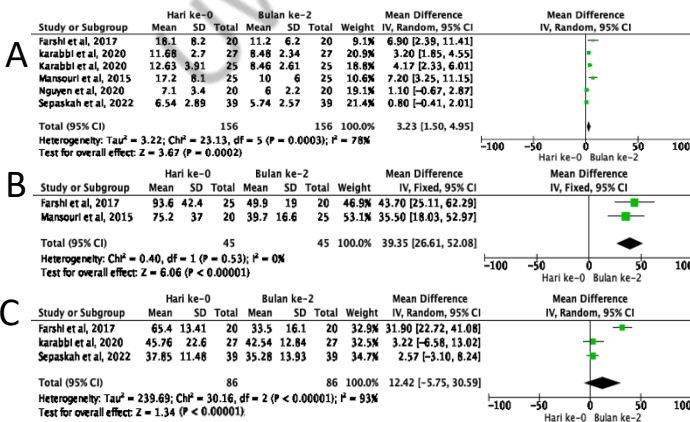
UWKSpress

Tabel 2. Efektivitas Cysteamine dan Kelompok Kontrol

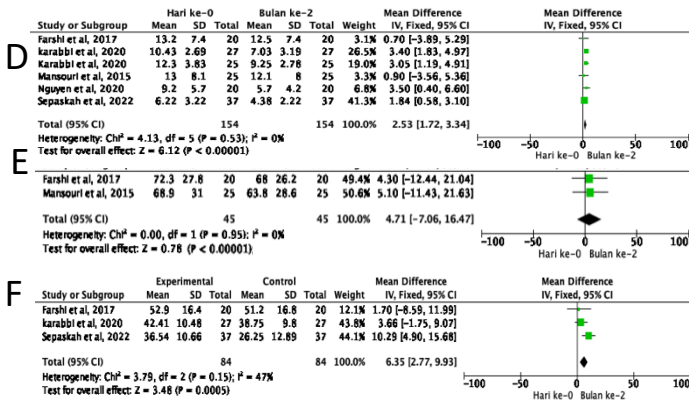
No.	Penelitian	Perbandingan				Jenis Kelompok Kontrol	Jumlah Sampel
		Cysteamine Bulan ke-2	Bulan ke-4	Harik-e-0	Bulan ke-2		
mMASI							
1	Mansouri et al, 2015	17,2±8,1	10±6	7,2±5,5	13±8,1	12,1±8	11,6±7,9
2	Farshi et al, 2017	18,1±8,2	11,2±6,2	8,03±5,2	13,2±7,4	12,5±7,4	12,2±7,4
3	Karrakhi et al, 2020	11,68±2,7	8,48±2,34	6,32±2,11	10,43±2,69	7,03±3,19	5,52±2,55
4	Karrakhi et al, 2020	12,63±3,91	8,46±2,61	6,09±2,01	12,3±3,83	9,25±2,78	7,04±2,23
5	Nguyen et al, 2020	7,1±3,4	6±2,2	5,6±2,73	9,2±5,7	5,7±4,2	6,29±4,8
6	Sepaskhah et al, 2022	6,54±2,89	5,74±2,57	4,47±2,16	6,22±3,22	4,38±2,22	3,87±2,00
Kolorimetri (M)							
1	Mansouri et al, 2015	75,2±3,7	39,7±1,66	26,2±1,6	68,9±3,1	63,8±2,86	60,7±2,7,3
2	Farshi et al, 2017	93,6±4,24	49,9±1,19	38,1±1,5,3	72,3±2,7,8	68±2,6,2	64,9±2,5,3
Kolorimetri (D)							
1	Karrakhi et al, 2020	45,76±13,41	42,54±12,84	40,74±12,61	42,41±10,48	38,75±9,80	36,17±10,30
2	Farshi et al, 2017	65,4±22,6	33,5±1,6,1	23,8±12,9	52,9±1,64	51,2±1,68	50±1,18
3	Sepaskhah et al, 2022	37,85±11,48	35,28±13,93	31,47±11,90	36,54±10,66	26,25±12,89	23,16±8,83

Penggunaan Cysteamine dan Kelompok Kontrol Setelah 2 Bulan

Pada gambar 3, terdiri dari enam studi menggunakan skor mMASI, 2 studi menggunakan kolorimetri (M)/*narrowband light spectrum*, dan 3 studi menggunakan kolorimetri (D)/*visible light spectrum* untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan cysteamine dan kelompok kontrol yang dinilai pada bulan ke-2 pada kasus melasma dengan hasil yang signifikan. Pada gambar 3(A) menunjukkan dengan pengukuran mMASI penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 3.23, 95% CI [1.50, 4.95]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 2.53, 95% CI [1.72, 3.34]) yang ditunjukkan pada gambar 3(D). Pada gambar 3(B) dengan penilaian menggunakan kolorimetri M melaporkan bahwa penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 39.35, 95% CI [26.61, 52.08]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 4.71, 95% CI [-7.06, 16.47]) yang ditunjukkan pada gambar 3(E). Pada gambar 3(C) dengan penilaian menggunakan kolorimetri D menunjukkan bahwa penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 12.42, 95% CI [-5.75, 30.59]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 6.35, 95% CI [2.27, 9.93]) yang ditunjukkan pada gambar 3(F). Secara keseluruhan dibulan ke-2, hasil efektivitas kelompok cysteamine lebih baik daripada kelompok kontrol.



UWKSPress

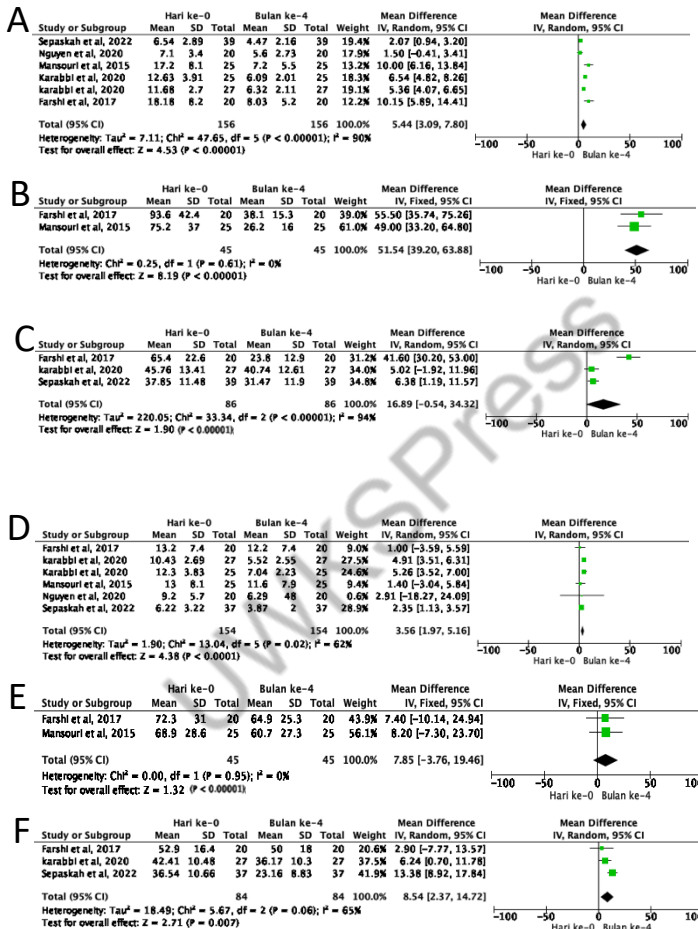


Gambar 3. Penggunaan Cysteamine dengan penilaian (A) mMASI (B) kolorimetri M (C) kolorimetri D dan kelompok kontrol dengan penilaian (D) mMASI (E) kolorimetri M (F) kolorimetri D setelah 2 bulan.

Penggunaan Cysteamine dan Kelompok Kontrol Setelah 4 Bulan

Pada gambar 4, terdiri dari enam studi menggunakan skor mMASI, 2 studi menggunakan kolorimetri (M)/*narrowband light spectrum*, dan 3 studi menggunakan kolorimetri (D)/*visible light spectrum* untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan cysteamine dan kelompok kontrol yang dinilai pada bulan ke-4 pada kasus melasma dengan hasil yang signifikan. Pada gambar 4(A) menunjukkan dengan pengukuran mMASI penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 5.44, 95% CI [3.09, 7.80]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 3.56, 95% CI [1.97, 5.16]) yang ditunjukkan pada gambar 4(D). Pada gambar 4(B) dengan penilaian menggunakan kolorimetri M melaporkan bahwa penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 51.54, 95% CI [39.20, 63.88]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 7.85, 95% CI [-3.76, 19.46]) yang ditunjukkan pada gambar 4(E). Pada gambar 4(C) dengan penilaian menggunakan kolorimetri D menunjukkan bahwa penggunaan cysteamine memiliki efektivitas lebih tinggi (MD = 16.89, 95% CI [-0.54, 34.32]) dibandingkan dengan kelompok kontrol (MD = 8.54, 95% CI [2.37, 14.72]) yang ditunjukkan pada gambar 4(F). Secara keseluruhan dibulan ke-4, hasil efektivitas

kelompok cysteamine lebih baik daripada kelompok kontrol dan bulan ke-4 menunjukkan perubahan nilai yang lebih baik dibandingkan bulan ke-2 pada kedua kelompok.



Gambar 4. Penggunaan Cysteamine dengan penilaian (A) mMASI (B) kolorimetri M (C) kolorimetri D dan kelompok kontrol dengan penilaian (D) mMASI (E) kolorimetri M (F) kolorimetri D setelah 4 bulan

Keamanan Cysteamine dibandingkan Kelompok Kontrol

Efek samping yang paling sering dilaporkan setelah pemberian cysteamine adalah kulit kering, rasa terbakar, iritasi, gatal, dan kemerahan (Tabel 3). Efek samping paling banyak terjadi dari kelompok kontrol yaitu asam traneksamat (115), diikuti dengan kingman formula (96), hidrokuinon (18), dan plasebo (2). Pada kelompok cysteamine efek samping selalu lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol, kecuali pada pemberian krim plasebo dengan efek samping lebih rendah dari kelompok cysteamine. Efek samping yang diberikan akibat penggunaan cysteamine tergolong ringan dan bisa dihindari dengan pemakaian yang benar dan tepat. Belum ada laporan yang menyatakan bahwa pemberian cysteamine menimbulkan efek samping berat dan irreversible.

Tabel 3. Keamanan Cysteamine dan Kelompok Kontrol

No.	Penelitian	Efek samping										Jumlah Sampel	Kelompok Kontrol
		Kulit kering		Rasa terbakar		Iritasi		Gatal		Kemerahan			
		C	K	C	K	C	K	C	K	C	K		
1	Mansouri et al, 2015	5	0	9	1	6	0	9	1	1	0	50	Plasebo
2	Farshi et al, 2017	4	0	5	0	4	0	5	0	7	0	40	Plasebo
3	Karrabi et al, 2020	9	10	6	24	9	2	7	2	7	27	54	Asam traneksamat
4	Karrabi et al, 2020	7	19	2	21	8	2	2	2	4	15	50	Kingman formula
5	Nguyen et al, 2020	0	1	2	3	1	1	1	1	0	1	40	Hidrokuinon
6	Sepaskhah et al, 2022	0	4	3	0	0	0	3	4	3	4	76	Hidrokuinon/Asamaskorbat

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengevaluasi penggunaan cysteamine dalam pengobatan melasma. Pada penelitian ini didapatkan individu yang mengalami kondisi melasma terjadi penurunan hiperpigmentasi kulit yang terlihat signifikan setelah penggunaan krim 5% cysteamine secara topikal dengan durasi 4 bulan. Melasma adalah gangguan hiperpigmentasi yang ditandai oleh bercak berwarna coklat terang hingga gelap di wajah dan leher (Werlinger et al., 2007). Melasma

juga lebih sering terjadi pada wanita dan hal ini sesuai dengan tingginya jumlah pasien wanita dalam penelitian ini (Handel et al., 2014). Secara keseluruhan, penggunaan cysteamine 5% memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok plasebo, asam traneksamat, dan hidrokuinon. Hasil ini menunjukkan bahwa cysteamine dapat digunakan sebagai terapi alternatif bagi pengobatan melasma, karena penggunaan zat bioaktif lain (terutama hidrokuinon) dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan seperti melanositotoksisitas dan mutagenisitas (McGregor et al., 2007).

Dalam proses melanogenesis, produksi pigmen melanin oleh melanosit terjadi di dalam melanosom melalui serangkaian reaksi yang dikatalisis oleh enzim-enzim melanogenik khusus seperti *tyrosinase-related protein-1* (TRP-1), *tyrosinase-related protein-2* (TRP-2), dan *fenilalanin hidroksilase* (Videria et al., 2013). Peran tirosinase dalam membran melanosom adalah untuk mengkatalisis hidroksilasi L-tirosin menjadi L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) dan mengoksidasi L-DOPA menjadi L-dopaquinone. Selanjutnya, L-dopaquinone secara spontan diubah menjadi leucodopakrom dan kemudian menjadi dopakrom. Dopakrom dapat diubah menjadi 5,6-dihidroksyindol dan asam 5,6-dihidroksyindol-2 karboksilat. Polimerisasi dari produk-produk ini membentuk melanin. Melanin yang dihasilkan ditransfer ke keratinosit dalam epidermis untuk melindungi kulit dari radiasi ultraviolet (D'mello et al., 2016). TRP-1 dan TRP-2 memiliki peran penting dalam mengatur reaksi pembentukan eumelanin dan feomelanin (Videria et al., 2013). Dalam konteks ini, penurunan hiperpigmentasi kulit dengan penggunaan cysteamine yang terbukti dalam studi klinis yang ditinjau dapat dijelaskan oleh kemampuan cysteamine untuk menghambat aktivitas enzim tirosinase dan akibatnya mengurangi sintesis melanin yang terutama terjadi di area epidermal (Desai et al, 2021). Hal ini sesuai dengan penelitian ini bahwa hampir seluruh studi untuk mengobati epidermal melasma dengan penggunaan cysteamine 5% dan memberikan hasil yang baik. Meskipun banyak agen depigmentasi yang kuat seperti hidrokuinon dan asam kojik yang telah rutin digunakan dalam praktik klinis, agen-agen tersebut memiliki efek samping lokal dan potensial efek mutagenik dan

karsinogenik (McGregor et al., 2007). Cysteamine terbukti sebagai senyawa yang dapat ditoleransi dengan baik, selain tidak menimbulkan efek toksik, juga memiliki aksi antioksidan dan antimutagenic (Desai et al, 2021).

Efek samping yang paling sering terkait dengan penggunaan krim yang mengandung 5% cysteamine adalah kulit kering, gatal, kemerahan, rasa terbakar, dan iritasi. Cysteamine adalah molekul yang tidak stabil dalam lingkungan air dan terpapar oksigen. Kondisi ini menyebabkan reaksi oksidasi dan pembentukan radikal bebas, yang menyebabkan stres oksidatif pada kulit. Ketidakstabilan kimia dan waktu paparan molekul ini dapat menjelaskan efek samping yang terjadi selama penggunaan produk secara terus-menerus (Karrabi et al., 2020). Meskipun begitu, cysteamine telah menjadi senyawa yang dikenal selama beberapa dekade dan penggunaannya belum diimplementasikan karena ketidakstabilan molekulnya dan bau yang sangat kuat saat digunakan. Dalam beberapa tahun terakhir, molekul ini telah di stabilkan dalam bentuk hidroklorida cysteamine topikal 5% untuk memungkinkan pengembangan formulasi yang lebih sesuai dan efek samping minimal (Desai et al., 2021).

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan efektivitas dan keamanan cysteamine, masih ada beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dikarenakan sebagian besar studi yang dimasukkan dalam meta-analisis ini hanya melibatkan populasi dengan melasma epidermal, sehingga generalisasi temuan ini pada semua bentuk melasma perlu dilakukan dengan hati-hati dan masih sedikitnya literatur yang membahas temuan ini juga dapat mempengaruhi kualitas penelitian. Dengan mempertimbangkan keterbatasan-keterbatasan ini, penelitian ini memberikan landasan yang berharga untuk penelitian lanjutan dan memahami potensi cysteamine sebagai terapi alternatif melasma.

KESIMPULAN

Dari hasil tinjauan sistematis dan metaanalisis uji acak terkontrol ini menunjukkan bahwa penggunaan cysteamine 5% sebagai terapi alternatif untuk melasma terutama melasma tipe epidermal memiliki potensi yang menjanjikan. Cysteamine juga

menunjukkan potensi yang kuat sebagai agen depigmentasi kulit dengan efek samping yang minimal. Hasil penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam pemahaman tentang peran cysteamine sebagai alternatif terapi yang efektif dan aman untuk melasma.

UCAPAN TERIMAKASIH

Semua kontribusi dari berbagai pihak telah menjadi pendorong kesuksesan penelitian ini, dan kami merasa sangat bersyukur dan berterima kasih atas semua bantuan dan dukungan yang kami terima.

DAFTAR PUSTAKA

- Berardesca, E. *et al.* (2019) 'Effectiveness of a new cosmetic treatment for Melasma', *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(7), pp. 1684–1690. doi:10.1111/jocd.13203.
- Bleehen, S.S. *et al.* (1968) 'Depigmentation of skin with 4-isopropylcatechol, mercaptoamines, and other compounds*', *Journal of Investigative Dermatology*, 50(2), pp. 103–117. doi:10.1038/jid.1968.13.
- Desai, S. *et al.* (2021) 'Topical stabilized cysteamine as a new treatment for hyperpigmentation disorders: Melasma, post-inflammatory hyperpigmentation, and lentigines', *Journal of Drugs in Dermatology*, 20(12), pp. 1276–1279. doi:10.36849/jdd.6367.
- D'Mello, S. *et al.* (2016) 'Signaling pathways in melanogenesis', *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), p. 1144. doi:10.3390/ijms17071144.
- Farshi, S., Mansouri, P. and Kasraee, B. (2017) 'Efficacy of cysteamine cream in the treatment of Epidermal Melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: A randomized double blind placebo controlled study', *Journal of Dermatological Treatment*, 29(2), pp. 182–189. doi:10.1080/09546634.2017.1351608.
- Handel, A.C. *et al.* (2014) 'Risk factors for Facial Melasma in women: A case-control study', *British Journal of Dermatology*, 171(3), pp. 588–594. doi:10.1111/bjd.13059.

- Hexsel, D. *et al.* (2013) 'Epidemiology of melasma in Brazilian patients: A multicenter study', *International Journal of Dermatology*, 53(4), pp. 440–444. doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05748.x.
- Hsu, C. *et al.* (2013) 'Cysteamine cream as a new skin depigmenting product', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4). doi:10.1016/j.jaad.2012.12.781.
- Karrabi, M. *et al.* (2020) 'Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with Melasma: A single-blind, randomized clinical trial study', *Archives of Dermatological Research*, 313(7), pp. 539–547. doi:10.1007/s00403-020-02133-7.
- McGregor, D. (2007) 'Hydroquinone: An evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties', *Critical Reviews in Toxicology*, 37(10), pp. 887–914. doi:10.1080/10408440701638970.
- Sarkar, R *et al.* (2018) 'Melasma in men: a review of clinical, etiological, and management issues', *J Clin Aesthet Dermatol*. 11(2):53-59.
- Sehgal, V.N. *et al.* (2011) 'Melasma: Treatment strategy', *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 13(6), pp. 265–279. doi:10.3109/14764172.2011.630088.
- Videira, I.F., Moura, D.F. and Magina, S. (2013) 'Mechanisms regulating melanogenesis*', *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(1), pp. 76–83. doi:10.1590/s0365-05962013000100009.
- Werlinger, K.D. (2007) 'Prevalence of self-diagnosed Melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, tex', *Archives of Dermatology*, 143(3), p. 423. doi:10.1001/archderm.143.3.424.

Terapi Antibiotik pada *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*: Serial Kasus

Wuri Puspita Rani^{1*}, Fitriana Yusiyanti Dewi², Fauzan Adryan¹

¹RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal

²Staf Medis Fungsional Penyakit Kulit dan Kelamin, RSUD dr. Soeselo
Kabupaten Tegal

RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal, Jl. DR. Soetomo No.63, Slawi
Kulon, Slawi, Kabupaten Tegal, Jawa Tengah 52419

*Email: helloimdjo@gmail.com

Abstrak

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) merupakan suatu kegawatan infeksi kulit yang disebabkan oleh eksotoksin bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Bayi dan anak di bawah usia 5 tahun merupakan kelompok resiko tinggi. Pemberian antibiotik sedini mungkin dapat mencegah komplikasi dan mortalitas. Penisilin masih menjadi obat pilihan utama, namun sefalosporin dapat menjadi alternatif pengobatan. Menampilkan tiga kasus SSSS pada anak usia di bawah 1 tahun yang diberikan antibiotik intravena ampicilin-sulbactam dan sefotaksim. Ampicilin golongan penisilin spektrum luas, merupakan kelompok beta laktam semisintetik yang efektif melawan bakteri gram negatif dan gram positif. Sefotaksim merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga digunakan sebagai terapi empiris ketika ada kecurigaan resistensi ampicilin dan sepsis. Pemberian sefotaksim dapat mempercepat pemulihan kondisi pasien. Pemilihan antibiotik yang tepat dapat mempercepat penyembuhan dan menekan komplikasi serta mortalitas.

Kata Kunci: Ampisillin, Antibiotik, Sefotaksim, *Staphylococcal scalded skin syndrome*

Antibiotic Therapy in Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: Case Series

Abstract

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is an emergency skin infection caused by the exotoxin bacteria Staphylococcus aureus (S. aureus). Infants and children under 5 years old are a high-risk population. Early antibiotic use can reduce complications and mortality. Penicillin is still the drug of choice, but cephalosporins can be an alternative treatment. Presenting three cases of SSSS in children younger than a year old with an intravenous antibiotic regimen of ampicillin-sulbactam and cefotaxime. Ampicillin, a broad-spectrum penicillin, is a class of semi-synthetic beta-lactams that is effective against both gram-negative and gram-positive bacteria. Cefotaxime, a third-generation cephalosporin, is used as the initial treatment when ampicillin resistance and sepsis are suspected. Cefotaxime could accelerate the patient's recovery. The right antibiotic choice could accelerate recovery while reducing complications and mortality.

Keywords: Ampicillin, Antibiotic, Cefotaxime, Staphylococcal scalded skin syndrome

PENDAHULUAN

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) merupakan infeksi kulit yang disebabkan oleh eksotoksin bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) yang dapat mengancam nyawa dengan ditandai pengelupasan kulit (Liy-Wong, 2021). Menurut Mishra et al., anak di bawah usia 5 tahun terutama neonatus dan bayi di bawah usia 1 tahun, merupakan kelompok yang berisiko tinggi terkena SSSS. Insiden SSSS tahunan pada populasi pediatrik di Amerika Serikat adalah 7,67 kasus per juta anak, sedangkan pada bayi di bawah 2 tahun adalah 45,1 kasus per juta anak (Staiman, 2018). Tingkat keparahan bervariasi dari lepuh ringan hingga pengelupasan generalisata yang dapat menyebabkan hipotermia dan

ketidakstabilan hemodinamik (Ross, 2020). Gejala klinis pada bayi dan anak cenderung lebih parah dan berisiko tinggi karena sistem imun dan fungsi ginjal yang belum sempurna. Hal ini menyebabkan beberapa anak meninggal meskipun telah diterapi dengan antibiotik (Grama, 2016). Prinsip terapi SSSS adalah eradikasi *S. Aureus*, umumnya membutuhkan perawatan rawat inap dan antibiotik antistafilokokal intravena (Kang, 2019). Penisilin masih dapat menjadi obat pilihan utama (Harmen, 2021). Jika dicurigai adanya alergi maupun resistensi penisilin, golongan sefalosporin dapat menjadi alternatif pilihan (Nusman, 2023). Menampilkan tiga kasus SSSS dengan tujuan membahas pilihan terapi antibiotik intravena pada kasus SSSS anak di bawah 1 tahun dengan harapan dapat mencegah komplikasi dan mortalitas.

KASUS

Kasus pertama, bayi perempuan berusia 9 bulan dibawa ibunya ke IGD RSUD Soeselo dengan keluhan utama kulit melepuh sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Keluhan didahului kemerahan di sekitar ketiak kiri, kemudian meluas dan melepuh, serta terdapat kerak kekuningan di sekitar hidung, lipatan leher, badan, kemaluan, serta lipatan belakang lutut kanan kiri yang disertai demam. Seminggu sebelum timbul keluhan, pasien mengalami pilek. Penyakit kulit ini baru dialami pertama kali oleh pasien. Seminggu sebelum keluhan, kakak laki-laki pasien mengalami gejala serupa berupa pilek dan terdapat kerak kekuningan di sekitar hidung, namun kulit tidak mengelupas. Tidak ada riwayat alergi obat pada pasien maupun keluarga. Pasien merupakan anak kedua yang dilahirkan cukup bulan dan berat badan lahir cukup dengan ditolong bidan melalui persalinan normal. Tidak terdapat kelainan selama kehamilan. Saat lahir pasien segera menangis dan tidak didapatkan keterlambatan perkembangan dibanding dengan teman sebayanya. Pasien tinggal bersama kedua orang tua dan kakak laki-lakinya. Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum pasien tampak *irritable* dengan berat badan 13,4kg. Tanda vital didapatkan denyut nadi 110x/menit, laju pernapasan 30x/menit, suhu aksila 38°C dan saturasi oksigen 99%. Pemeriksaan dermato-venereologi pada area ketiak, badan,

kemaluan, lipatan belakang lutut tampak *denuded skin* disertai krusta kekuningan di sekitar hidung (**Gambar 1a**). Tanda Nikolsky positif. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap menunjukkan kadar leukositosis. Pemeriksaan fungsi hepar dan ginjal dalam batas normal. Tata laksana pasien adalah infus D5% ¼ NS 20 tpm mikro, injeksi ampicillin-sulbaktam 4x500mg, injeksi paracetamol 4x150mg, kompres terbuka dengan kassa basah NaCl 0,9% pada lesi krusta 2x20 menit kemudian dioles gentamisin krim setelah krusta lepas. Setelah 6 hari perawatan, pasien dipulangkan dengan klinis membaik, kulit deskuamasi minimal dan tidak ada komplikasi selama perawatan (**Gambar 2d**).

Kasus kedua, bayi laki – laki berusia 24 hari, dari bangsal anak dengan keluhan kulit mengelupas sejak 1 minggu SMRS. Berawal kemerahan di kedua pipi, 3 hari kemudian timbul kerak di sekitar mulut dan hidung berwarna kekuningan, yang semakin meluas ke leher disertai nanah. Pasien dibawa ibunya berobat ke puskesmas dan diberi salep. Kerak disekitar hidung dan leher berangsur membaik, namun kulit di seluruh tubuh mulai mengelupas. Tidak ada demam, diare, batuk dan pilek sebelum keluhan. Dua hari SMRS, pasien malas minum dan sedikit menangis. Penyakit kulit ini baru dialami pertama kali oleh pasien. Tidak ada riwayat alergi obat pada pasien maupun keluarga dan tidak ditemukan keluhan serupa pada keluarga. Pasien merupakan anak pertama yang dilahirkan cukup bulan dan berat badan lahir cukup, yaitu 2900 gram dengan ditolong dokter melalui persalinan *vacum ekstraksi* di rumah sakit dengan indikasi ibu kelelahan. Tidak terdapat kelainan selama kehamilan. Saat lahir pasien segera menangis, air ketuban jernih. Pasien tinggal bersama kedua orang tua. Diit ASI *ad libitum*. Pada pemeriksaan keadaan umum pasien tampak letargi, kurang aktif, berat badan terkini 3600 gram. Tanda vital didapatkan denyut nadi 120x/mnt, laju pernapasan 40x/menit, suhu aksila 38,5^oC, saturasi oksigen 98%. Didapatkan turgor kulit menurun. Pemeriksaan dermato-venereologi pada wajah dan hampir seluruh tubuh tampak *denuded skin* dengan *patch* eritem (**Gambar 1b**). Pemeriksaan laboratorium didapatkan gula darah sewaktu 27 g/dL dan darah rutin dalam batas normal. Tata laksana pasien yaitu infus D5% ¼ NS 10cc/jam, injeksi sefotaxim

3x125mg, injeksi paracetamol 4x40mg, gentamisin krim 2x oles pada erosi, seramid krim oles 2x sehari pada kulit kering dan deskuamasi. Selama perawatan, pasien selalu diberikan ASI *ad libitum*. Setelah 4 hari perawatan pasien dipulangkan dengan klinis membaik, kulit deskuamasi minimal dan tidak ada komplikasi selama perawatan (**Gambar 2e**).



Gambar 1. Klinis awal ketiga pasien tampak *denuded skin* dan krusta.

Kasus ketiga, bayi perempuan berusia 9 bulan, di bangsal anak dengan keluhan kulit mengelupas di wajah, leher dan punggung sejak 3 hari SMRS. Awalnya timbul bruntus kemerahan di leher dan bengkak di mata kiri. Pasien berobat ke bidan diberi puyer racikan dan sirup amoxisillin. Keesokan harinya kedua mata dan wajah bertambah bengkak. Pasien berobat ke dokter spesialis anak diberikan betametason sirup dan salep mometason. Bengkak menghilang lalu muncul kerak kuning kecoklatan di sekitar hidung, kulit leher dan punggung mengelupas, disertai demam. Penyakit kulit ini baru dialami pertama kali oleh pasien. Tidak ada riwayat alergi obat pada pasien maupun keluarga dan tidak ditemukan keluhan serupa pada keluarga. Pasien merupakan anak kedua yang dilahirkan cukup bulan dan berat badan lahir cukup dengan ditolong bidan melalui persalinan normal. Tidak terdapat kelainan selama kehamilan. Saat lahir pasien segera menangis dan tidak didapatkan keterlambatan perkembangan dibanding dengan teman sebayanya. Pasien tinggal bersama kedua orang tua dan kakak perempuannya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum cenderung *irritable*, berat badan 7,6 kg. Tanda vital didapatkan denyut nadi

110x/menit, laju pernapasan 24x/menit, suhu aksila 38°C, saturasi oksigen 99%. Pemeriksaan dermatologi pada wajah, leher, punggung dan bokong tampak *denuded skin* disertai krusta kuning kecoklatan di sekitar hidung (**Gambar 1c**). Tanda Nikolsky positif. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi hepar dan ginjal dalam batas normal. Tata laksana pasien adalah infus D5% 10 tpm mikro, injeksi sefotaxime 3x250mg, injeksi paracetamol 3x100mg, kompres terbuka dengan kassa basah NaCl 0,9% pada lesi krusta 2x20 menit kemudian oles gentamisin krim setelah krusta lepas, oles *oilum olivarum* 30ml 2x sehari di area yang kering. Setelah 4 hari perawatan, pasien dipulangkan dengan klinis membaik, kulit deskuamasi minimal dan tidak ada komplikasi selama perawatan (**Gambar 2f**).



Gambar 2. Klinis ketiga pasien setelah pengobatan dengan deskuamasi minimal.

PEMBAHASAN

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) juga dikenal sebagai penyakit Ritter, yang merupakan infeksi kulit langka pada anak dengan ditandai pengelupasan permukaan kulit yang disebabkan oleh eksotoksin *Staphylococcus Aureus* (Liy-Wong, 2021). Angka kejadian SSSS di Amerika adalah 45,1 kasus per juta bayi usia <2 tahun, sedangkan di Republik Ceko dan Cina jumlahnya lebih besar lagi masing-masing 251,1 dan 696,4 kasus per juta anak <1 tahun (Staiman, 2016). Menurut Meshram, pada neonatus lebih sering terjadi di usia 3 – 15 hari awal kelahiran. Kejadian SSSS lebih tinggi

pada neonatus dikarenakan sistem imun dan fungsi ginjal yang belum sempurna (Leung, 2018).

Bakteri *S. aureus* adalah bakteri gram positif yang berkoloni pada mata, telinga, hidung, umbilikus dan inguinal (Brazel, 2021). Bakteri *S. aureus* dapat berpindah melalui berbagi handuk atau droplet dari batuk, dan pada orang dewasa yang tanpa gejala infeksi pun dapat menularkan ke bayi dan anak (Mishra, 2016). Sumber utama infeksi biasanya di daerah kepala dan leher (konjungtivitis, faringitis, dan otitis media), infeksi pasca operasi atau luka lainnya, serta pada neonatus di daerah pusar (omphalitis), dan area popok (pustula dan selulitis). Menurut Leung AK bahwa gejala klinis infeksi *staphylococcal* dapat muncul maupun tidak dengan masa inkubasi 1-10 hari. Fase prodromal berupa demam dan anak menjadi mudah rewel, selanjutnya dalam 24-48 jam timbul bercak eritematosa yang biasanya muncul dimulai dari wajah dan daerah fleksural, seperti aksila, selangkangan dan leher. Beberapa jam kemudian, muncul *patch* eritem yang berkembang menjadi bula dinding kendur yang mudah pecah. Saat bula pecah, kulit tampak kemerahan dan berakhir deskuamasi (Brazel dan Liy-Wong, 2021). Berdasarkan hasil anamnesis, infeksi kasus pertama dan kedua diawali dengan adanya impetigo yang berkembang menjadi SSSS. Kasus ketiga berawal dari keluhan konjungtivitis disertai impetigo. Bakteri *S. aureus* melepaskan banyak toksin yang menyebar secara hematogen dari fokus infeksi. Dua *epidermolytic toxins* (ET), yaitu ETA dan ETB, secara spesifik membelah desmoglein-1 di zona glomerulosa epidermis, sehingga merusak perlekatan sel ke sel antara keratinosit yang menyebabkan epidermolisis (Meshram, 2018) dan dapat menyebabkan lepuh apabila diberikan tekanan tangensial atau lateral di daerah perilesional lesi, maka tampak epidermis terkelupas dari kulit yang tampak normal dan meninggalkan area merah basah seperti luka bakar (Maity, 2020) yang disebut dengan tanda Nikolsky. Pemeriksaan fisik ketiga pasien didapatkan tanda *Nikolsky* positif yang merupakan tanda patognomik SSSS.

Diagnosis SSSS dapat didasarkan pada manifestasi klinis, tetapi dapat dikonfirmasi lebih lanjut dengan kultur *S. aureus* dari fokus infeksi primer yang dicurigai, seperti nasofaring, periorifisial, dan

area popok. Studi yang dilakukan oleh Liy-Wong dan Yang et al., menunjukkan bahwa kultur periorifisial dan nasofaring adalah yang paling mungkin positif, sedangkan kultur darah hampir negatif pada anak-anak. Pemeriksaan gram pada SSSS biasanya didapatkan steril, pada kasus ini tidak dilakukan karena kulit sudah mengelupas saat awal pemeriksaan. Kelemahan lain pada laporan kasus ini adalah belum dilakukan kultur nasofaring dan kultur darah resistensi dikarenakan ketiga kasus sudah diberikan antistafilokal terlebih dahulu.

Pemberian antibiotik intravena sedini mungkin dapat mengurangi keparahan infeksi. Total durasi penanganan bervariasi antara 5-14 hari, perbaikan dapat dilihat dari klinis dan/atau dari hasil mikrobiologi (Nusman, 2023). Tempat dengan prevalensi MRSA rendah, terapi empiris dengan antibiotik *penicillinase-resistant penicillin* seperti flucloxacillin atau nafcillin sudah cukup. Jika dicurigai atau didapatkan alergi, maka antibiotik golongan sefalosporin dapat menjadi pilihan dengan waktu pemulihan kondisi sekitar 7-10 hari (Nusman, 2023). Menurut data pola kuman RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal tahun 2021, prevalensi MRSA cukup tinggi yaitu 17,1%. Pemberian antibiotik golongan penicillin dan sefalosporin masih digunakan karena cukup mudah didapat, harga yang terjangkau, serta respon klinis pasien terhadap antibiotik cukup baik.

Penisilin masih dapat menjadi obat pilihan utama. Kombinasi antimikroba digunakan untuk meningkatkan aktivitas bakterisida atau mencegah berkembangnya resistensi antimikroba. Ampisilin umumnya dikenal sebagai penisilin spektrum luas, tergolong jenis aminopenisilin, yaitu kelompok beta laktam semisintetik yang dikembangkan untuk efektivitas melawan organisme gram negatif dan gram positif. Mekanisme kerja ampisilin melalui penghambatan sintesis dinding sel dengan pelekatan protein pengikat penisilin dalam pembentukan sintesis peptidoglikan dinding sel dan inaktivasi inhibitor terhadap enzim autolitik (Pacifci, 2017; Harmen, 2021). Sesuai pada kasus pertama, yaitu pasien diberikan antibiotik intravena ampisillin-sulbactam yang berespon baik terhadap klinis pasien dengan total perawatan 6 hari dan tanpa komplikasi.

Sefalosporin dapat digunakan sebagai alternatif beta laktam. Studi di beberapa negara menyatakan pemberian sefalosporin generasi ketiga sebagai terapi empiris ketika ada kecurigaan resistensi ampicilin dan kecurigaan sepsis (Handoko, 2022) contohnya adalah sefotaksim. Studi yang dilakukan oleh Pacifici dan Sianturi menyatakan bahwa bakteri *Staphylococcus sp* mempunyai resistensi ampicilin lebih tinggi dibanding dengan sefotaksim. Secara khusus, sefotaksim memiliki stabilitas tertinggi terhadap beta-laktamase baik penisilinase maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh bakteri ini (Sianturi, 2022).

Pada kasus kedua, kami curigai adanya sepsis. Tidak ada gejala pasti sepsis neonatus, namun dapat ditandai dengan dengan gejala klinis seperti apnea, kejang, tanda syok, hipotonia, hipotermia/hipertermia, takikardia/bradikardia, distres pernapasan, trombositopenia, kesulitan makan (malas menyusu, muntah, distensi abdomen) dan perubahan homeostasis glukosa (Handoko, 2022). Pada kasus kedua didapatkan pemeriksaan fisik hipotoni, hipertermia dan kesulitan menyusu, dengan hasil pemeriksaan tersebut dicurigai adanya sepsis maka diberikan antibiotik intravena sefotaksim. Pasien berespon baik secara klinis dengan jangka waktu lebih cepat yaitu 4 hari dan tanpa komplikasi.

Begitu pula dengan kasus ketiga, terdapat pemberian obat amoxicillin sebelumnya namun keluhan konjungtivitis tidak membaik dan berkembang menjadi impetigo, sehingga dicurigai adanya resistensi atau alergi penisillin. Dalam beberapa kasus dapat terjadi resisten ampicilin maupun alergi dapat diberikan antibiotik kombinasi gentamicin dan atau sefalosporin generasi ketiga (Pacifici, 2017; Handoko, 2022). Pada pasien ketiga dipilihkan terapi antibiotik intravena sefotaksim, dimana pasien berespon baik secara klinis dengan jangka waktu perawatan 4 hari dan tanpa komplikasi. Kelemahan pada pasien ketiga tidak dikonfirmasi adanya alergi penisilin dikarenakan pasien tidak kontrol lanjut setelah rawat inap.

Terapi suportif pada SSSS dengan 3 pilar penanganan sangat penting dalam penanganan infeksi kulit (Nusman, 2023). Pertama, integritas kulit yang terganggu menyebabkan kehilangan cairan seringkali membutuhkan cairan infus selain pemberian makanan

enteral yang optimal. Pada ketiga kasus dilakukan pemasangan infus intravena selain untuk pemberian obat intravena juga pencegahan dehidrasi. Kedua, perawatan kulit meliputi penanganan lembut pada kulit utuh dan perawatan luka dengan kompres basah dan juga antibiotik topikal seperti gentamisin krim untuk mencegah infeksi sekunder. Pada kulit yang deskuamasi dioleskan emolien untuk mempercepat penyembuhan (Ross, 2020). Pada ketiga kasus diberikan kompres basah dan antibiotik topikal pada luka, namun hanya kasus kedua dan ketiga dioleskan emolien berupa seramid krim dan *oilum olivarum* yang dapat membantu mempercepat penyembuhan kulit pasien. Ketiga adalah pereda nyeri yang memadai dan antipiretik, yaitu paracetamol (Nusman, 2023).

Komplikasi SSSS meliputi dehidrasi, infeksi sekunder, ketidakseimbangan elektrolit, sepsis, gagal ginjal, dan jaringan parut (Jordan, 2019). Prognosis SSSS umumnya baik pada pasien anak, sembuh dengan luka minimal atau tanpa jaringan parut, dan penyembuhan biasanya terjadi dalam 2 minggu. Angka kematian pada anak-anak rendah, yaitu 2% (Kang, 2019). Tidak didapatkan komplikasi dan kematian pada ketiga kasus.

KESIMPULAN

Dilaporkan tiga kasus dengan diagnosa klinis *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*. Pemberian antibiotik intravena ampicilin-sulbaktam mengalami penyembuhan 6 hari, sedangkan pemberian antibiotik sefotaksim mengalami penyembuhan lebih cepat yaitu 4 hari. Pemeriksaan kultur darah dan nasofaring masih perlu dilakukan agar mendapatkan antibiotik tepat berdasarkan sensitifitas isolat, serta perlu adanya kebijakan lokal yang memadai untuk mendukung praktik kultur (darah dan nasofaring) pada SSSS. Pemilihan antibiotik intravena yang tepat dan terapi suportif pada perawatan kulit dapat memberikan proses penyembuhan lebih cepat dan menekan komplikasi serta mortalitas SSSS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada dr. Hastim Wita, Sp. PK, pasien dan keluarga, *co-assistant* RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten

Tegal, dokter dan perawat RSUD dr. Soeselo dan RSUD Suradadi Kabupaten Tegal.

DAFTAR PUSTAKA

- Brazel M, Desai A, Are A, Motaparathi K. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome and Bullous Impetigo. *Medicina*. 2021 Nov 1;57(11):1157.
- Data Pola Kuman RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal Tahun 2021.
- Gramma A, Mărginean OC, Meliș LE, Georgescu AM. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Child. A Case Report and a Review from Literature. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2016 Oct 1;2(4):192–7.
- Handoko A, Elnusa JT, Novianita F. Ampicillin-Gentamycin Were Equivalent To Cefotaxime-Gentamycin Therapy Outcome On Neonatal Sepsis In Rural Area Of West Borneo. *Jurnal Profesi Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* Vol. 16 No 1 2022.
- Harmen AP, Eny Yantri. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Healthy Infant. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021 Aug 20;5(5):504–12.
- Jordan KS. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2019;41(2):129–34.
- Kang S, Amagai M, Bruckner A L, et al., editor. Dalam: Fitzpatrick's *Dermatology* 9th edition. New York : McGraw Hill Companies. 2019.2759-276
- Leung AK, Barankin B, Leong KF: Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr*. 2018, 14:116-20
- Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, Lara-Corrales I. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases. *Pediatric Dermatology*. 2021 Jan 1;38(1):149–53.
- Maity S, Banerjee I, Sinha R, Jha H, Ghosh P, Mustafi S. Nikolsky's sign: A pathognomic boon. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020 Feb 28;9(2):526–30.
- Meshram GG, Kaur N, Hura KS. Staphylococcal scalded skin syndrome: A pediatric dermatology case report. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2018 Jan;6:2050313X1775089.

- Mishra AK, Yadav P, Mishra A. A Systemic Review on Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS): A Rare and Critical Disease of Neonates. *The Open Microbiology Journal*. 2016 Aug 31;10(1):150-9.
- Neubauer HC, Hall M, Lopez MA, Cruz AT, Queen MA, Foradori DM, et al. Antibiotic Regimens and Associated Outcomes in Children Hospitalized With Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *Journal of Hospital Medicine*. 2021 Mar 1;16(3):149–55.
- Nusman CM, Blokhuis C, Pajkr D, Visser DH. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Neonates: Case Series and Overview of Outbreaks. *Antibiotics* 2023,12,38.
- Pacifici G.M. Clinical Pharmacology of Ampicillin in Neonates and Infants: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr* 2017; 5(12): 6383-6410. DOI: 10.22038/ijp.2017.26942.2320
- Pacifici G.M, Marchini G. Clinical Pharmacology of Cefotaxime in Neonates and Infants: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr* 2017; 5(11): 6111-38. DOI: 10.22038/ijp.2017.26241.2244
- Ross A, Shoff HW. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448135/> Diakses pada 12 Februari 2023
- Sianturi P, Hasibuan BS, Lubis BM, Azlin E, Tjipta GD. Gambaran Pola Resistensi Bakteri di Unit Perawatan Neonatus. *Sari Pediatri*. 2012;13(6):431 <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/view/398>. Diakses pada 1 April 2022.
- Staiman A, Hsu DY, Silverberg JL. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in U.S. children. *The British Journal of Dermatology*. 2018 Mar 1;178(3):704–8.
- Yang T, Wang J, Cao J, Zhang X, Lai Y, Li L, et al. Antibiotic-resistant profile and the factors affecting the intravenous antibiotic treatment course of generalized Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: a retrospective study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021 Aug 6;47(1).

The Emerge of Artificial Intelligence (AI) as Diagnostic and Monitoring Tool in Dermatology Lesions: A systematic review and meta-analysis

**Astrid Amanda Wahyu Putri^{1*}, Harastha Qinthara Mathilda²,
Dhelya Widasmara³**

¹General Practitioner, Medical Faculty of Brawijaya
University, Malang ²General Practitioner, Pembangunan Nasional
University, Jakarta ³Dermatologist, Doctor Saiful Anwar General
Hospital, Malang

*Email: dr.astridamandawp@gmail.com

Abstract

The development of artificial intelligence (AI) has improved productivity in health-care sector, including dermatology. The capability of AI to recognize visual patterns from images in a short time can assist dermatologists to provide diagnosis. In this study, we aim to provide comprehensive analysis of previous studies regarding AI as a diagnostic and monitoring tool in dermatology lesions. We searched electronic databases (PubMed and ScienceDirect) for related studies in the last 10 years. After the screening process, we included eight eligible studies for meta-analysis. The diagnostic value of AI was comparable with dermoscopy examination by dermatologists. In melanoma and psoriasis patients, AI had superior sensitivity and specificity. In conclusion, AI has comparable diagnostic accuracy to clinical examination by dermatologists. Together with history taking and examinations by clinicians, AI-based tools can improve the diagnosis of dermatologic lesions.

Keywords: artificial intelligence, deep learning, dermoscopy, skin lesions

Munculnya Kecerdasan Buatan (AI) sebagai Alat Diagnostik dan Pemantauan pada Lesi Dermatologi: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Abstrak

Perkembangan kecerdasan buatan (AI) telah meningkatkan produktivitas di bidang kesehatan, termasuk dermatologi. Kemampuan AI untuk mengenali pola visual dari gambar dalam waktu singkat dapat membantu dokter kulit dalam memberikan diagnosis. Dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk memberikan analisis komprehensif terhadap penelitian sebelumnya mengenai AI sebagai alat diagnostik dan pemantauan pada lesi dermatologi. Metode yang digunakan adalah pencarian melalui database elektronik (PubMed dan ScienceDirect) untuk studi terkait dalam 10 tahun terakhir. Setelah proses penyaringan, kami memasukkan delapan studi yang memenuhi syarat untuk meta-analisis. Nilai diagnostik AI sebanding dengan pemeriksaan dermoskopi oleh dokter kulit. Pada pasien melanoma dan psoriasis, AI memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang unggul. Kesimpulannya, AI memiliki akurasi diagnostik yang sebanding dengan pemeriksaan klinis oleh dokter kulit. Bersamaan dengan anamnesis dan pemeriksaan oleh dokter, alat berbasis AI dapat meningkatkan diagnosis lesi dermatologis.

Kata kunci: kecerdasan buatan, pembelajaran mendalam, dermoscopy, lesi kulit

INTRODUCTION

The development of Artificial Intelligence (AI) has been flourishing at a fast rate in recent years. The utilization of AI improved productivity and care in health-care sector, including dermatology. Artificial intelligence is defined as development of computer systems able to perform tasks normally requiring human intelligence such as visual perception, speech recognition, decision-making, and translation between languages (Liopyris *et al.*, 2022). Artificial

intelligence has revolutionized the health care sector, especially in medical imaging. Dermatology is a medical field which largely depends on morphological analysis of skin lesions. The capability of AI to recognize visual patterns from images in a short time can assist dermatologists to provide diagnosis with high accuracy (Goyal *et al.*, 2020).

Several attempts have been made to apply AI in dermatology field, particularly in skin cancer. Previous studies of AI with deep learning algorithm to diagnose skin cancer using photos of skin lesions have high sensitivity and specificity value (Han *et al.*, 2018; Fujisawa *et al.*, 2019). Artificial intelligence was also researched for other skin conditions such as atopic dermatitis and psoriasis, albeit with limited evidence (De *et al.*, 2020). Furthermore, AI can bridge the gap between patients in remote areas to the health-care, providing diagnosis and monitor in skin conditions. The application of AI can bring myriad benefits to clinicians and patients alike in dermatology field (Esteva *et al.*, 2017). Therefore, this study aims to provide comprehensive analysis of previous studies regarding AI as a diagnostic and monitoring tool in dermatology lesions.

METHODS

We conducted a literature search from PubMed and ScienceDirect databases using the following query: “(artificial intelligence) AND (skin diseases) OR (skin lesions) OR (dermatology) OR (melanoma) OR (skin cancer) OR (dermatitis) OR (psoriasis) AND ((accuracy) or (sensitivity) or (specificity))”. We included studies in English or Bahasa Indonesia published in the last 10 years (2013-2023). Studies that compared the diagnostic value (mainly sensitivity and specificity) of AI and dermatologists’ observation of dermoscopic images were included. Exclusion criteria were as follows: (1) Systematic review, meta-analysis, editorial, or case report articles; (2) Incomplete diagnostic data. This meta-analysis adhered to Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.

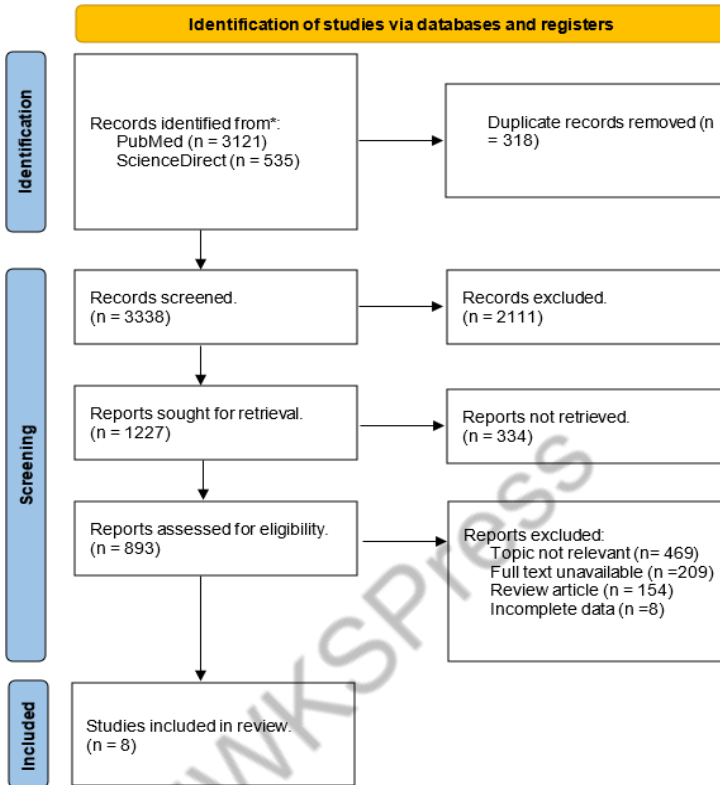


Figure 1. Article selection process in accordance with PRISMA flowchart
RESULTS AND DISCUSSION

Initial search from databases yielded a total of 3656 studies (PubMed= 3121 studies; ScienceDirect= 535 studies). After further screening, a total of eight studies were included in our analysis (Hekler *et al.*, 2019; Phillips *et al.*, 2019; Maron *et al.*, 2020; MacLellan *et al.*, 2021; Winkler *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021; Sangers *et al.*, 2022; Escalé-Besa *et al.*, 2023). Most of the studies analyzed the diagnostic value of AI in detecting melanoma, except for studies by Winkler *et al.*, Escalé-Besa *et al.*, and Hekler *et al.* which analyzed various skin diseases; and Yang *et al.* which analyzed psoriasis. Five studies used Convolutional Neural Network (CNN) algorithm, two studies used Deep Learning (DL) algorithm, and one study used

Machine Learning (ML) algorithm (Table 1).

Table 1. Characteristics of included studies

Author	Year	Subjects	AI Algorithm	N	Sensitivity	Specificity
McLellan et al.	2020	Dermoscopic examination of melanoma patients	Deep Learning	110	0.881 (0.79-0.97)	0.789 (0.715-0.862)
Maron et al.	2020	Dermoscopic images of melanoma and naevi	Convolutional Neural Network	94	0.847 (0.819-0.876)	0.791 (0.748-0.834)
Phillips et al.	2019	Dermoscopic images of melanoma	Deep Learning	1110	0.949 (95%CI not specified)	0.781 (95%CI not specified)
Winkler et al.	2021	Dermoscopic images of various skin diseases	Convolutional Neural Network	30	0.706 (0.469–0.867)	0.692 (0.424–0.873)
Yang et al.	2021	Dermoscopic examination of psoriasis patients	Convolutional Neural Network	7033	0.927±0.028	0.827 ± 0.043
Escalé- Besa et2023 al.	2023	Dermoscopic images from patients with various skin diseases	Machine Learning	100	0.36 (0.24-0.49)	0.98 (0.97-0.99)
Sangers et al.	2022	Dermoscopic images from patients with various skin diseases	Convolutional Neural Network	785	0.869 (0.823-0.907)	0.704 (0.662-0.743)
Hekler et al.	2019	HAM10000 Dataset of skin lesion dermoscopic images	Convolutional Neural Network	12336	0.861 (0.811–0.912)	0.892 (0.836–0.947)

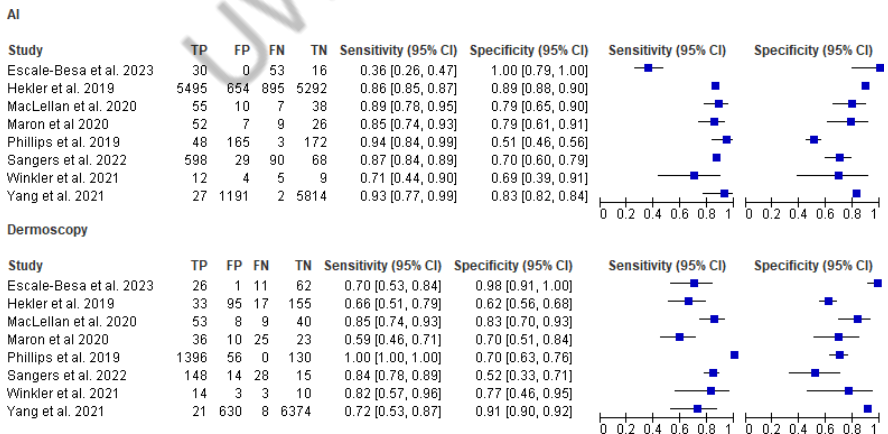


Figure 2. Forrest plot illustrating the comparison of diagnostic accuracy of AI learning (above) and dermoscopy examination (below)

Comparison of diagnostic value between AI tools and human observation from dermoscopy can be seen in Figure 2. In general, the diagnostic value of AI was comparable with dermoscopy examination. Study by Hekler *et al.*, Maron *et al.*, Phillips *et al.*, Sangers *et al.* and Yang *et al.* showed superior results of AI compared to dermoscopy only. Study by MacLellan *et al.* showed comparable sensitivity and specificity of AI and dermoscopy examination. Even in studies by Sangers *et al.* and Phillips *et al.*, they used smartphone photos taken by patients to be analyzed, which yielded comparable results with diagnosis by dermatologists. This implicated that AI is superior compared to dermoscopy examination, a photo taken by smartphone from patients is sufficient as a pre- diagnostic tool (Phillips *et al.*, 2019; Sangers *et al.*, 2022).

The inferior performance of AI in diagnosing skin disease was shown in studies by Winkler *et al.* and Escalé-Besa *et al.* Winkler *et al.* stated that a consensus of dermatologic expert is superior to AI machine learning. This result might be due to the study that included data set of skin lesion cases with varying difficulty and different diagnosis criteria, making it complicated for machine learning. Similar results were also reported by Therefore, studies which included subjects with single disease only should have superior diagnostic value (Winkler *et al.*, 2021). Meanwhile, Escalé- Besa *et al.* used the ML algorithm to infer five differential diagnoses, which then the algorithm would determine the single final diagnosis. It was reported that AI was superior to physician in deducing the differential diagnosis, but the sensitivity and specificity would drop considerably when determining the final diagnosis. This might be due to the ML algorithm is older than other algorithms. It was concluded that AI should be used as a supporting tool in diagnosis together with involvement of physicians and dermatologists (Escalé-Besa *et al.*, 2023).

The optimal use of AI as diagnostic tool is evidently demonstrated in melanoma because the color and texture play a big part in determining diagnosis of melanoma, in which its pattern can be easily learned by machine. In line with our included studies, another study by Brinker *et al.* also reported trained CNN had higher

sensitivity (82.3% vs 67.2%) and specificity (77.9% vs 62.2%) compared to dermatologists in classifying malignant melanoma and benign naevi (Brinker *et al.*, 2019). These findings may imply the potential of AI as an accessible tool for the general population to examine their skin lesion. One of our included studies by Phillip *et al.* used skin lesion photos taken by smartphone camera, which showed comparable sensitivity and specificity compared to direct dermoscopy (Phillips *et al.*, 2019).

Even though AI is already commonly used to diagnose skin cancers, its application in diagnosing other skin lesions is still limited. One of our included studies used CNN algorithms to detect psoriasis with superior results than dermatologists, which means AI can perform at the same level as dermatologists. However, determining the diagnosis is considerably difficult because a single image of the lesion may not be representative for psoriasis. Examination of other lesions together with history taking is where the clinicians can take a part in determining the diagnosis of psoriasis (Yang *et al.*, 2021).

Deep learning is an algorithm that was developed from traditional machine learning. Traditional machine learning can only be applied in small data sets, whereas deep learning needs a large amount of data to learn. Therefore, larger data size should increase the accuracy of diagnosis (Cui *et al.*, 2019). This can be seen from the results of our analysis, in which studies with larger data size for training have higher diagnostic value compared to studies with smaller sample size. One study in our analysis by Escalé-Besa *et al.* used ML algorithm to determine the diagnosis of skin lesions, which yielded the inferiority of AI performance compared to conventional dermoscopy by clinicians. The author stated that insufficient image of each disease used for data learning was the cause for suboptimal performance. However, ML was superior in determining differential diagnosis compared to clinicians (Escalé-Besa *et al.*, 2023).

Recently, a new algorithm was developed from DL. Convolutional neural network is a type of artificial neural network that can analyze image without the need to extract traditional handcrafted features (Jeong *et al.*, 2023). With proper data training, deep learning and DCNN can give an accurate diagnosis with low

power which made it possible to be applied in smartphones and other portable gadgets, making it easier for patients to monitor their lesions (Burlina *et al.*, 2020).

diseases, therefore not providing the diagnostic value of AI in different skin diseases. Second, we also did not analyze the performance of each AI algorithm, resulting in variability of study results. Third, we did not account the bias from examination by dermatologists that were used as a comparison. Lastly, most of our studies did not provide racially diverse data sets. This may result in different diagnostic value in countries with diverse race and ethnic groups such as Indonesia. The lack of studies of AI as a diagnostic and monitoring tool of skin diseases in Indonesia and Southeast Asia Countries should be noted for future studies.

CONCLUSIONS

Artificial intelligence has comparable diagnostic accuracy to clinical examination by dermatologists. Together with history taking and examinations by clinicians, AI-based tools can improve the diagnosis of dermatologic lesions.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to extend our gratitude to dr Dhelya Widasmara Dermatologist for her expertise and assistance throughout all aspects of our study and for the help in writing the manuscript.

REFERENCES

- Brinker, T. J. *et al.* (2019) 'Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification', *European Journal of Cancer*, 119, pp. 11–17. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023.
- Burlina, P. M. *et al.* (2020) 'AI-based detection of erythema migrans and disambiguation against other skin lesions', *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier Ltd, 125(March), p. 103977. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103977.
- Cui, X. *et al.* (2019) 'Assessing the effectiveness of artificial

- intelligence methods for melanoma: A retrospective review', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc., 81(5), pp. 1176–1180. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.042.
- De, A. *et al.* (2020) 'Use of Artificial Intelligence in Dermatology.', *Indian journal of dermatology*. India, 65(5), pp. 352–357. doi: 10.4103/ijd.IJD_418_20.
- Escalé-Besa, A. *et al.* (2023) 'Exploring the potential of artificial intelligence in improving skin lesion diagnosis in primary care', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 13(1), pp. 1–14. doi: 10.1038/s41598-023-31340-1.
- Esteva, A. *et al.* (2017) 'Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks', *Nature*, 542(7639), pp. 115–118. doi: 10.1038/nature21056.
- Fujisawa, Y. *et al.* (2019) 'Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis', *British Journal of Dermatology*, 180(2), pp. 373–381. doi: 10.1111/bjd.16924.
- Goyal, M. *et al.* (2020) 'Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities', *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier Ltd, 127(August), p. 104065. doi: 10.1016/j.compbimed.2020.104065.
- Han, S. S. *et al.* (2018) 'Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm', *Journal of Investigative Dermatology*. The Authors, 138(7), pp. 1529–1538. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.028.
- Hekler, A. *et al.* (2019) 'Superior skin cancer classification by the combination of human and artificial intelligence', *European Journal of Cancer*, 120, pp. 114–121. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.019.
- Jeong, H. K. *et al.* (2023) 'Deep Learning in Dermatology: A Systematic Review of Current Approaches, Outcomes, and Limitations', *JID Innovations*. The Authors, 3(1), p. 100150. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100150.
- MacLellan, A. N. *et al.* (2021) 'The use of noninvasive imaging

- techniques in the diagnosis of melanoma: a prospective diagnostic accuracy study', *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc., 85(2), pp. 353–359. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.019.
- Maron, R. C. *et al.* (2020) 'Artificial Intelligence and Its Effect on Dermatologists' Accuracy in Dermoscopic Melanoma Image Classification: Web-Based Survey Study.', *Journal of medical Internet research*. Canada, 22(9), p. e18091. doi: 10.2196/18091.
- Phillips, M. *et al.* (2019) 'Assessment of Accuracy of an Artificial Intelligence Algorithm to Detect Melanoma in Images of Skin Lesions.', *JAMA network open*. United States, 2(10), p. e1913436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13436.
- Sangers, T. *et al.* (2022) 'Validation of a Market-Approved Artificial Intelligence Mobile Health App for Skin Cancer Screening: A Prospective Multicenter Diagnostic Accuracy Study', *Dermatology*, 238(4), pp. 649–656. doi: 10.1159/000520474.
- Winkler, J. K. *et al.* (2021) 'Collective human intelligence outperforms artificial intelligence in a skin lesion classification task', *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 19(8), pp. 1178–1184. doi: 10.1111/ddg.14510.
- Yang, Y. *et al.* (2021) 'A convolutional neural network trained with dermoscopic images of psoriasis performed on par with 230 dermatologists', *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier Ltd, 139(September), p. 104924. doi: 10.1016/j.compbimed.2021.104924.

Giant Condyloma Accuminata di Anal pada Pasien Pria dengan HIV

Asri Rahmawati

*Email: asrirahmawati79@gmail.com

Abstrak

*Giant Condyloma acuminata mengacu pada kutil anogenital yang disebabkan oleh human papillomavirus (HPV). Strain HPV paling umum yang menyebabkan kutil anogenital adalah 6 dan 11. Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dapat memicu kerentanan infeksi HPV sebagai penyebab kondiloma akuminata (KA). **Kasus:** Pria, umur 35 tahun, dengan keluhan muncul benjolan yang menyerupai kembang kol di sekitar lubang dubur sejak 1 tahun yang lalu dan bertambah besar sehingga pasien kesulitan untuk duduk. Pemeriksaan status venereologis didapatkan nodul verukosa seperti bunga kol, berukuran sebesar bola tenis, berkelompok, konsistensi padat dan nyeri jika ditekan pada area perianal. Lesi tersebut mudah berdarah. Pasien dilakukan pembedahan untuk menghilangkan massa tumor. Pada hasil pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan gambaran Condyloma Accuminata. Pasien juga melanjutkan terapi ARV. Diskusi: Pada pasien ini massa cepat membesar dikarenakan pasien berhenti mengkonsumsi ARV. Kasus HPV cenderung akan meningkat sejalan dengan beratnya kondisi immunosupresi pada infeksi HIV yang dapat dinilai berdasarkan stadium klinis infeksi HIV. Bedah eksisi merupakan terapi pilihan untuk giant kondiloma akuminata, dengan tingkat kesuksesan mencapai (63-91%) diikuti tingkat relaps yang rendah. Kesimpulan: Giant Condyloma acuminata (Buschke-Löwenstein) merupakan penyakit yang sering mengenai kelompok immunosupresif. Terapi eksisi merupakan terapi lini pertama untuk Giant Condyloma acuminata.*

Kata Kunci : *Condyloma Accuminata; HIV; immunosupresif; bedah eksisi*

Giant Condyloma Accuminata in The Anal in A Male Patient with HIV

Abstract

Giant Condyloma acuminata refers to anogenital warts caused by human papillomavirus (HPV). The most common HPV strains that cause anogenital warts are 6 and 11. Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection can trigger susceptibility to HPV infection as a cause of condyloma acuminata (KA). Case: Male, 35 years old, with complaints of a lump resembling cauliflower around the anus since 1 year ago and it has gotten bigger so that the patient has difficulty sitting. Venereological status examination revealed verrucous nodules like cauliflower, the size of a tennis ball, in groups, with a dense consistency and painful when pressed in the perianal area. These lesions bleed easily. The patient underwent surgery to remove the tumor mass. The results of the anatomical pathology examination showed a picture of Condyloma Accuminata. The patient also continued ARV therapy. Discussion: In this patient the mass grew rapidly because the patient stopped taking ARVs. HPV cases tend to increase in line with the severity of the immunosuppression condition in HIV infection which can be assessed based on the clinical stage of HIV infection. Surgical excision is the treatment of choice for giant condyloma acuminata, with a success rate of (63-91%) followed by a low relapse rate. Conclusion: Giant Condyloma acuminata (Buschke-Löwenstein) is a disease that often affects immunosuppressive groups. Excision therapy is the first line therapy for Giant Condyloma acuminata.

Keywords: *Condyloma Accuminata; HIV; immune-suppressive; excision surgery*

PENDAHULUAN

Infeksi Human Papiloma Virus (HPV) adalah penyakit menular seksual yang paling umum terjadi. Di antara 630 juta kasus baru HPV yang terjadi setiap tahunnya, 30 juta diantaranya menderita kutil anogenital. Kondiloma Akuminata mengacu pada kutil anogenital

yang disebabkan oleh human papillomavirus (HPV). Strain HPV paling umum yang menyebabkan kondiloma akuminata adalah 6 dan 11. HPV adalah virus DNA berantai ganda yang terutama menyebar melalui kontak seksual tetapi juga bisa secara *skin to skin contact*. (Clanner-Engelshofen et al., 2020) *Giant condyloma acuminata* atau tumor Buschke-Loewenstein merupakan penyakit langka dengan perkiraan prevalensi 0,1%. Ini awalnya dijelaskan pada tahun 1896 oleh Buschke dan kemudian pada tahun 1925 oleh Buschke dan Loewenstein. (Nieves-Condoy et al., 2021). Kondiloma Akuminata juga berhubungan dengan immunosupresi disebabkan oleh HIV. Mengingat tingginya prevalensi koinfeksi HPV/HIV khususnya di kalangan laki-laki yang berhubungan seks dengan laki-laki. (Cavassan De Camargo et al., 2014) Pengobatan Kondiloma Akuminata tergantung pada ukuran, jumlah, dan lokasi anatomi kutil; juga pada biaya serta ketersediaan alat dan bahan di fasilitas kesehatan. Terdapat beberapa pilihan terapi untuk Kondiloma Akuminata, antara lain **Imiquimod 5% cream**, **Podofilox 0.5% solution**, **Cryotherapy** dengan liquid nitrogen, **Trichloroacetic acid (TCA)** atau **bichloroacetic acid (BCA) 80%–90% solution** atau dengan **pembedahan (secara eksisi, laser, curettage atau electrosurgery)**.

LAPORAN KASUS

Seorang pria, umur 35 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD Prof dr Soekandar Mojosari Mojokerto dengan keluhan muncul benjolan yang menyerupai kembang kol di sekitar lubang dubur sejak 1 tahun yang lalu. Awalnya, sekitar lebih dari 1 tahun yang lalu muncul bintil-bintil kecil seperti kutil di sekitar lubang dubur dan terasa gatal. Kutil awalnya kecil, disertai rasa gatal dan tidak mudah berdarah. Pada 1 tahun yang lalu pasien berobat di RS A dan disarankan untuk di rujuk ke RS B untuk dilakukan operasi, tetapi pasien menolak. Pada saat tersebut juga dilakukan pemeriksaan HIV dan pasien dinyatakan positif HIV. Selanjutnya pasien minum ARV 1x dan tidak dilanjutkan lagi dengan alasan terkendala biaya. Selanjutnya dalam 1 tahun terakhir benjolan semakin membesar, terasa nyeri dan pasien kesulitan untuk duduk, hingga kemudian datang ke IGD.

Pasien belum menikah, memiliki riwayat pasangan seksual lebih dari 1 dalam beberapa tahun terakhir, pasien memiliki orientasi seks dengan sesama jenis, dan riwayat kontak seksual terakhir yaitu 1 bulan sebelum muncul keluhan. Tidak terdapat riwayat penggunaan obat-obatan terlarang pada pasien.

Pada pemeriksaan status venerologis: pada area perianal didapatkan nodul-nodul vegetasi, seukuran bola tenis, multipel, berbentuk seperti kembang kol, permukaan verukosa, berkelompok, konsistensi padat, tidak dapat digerakkan dan nyeri jika ditekan. Pasien didiagnosis banding dengan *giant* kondiloma akuminata, kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamous. Diagnosis kerja pada pasien ini adalah *giant* kondiloma akuminata.



Gambar 1. Status Venerologis Pasien

Keterangan:

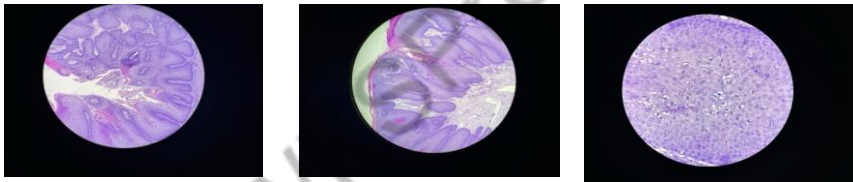
Pada area perianal didapatkan nodul-nodul vegetasi, seukuran bola tenis, multipel, berbentuk seperti kembang kol, permukaan verukosa, berkelompok, konsistensi padat, tidak dapat digerakkan dan nyeri jika ditekan

Pada pasien ini dilakukan tindakan operasi sebagai pilihan terapi. Tindakan operasi yang dilakukan adalah kombinasi eksisi dan

elektrocauter dengan menggunakan Spinal Anestesi. Setelah dilakukan operasi maka massa tumor dilakukan pemeriksaan histopatologi. Pada pemeriksaan histopatologi didapatkan jaringan berbentuk papilomatik dilapisi epitel squamous yang mengalami hiperkeratosis, parakeratosis dan acanthosis, diantaranya tampak fokus-fokus epitel squamous dengan inti membesar, hiperkromatik, sitoplasma luas membentuk gambaran perinuclear halo.



Gambar 2. Potongan Hasil Operasi



Gambar 3. Gambaran Histopatologi

DISKUSI

Kondiloma Akuminata biasanya tidak menunjukkan gejala, tetapi juga tergantung pada ukuran dan lokasi anatominya. Pada pasien ini benjolan sangat besar di area anus menyebabkan rasa nyeri juga susah untuk beraktifitas seperti berjalan dan duduk. Kondiloma Akuminata umumnya terjadi pada lokasi anatomi tertentu, misalnya di sekitar introitus vagina, batang penis juga di dalam saluran anogenital (misalnya leher rahim, vagina, uretra, perineum, kulit perianal, anus, atau skrotum). Pada pasien ini didapat Kondiloma Akuminata pada area anal berkaitan dengan riwayat pernah melakukan hubungan seks lewat anal dengan sesama pria. Disebutkan dalam literature bahwa penularan HPV sebagai penyebab Kondiloma Akuminata dapat melalui hubungan seksual baik secara

vaginal maupun anal, dan dapat juga melalui kontak kulit. (Nieves-Condoy et al., 2021)

Pasien dengan HIV mempunyai resiko lebih tinggi terinfeksi HPV dan menjadi suatu Kondiloma Akuminata dibandingkan pada orang dengan HIV negatif (Dhumale et al., 2017) Pada pasien ini, vegetasi tersebut cepat membesar dan menjadi suatu *Giant Condyloma Accuminata* dikarenakan tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat selama setahun terakhir serta kondisi immunosupresif pada pasien HIV membuat virus HPV berkembang menjadi lebih cepat.

Terdapat beberapa pilihan terapi untuk Kondiloma Akuminata, antara lain **Imiquimod 5% cream**, **Podofilox 0.5% solution or gel**, **Cryotherapy** dengan liquid nitrogen, **Trichloroacetic acid (TCA)** atau **bichloroacetic acid (BCA) 80%–90% solution** atau dengan **pembedahan (secara eksisi, laser, curettage atau electrosurgery)**. (Pennycook & McCready, 2024) Pada pasien ini dipilih terapi dengan **tindakan pembedahan secara eksisi dengan kombinasi elektrokauter serta curettage untuk membersihkan akar tumor. Terapi tersebut dipilih atas dasar ukuran yang besar dan pasien sudah kesakitan serta terganggu aktivitasnya.** Terapi bedah memiliki kelebihan antara lain dalam menghilangkan sebagian besar kutil dalam sekali tindakan. Karena sebagian besar kutil bersifat eksofitik, prosedur ini dapat dilakukan dengan menghasilkan luka yang tidak terlalu dalam hanya sampai dermis bagian atas. Hemostasis dapat dicapai dengan menggunakan elektrokauter dan penjahitan tidak diperlukan.

Bahan operasi tersebut dilakukan pemeriksaan histopatologi dan didapatkan gambaran jaringan berbentuk papilomatik dilapisi epitel squamous yang mengalami hyperkeratosis, parakeratosis dan acanthosis, diantaranya tampak fokus-fokus epitel squamous dengan inti membesar, hiperkromatik, sitoplasma luas membentuk gambaran perinuclear halo. Hal ini sesuai dengan gambaran histopatologi pada infeksi HPV dan kondiloma akuminata. (Dițescu et al., 2021)

Kondiloma Akuminata merupakan penyakit menular seksual dengan tingkat kekambuhan yang tinggi hingga 70%. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kekambuhan antara lain usia, tempat

predileksi, pengobatan sebelumnya, infeksi HIV dan perilaku. Tingkat kekambuhan setelah pengobatan berbeda beda tergantung pada jenis terapi yang dilakukan. Pada terapi dengan larutan podophyllum 10-25%, tingkat kekambuhan adalah sekitar 22-55%, pada pengobatan dengan asam trikloroasetat sekitar 20%, cryotherapy sekitar 22-37%, elektroreseksi sekitar 60%, tindakan bedah sekitar 11%, dan pengobatan interferon adalah sekitar 40–89%. (Zhan et al., 2022) Interaksi antara HIV dan HPV dapat menyebabkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi setelah eksisi. Perlunya terapi ARV pada pasien dengan harapan dapat mengurangi tingkat kekambuhan.

KESIMPULAN

Meskipun manifestasinya jarang, Giant Condyloma Accuminata pada perianal dapat terjadi, terutama pada pasien dengan immunosupresi dan pelaku hubungan seksual sesama jenis. Eksisi bedah dapat menjadi pilihan terapi dengan tingkat kesembuhan yang memadai dan kekambuhan yang lebih kecil. Interaksi antara HIV dan HPV dapat menyebabkan risiko kekambuhan yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Cavassan De Camargo, C., Tasca, K. I., Mendes, M. B., Miot, H. A., Do, L., & De Souza, R. (2014). Send Orders for Reprints to reprints@benthamsience.net Prevalence of Anogenital Warts in Men with HIV/AIDS and Associated Factors. In *The Open AIDS Journal* (Vol. 8).
- Clanner-Engelshofen, B. M., Marsela, E., Engelsberger, N., Guertler, A., Schauber, J., French, L. E., & Reinholz, M. (2020). Condylomata acuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon*, 6(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03547>
- Dhumale, S. B., Sharma, S., & Gulbake, A. (2017). Ano-genital warts and HIV status– a clinical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(1), WC01–WC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24610.9171>
- Dițescu, D., Istrate-Ofițeru, A. M., Roșu, G. C., Iovan, L., Liliac, I. M., Zorilă, G. L., Bălășoiu, M., & Cercelaru, L. (2021). Clinical and

pathological aspects of condyloma acuminatum – review of literature and case presentation. In *Romanian Journal of Morphology and Embryology* (Vol. 62, Issue 2, pp. 369–383). Publishing House of the Romanian Academy.
<https://doi.org/10.47162/RJME.62.2.03>

Nieves-Condoy, J. F., Acuña-Pinzón, C. L., Chavarría-Chavira, J. L., Hinojosa-Ugarte, D., & Zúñiga-Vázquez, L. A. (2021). Giant Condyloma Acuminata (Buschke-Lowenstein Tumor): Review of an Unusual Disease and Difficult to Manage. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2021, 9919446.
<https://doi.org/10.1155/2021/9919446>

Pennycook, K. B., & McCready, T. A. (2024). *Condyloma Acuminata*.

Zhan, M., Tong, Z., Chen, S., Miao, Y., & Yang, Y. (2022). Establishing a prediction model for recurrence of condyloma acuminatum. *European Journal of Medical Research*, 27(1).
<https://doi.org/10.1186/s40001-022-00816-7>

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

**Anna Lewi Santoso^{1*}, Ibrahim Njoto², Andra Agnes Al Aska³,
Jemima Lewi Santoso⁴**

¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya
Kusuma Surabaya

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya
Kusuma Surabaya

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya
Kusuma Surabaya

⁴Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas
Ciputra Surabaya

Jalan dukuh kupang XXV, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*Email: lewisantosoanna@gmail.com

Abstrak

Dermatitis Atopi (DA) adalah proses peradangan kronis pada kulit, dengan gejala gatal dan kulit kering. Penyebab DA adalah interaksi faktor genetik dan lingkungan. Patogenesis DA adalah kerusakan barrier kulit, house dust mite (HDM), uric acid crystals, silica, asbestos, toxins, viral, bacterial, fungal, dan patogen protozoa dapat memperparah DA, dengan masuk melalui barrier kulit yang rusak, dan mengaktifkan NLRP3 inflammasome yang akan menginduksi keratinocyte-mediated skin inflammation (keratinocytes). Banyak penelitian tentang fungsi barrier kulit yang berhubungan dengan proses inflamasi kulit, adanya mutasi gen. Lingkungan yang kering juga dapat sebagai penyebab utama DA Tujuan: review beberapa jurnal tentang NLRP3 inflammasome dan dermatitis atopik. Metode: jurnal dari tahun 2013-2023, berbahasa inggris pada PubMed database [34], google scholar [311], proquest [684], kata kunci NLRP3 dan dermatitis atopik. Didapatkan 26 artikel. Hasil: Inflammasome NLRP3 adalah multiprotein yang meregulasi sistem imun dan inflamasi, NLRP3 diaktivasi oleh PAMPs dan DAMPs. NLRP3 oligomerizes sebagai aktivator proses inflamasi dengan

mengaktifkan caspase-1 yang menginisiasi pelepasan pro-inflammatory cytokines IL-1 β dan IL-18. Beberapa penelitian NLRP3 inflammasome pathway membuktikan bahwa NLRP3 berperan pada inflamasi kronik, sehingga untuk terapi beberapa penyakit dengan memblok (target terapi) pada NLRP3 pathway.

Kata Kunci: Dermatitis atopi, NLRP3 inflammasom, Sistem imun

NLRP3 Inflammasome in Atopic Dermatitis Systematic Review

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory process on the skin, with symptoms of itching and dry skin. The cause of AD is the interaction of genetic and environmental factors. The pathogenesis of AD is damage to the skin barrier, house dust mites (HDM), uric acid crystals, silica, asbestos, toxins, viral, bacterial, fungal, and protozoan pathogens can aggravate AD, by entering through the damaged skin barrier, and activating the NLRP3 inflammasome which will induce keratinocyte-mediated skin inflammation (keratinocytes). There is a lot of research on the function of the skin barrier which is related to the skin inflammatory process, the presence of gene mutations. A dry environment can also be the main cause of AD. Objective: review of several journals on NLRP3 inflammasome and atopic dermatitis. Methods: journals from 2013-2023, English language on PubMed database [34], Google Scholar [311], Proquest [684], keywords NLRP3 and atopic dermatitis. There were 26 articles found. Results: The NLRP3 inflammasome is a multiprotein that regulates the immune and inflammatory systems. NLRP3 is activated by PAMPs and DAMPs. NLRP3 oligomerizes as an activator of the inflammatory process by activating caspase-1 which initiates the release of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. Several studies of the NLRP3 inflammasome pathway have proven that NLRP3 plays a role in chronic inflammation, so that it can be used to treat several diseases by blocking (target therapy) the NLRP3 pathway.

Keywords: Atopic Dermatitis, NLRP3 inflammasome, immune system

PENDAHULUAN

Dermatitis atopi (DA) adalah penyakit kulit yang banyak didunia yang disebabkan karena kerusakan barrier kulit, sistem imun yang tidak berfungsi dan stress oksidasi dari lingkungan sekitar (Chang et al., 2023).

Pathogenesis yang penting adalah kerusakan *barrier* kulit, *house dust mite* (HDM), *uric acid crystals*, *silica*, *asbestos*, *toxins*, virus, bakteri, jamur, dan patogen protozoa dapat memperparah DA, dengan masuk melalui *barrier* kulit yang rusak, dan mengaktifkan *NLRP3 inflammasome* yang akan menginduksi *keratinocyte-mediated skin inflammation (keratinocytes)*(Blevin et al., 2022).

Banyak penelitian tentang fungsi *barrier* kulit yang berhubungan dengan proses inflamasi kulit, adanya mutasi gen *profilaggrin* dan *filaggrin* . Lingkungan yang kering juga dapat sebagai penyebab utama DA (Utsunomiya et al., 2018)

METODE

Metode: sistematis review jurnal dari tahun 2013-2023, berbahasa inggris pada *PubMed database* [34], *google scholar* [311], *proquest* [684], kata kunci *NLRP3* dan dermatitis atopi. Didapatkan 26 artikel penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

NLRP3 Inflammasome adalah multiprotein yang meregulasi sistem imun dan inflamasi, *NLRP3* diaktivasi oleh *PAMPs* dan *DAMPs*. *NLRP3 oligomerizes* mengaktifkan *caspase-1* yang menginisiasi pelepasan *pro-inflammatory cytokines IL-1 β* dan *IL-18*. *NLRP3 Inflammasome* mengaktifkan proses inflamasi. Artikel penelitian 26 di review, penelitian dilakukan pada sampel darah manusia, hewan coba dan kultur sel *HaCat*, dengan sebagian besar parameter tes: *skin disease scoring*, *western blot*, *ekstraksi RNA* dan *qRT-PCR* dan *ELISA*. Beberapa histologi, imunohistokimia, *immunofluorescence*, *flow*

cytometric, didapatkan 13 jurnal tentang terapi DA dengan menghambat *NLRP3 Inflammasome*: Ekstrak herbal *Pseudolaric acid B*(4), *Heparinoid powder*(6), Topical α -*Bisabolol (BIS)*(9), Ekstrak *Cicadidae Periostracum*(11), *Microneedle-assisted genome (MN patch)*(16), (-)- α -*Bisabolol (BIS)*(17), *Moringa concanensis L*(19), *Abietic Acid*(21), *Coffea arabica Extract*(22), *Gu-Ben-Hua-Shi (AESS)*(24), *Icariin*(25), *Mentha arvensis Essential Oil*(26). Satu marker, *Pyroptosis related biological markers (PRBMs)*(23). Empat jurnal bahan yang memicu *NLRP3 Inflammasome*: Jamur *Malassezia*(2), *Staphylococcus aureus*(10), *Malassezia restricta*, *Malassezia globose*, *Malassezia sympodialis* pada sel keratin manusia (14) dan rokok(20). Penelitian pada sampel darah manusia untuk menilai *NLRP3 Inflammasome*(1), Efek *NGR1* pada model DA, menggunakan RAW264.7 sel makrofag diberi sel inflamasi DA(7), *Long-chain saturated fatty acids* pada air susu manusia(13), *IL-33* berhubungan dengan *NLRP3* di epitel sel pada DA(15). Penelitian dengan menggunakan hewan coba: faktor inflamasi *caspase 1* dan *11(3)*, *Fat-1 transgenik mice* diinduksi DA untuk proses inflamasi(5), *DA spontan pada tikus dengan kerusakan barrier kulit (filaggrin)*(8), *Mdivi-1* meringankan DA dengan menghambat *NLRP3 inflammasome*(12), Gangguan mental pada dermatitis atopi terdapat respon neuroinflamasi di hippocampus dan terjadi peningkatan *NLRP3*, *caspase-1* dan *IL-1 β* (18)

Tabel 1. Sistematik review jurnal

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
1	(Niebuhr et al., 2014)	<i>Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu</i>	a. Sampel darah pasien DA dan yang normal, b. Isolasi sel monosit, keratinosit c. Imunohistokimia dan immunofluorescence	a. <i>Flow cytometri c analysis</i> b. <i>qRT-PCR</i> c. <i>ELISA</i>	<i>NLRP3</i> dan <i>caspase1</i> berkurang pada lesi DA dibandingkan <i>Psoriasis</i> dan normal

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
2	(Kistowska et al., 2014)	<i>Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling</i>	a. Jamur <i>Malassezia (M. japonica, M. slooffiae, M. sympodialis)</i> b. C57BL/6 mice c. Kultur sel dendrit manusia (monosit), sel <i>mononuclear</i> darah tepi, <i>keratinocyte</i>	a. Imunohistokimia b. <i>Western blotting</i> c. ELISA.	<i>Malassezia spp</i> sangat kuat menginduksi faktor proinflamasi (NLRP3)
3	(Douglas et al., 2015)	<i>The Inflammatory Caspases-1 and -11 Mediate the Pathogenesis of Dermatitis in Sharpin-Deficient Mice</i>	a. Tikus DA diambil jaringan kulit, lien, hepar b. Darahnya (<i>bone marrow derived macrophage culture</i>)	a. <i>Quantitative real-time PCR</i> . b. ELISA c. Histologi jaringan kulit, lien dan hepar d. <i>Skin disease scoring</i> . e. <i>Flow cytometry</i>	Inflammasome berperan dalam penyakit kulit
4	(Y. Wang et al., 2017)	<i>Pseudolaric acid B extracted from the Chinese medicinal herb Cortex Pseudolaricis ameliorates DNFB-induced atopic dermatitis-like skin lesions in BALB/c mic</i>	a. Ekstrak herbal <i>Pseudolaric acid B</i> b. BALB/c mice DA	a. <i>Skin disease scoring</i> . b. ELISA c. qRT-PCR	<i>Pseudolaric acid B</i> extracted from the Chinese medicinal herb, menghambat NLRP3 dan menurunkan level IgE

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
5	(Jang et al., 2018)	<i>Atopic dermatitis-like skin lesions are suppressed in fat-1 transgenic mice through the inhibition of inflammasomes</i>	<i>fat-1 transgenic mice</i>	a. IgE dalam darah. b. Flow cytometry c. Histologi jaringan telinga. d. ELISA	<i>NLRP3</i> berhubungan dengan DA dengan mengaktifkan respon inflamasi alergi. Inhibisi <i>NLRP3</i> dapat sebagai terapi DA
6	(Utsunomiya et al., 2018)	<i>Heparinoid suppresses Der-p-induced IL-16 production by inhibiting ERK and p38 MAPK pathways in keratinocytes</i>	a. Heparinoid powder b. Dermatophagoides pteronyssinus (Der-p) c. Kultur sel keratinosit manusia d. Living skin equivalent (LSE)	a. RNA-qRT-PCR. b. ELISA c. Tes Trypan blue d. Western blot dan ekstraksi protein	<i>Heparinoid</i> menghambat <i>NLRP3 inflammasome</i>
7	(M. Wang & Ma, 2019)	<i>Effect of NGR1 on the atopic dermatitis model and its mechanisms</i>	Sel makrofag RAW26.7	a. Cell viability assay b. NO level detection c. ELISA d. qRT-PCR e. Western blot	<i>NGR1</i> menghambat sitokin proinflamasi yang akan menghambat <i>NLRP3 inflammasome</i>
8	(Schwartz et al., 2019)	<i>Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of</i>	Tikus dengan mutasi gen <i>filaggrin</i> yang secara spontan DA	a. Skin disease score b. Multiplex immune assay	<i>IL-16</i> berperan penting pada inflamasi kronis tikus dengan <i>barrier</i> kulit yang rusak

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
		<i>ILC2 and mediated by IL-18</i>		<i>c. Flow cytometry</i>	
9	(Nagoor Meeran et al., 2020)	<i>α-Bisabolol protects against β-adrenergic agonist-induced myocardial infarction in rats by attenuating inflammation, lysosomal dysfunction, NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagic flux</i>	a. <i>BALB/c mice dan sel mast dari sumsum tulang</i> b. <i>Topical α-Bisabolol (BIS)</i>	Histopatologi kulit	<i>α-Bisabolol</i> mengurangi terjadinya DA sebagai inhibitor sel mast
10	(X. Wang et al., 2020)	<i>Orchestration of human macrophage NLRP3 inflammasome activation by Staphylococcus aureus extracellular vesicles</i>	a. <i>Staphylococcus aureus</i> b. Sel monosit manusia (darah perifer) dan Tikus	a. <i>Immunoblots</i> b. <i>Confocal microscopy</i> c. <i>Membrane fluidity assay</i> d. <i>Proteinase K assay</i> e. <i>ELISA</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> bagian toksin ekstraseluler berperan penting aktivasi NLRP3 inflammasome
11	(G. Park et al., 2021)	<i>Cicadidae Periostracum Attenuates Atopic Dermatitis Symptoms and Pathology via</i>	a. Ekstrak <i>Cicadidae Periostracum</i> b. Tikus experiment diinduksi	a. Analisa Histopatologi b. <i>Skin disease scoring</i>	Terapi <i>Cicadidae Periostracum</i> menurunkan komponen inflamasi dengan menekan

Kedokteran Bekelanjutan 3 DV FK UWKS

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
		<i>the Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation</i>	<i>house dust mite</i> <i>c. HaCat keratinocyte manusia</i>	<i>c. 3D human skin equivalent system</i>	<i>NLRP3 inflammasome</i>
12	(L. Li et al., 2021)	<i>Mdivi-1 alleviates atopic dermatitis through the inhibition of NLRP3 inflammasome</i>	<i>a. Mdivi-1</i> <i>b. Sel kultur Keratinocyte manusia dan BALB/c mice</i>	<i>a. Histopatologi, immunofluorescence</i> <i>b. Skin disease scoring</i> <i>c. Western blot assay</i> <i>d. LDH release assay.</i> <i>e. Total RNA extraction kit.</i> <i>f. ROS assay kit</i> <i>g. ELISA</i>	<i>Mdivi-1 menghambat NLRP3 inflammasome</i>
13	(Kong et al., 2021)	<i>Long-chain saturated fatty acids in breast milk are associated with the pathogenesis of atopic dermatitis via induction of inflammatory ILC3s</i>	<i>a. Data bayi di rumah sakit Chiba tahun 2007-2008 dengan Riwayat alergi pada orang tuanya</i> <i>b. Quesiner pada orang tuanya</i> <i>c. Air susu manusia DA dan normal yang di frozen</i>	<i>a. Skin disease scoring</i> <i>b. Isolasi sel limfosit pada usus dan kulit</i> <i>c. Western blot assay</i> <i>d. Flow cytometry</i> <i>e. Histologi dan immunohistology</i>	Mikrobiota manusia dan tikus berbeda, tetapi keduanya meningkatkan DA dengan inflamasi pada usus, berhubungan dengan inflamasi pada kulit

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
			d. Tikus	f. RNA sequencing analysis g. Fecal sampling dan 16S rRNA amplicon sequencing	
14	(H. R. Park et al., 2021)	<i>Inflammasome-mediated Inflammation by Malassezia in human keratinocytes: A comparative analysis with different strains</i>	a. <i>Malassezia restricta</i> , <i>Malassezia globosa</i> , <i>Malassezia sympodialis</i> b. HaCat cell culture	a. Real-Time PCR b. Western Blot Analysis	Stimulasi <i>Malassezia</i> meningkatkan NLRP3 Inflammasome pada keratinosit manusia
15	(Zheng et al., 2021)	<i>A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis</i>	a. BALB/c mice jantan b. MC903 model DA c. Kultur sel HaCat dan Raw264.7	a. Histologi dan immunohistokimia b. Immunofluorescence c. Immunoblot analysis d. Immunoprecipitation assay e. Ekstraksi RNA dan real-time PCR f. ELISA	IL-33 berhubungan dengan NLRP3 di epitel sel pada DA
16	(Wan et al., 2021)	<i>Microneedle-assisted</i>	a. MN patch (DNCB=2,4-	a. Scanning electron	Topikal MN akan

Kedokteran Bekelanjutan 3 DV FK UWKS

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
		<i>genome editing: A transdermal strategy of targeting NLRP3 by CRISPR-Cas9 for synergistic therapy of inflammatory skin disorders</i>	<i>dinitrochloro benzene), Imiquimod cream, Dex cream, tacrolimus ointment, penicillin-streptomycin</i> <i>b. BALB/c mice jantan</i>	<i>microscop e (SEM)</i> <i>b. Transmiss ion electron microscop e (TEM).</i> <i>c. Dynamic light scattering (DLS)</i> <i>d. Fluoresce n image.</i> <i>e. Western blots</i> <i>f. PCR</i> <i>g. ELISA</i>	mengganggu NLRP3 melalui mutasi gen pada jaringan epidermis dan dermis
17	(G. Li et al., 2022)	<i>(-)-α-Bisabolol Alleviates Atopic Dermatitis by Inhibiting MAPK and NF-κB Signaling in Mast Cell</i>	<i>a. BIS</i> <i>b. DNCB-induced DA</i> <i>c. BALB/c mice betina</i>	<i>a. Skin disease scoring</i> <i>b. Kultur sel makrofag (sumsum tulang)</i> <i>c. Western blot</i> <i>d. Cell viability analysis, Histamine assay</i> <i>e. B-hexosami nidase release assay</i> <i>f. ELISA</i>	<i>(-)-α-Bisabolol</i> menekan reaksi IgE, membuat DA membaik dengan mencegah degranulasi sel mast

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
18	(Yuan et al., 2022)	<i>NLRP3 neuroinflammatory factors may be involved in atopic dermatitis mental disorders: an animal study</i>	a. DNCB-induced DA b. BALB/c mice	a. Skin disease scoring b. Histologi c. Behavioral experiments (maze assay, tail suspension test) d. Western blot	Gangguan mental pada dermatitis atopi terdapat respon neuroinflamasi di hippocampus dan terjadi peningkatan <i>NLRP3</i> , <i>caspase-1</i> dan <i>IL-1β</i>
19	(K. M. Kim et al., 2022)	<i>Moringa concanensis L. Alleviates DNCB-Induced Atopic Dermatitis-like Symptoms by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1β in BALB/c Mice</i>	a. BALB/c mice betina induksi DNCB untuk DA b. Ekstrak etanol <i>M. concanensis</i> c. Kultur sel dan viabilitas sel (<i>HaCaT</i> keratinocyte)	a. Skin disease scoring b. western Blots Analysis c. ekstraksi RNA dan qRT-PCR d. ELISA e. Analysis of Quadrupole Time of Flight (Q-TOF) Mass spectrometry	<i>M. concanensis</i> menghambat pembentukan <i>NLRP3</i> melalui <i>JNK/AP-1/NF-KκB</i> pada <i>HaCaT</i> keratinosit
20	(Prioux et al., 2022)	<i>Inflammasome involvement in CS-induced damage in HaCaT keratinocytes</i>	a. Kultur sel (<i>HaCaT</i> keratinocyte), MTT viability test b. Paparan rokok	a. Immunocytochemistry b. Protein carbonyls (OxyBlot assay)	Rokok juga berefek pada kulit (memicu inflamasi dan sistem imun), <i>NLRP3</i> inflammasome teraktivasi

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
				<p>c. Protein ekstraksi dan western blots</p> <p>d. Ekstraksi nuclear cytosolic protein (sel HaCaT)</p> <p>e. ASC oligomerization sel HaCaT</p> <p>f. Ekstraksi RNA dan qRT-PCR.</p> <p>g. ELISA</p>	
21	(J. Park et al., 2023)	<i>Anti-Atopic Dermatitis Effects of Abietic Acid Isolated from Rosin under Condition Optimized by Response Surface Methodology in DNCB-Spread BALB/c Mice</i>	<p>a. RSM dan CCD analysis untuk mengekstraksi Abietic Acid</p> <p>b. Isolation dan purification abietic acid dari rosin</p> <p>c. HPLC, LC-MS, FTIR analysis</p> <p>d. Assay for Hyaluronidase (HAase) inhibition activity</p> <p>e. Free radical scavenging activity assay</p>	<p>a. Menilai berat Lien dan ukuran kelenjar getah bening</p> <p>b. Dermatitis score.</p> <p>c. Histopathology</p> <p>d. Western Blot analysis</p> <p>e. qRT-PCR</p> <p>f. ELISA</p>	<i>Abietic Acid</i> dapat sebagai obat untuk dermatitis atopi

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
			<p><i>f. Cell culture dan viability RAW264.7 sel makrofag tikus</i></p> <p><i>g. NO Concentration</i></p> <p><i>h. BALB/c mice jantan</i></p>		
22	(Chang et al., 2023)	<i>Coffea arabica Extract Attenuates Atopic Dermatitis-like Skin Lesions by Regulating NLRP3 Inflammasome Expression and Skin Barrier Functions</i>	<p><i>a. Coffea arabica Extract</i></p> <p><i>b. Kultur sel dan viabilitas sel (HaCaT keratinocyte)</i></p> <p><i>c. BALB/c mice betina</i></p> <p><i>d. Intracellular ROS Scavenging assay</i></p>	<p><i>a. Skin disease scoring</i></p> <p><i>b. Western blot</i></p> <p><i>c. Immunofluorescence</i></p> <p><i>d. Secreted protein measurement</i></p>	<i>Coffea arabica Extract</i> menurunkan ROS, menghambat NF- κ B, mengurangi sekresi IL-1 β dan IL-6, memperbaiki barrier kulit
23	(Wu et al., 2023)	<i>Construction and verification of atopic dermatitis diagnostic model based on pyroptosis related biological markers using machine learning methods</i>	<i>Gen pyroptosis (PRGs)</i>	<i>Weighted correlation network analysis (WGCNA) pada machine learning methods</i>	<i>Pyroptosis related biological markers (PRBMs)</i> sebagai marker mendiagnosa dermatitis atopi
24	(X. Li et al., 2023)	<i>Gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula</i>	<i>a. Gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula</i>	<i>a. Ultra high performance liquid</i>	<i>Gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula</i> menghambat IL-

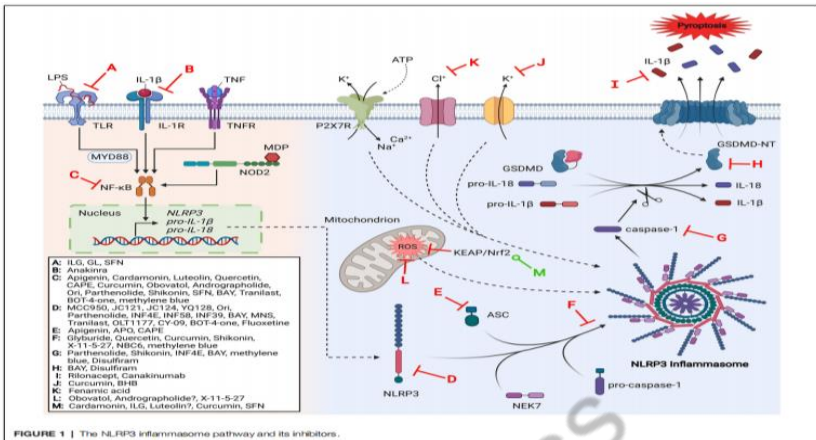
No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
		<i>ameliorates atopic dermatitis via regulating NLRP3 signaling pathways</i>	<i>b. BALB/c mice induksi DNCB</i>	<i>chromatography/tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) b. Histopathology c. Western blot d. ELISA</i>	<i>1β dan IL-18, menurunkan kadar caspase-1 dan NLRP3</i>
25	(Zhao et al., 2023)	<i>Icariin restrains NLRP3 inflammasome-mediated Th2 immune responses and ameliorates atopic dermatitis through modulating a novel lncRNA MALAT1/miR-124-3p axis</i>	<i>a. Icariin b. BALB/c mice induksi DNCB</i>	<i>a. Dermatitis score b. Serum IgE, infiltrasi sel mast (Western blot)</i>	<i>Icariin menurunkan dermatitis score, IgE, sel mast dan barrier kulit diperbaiki. Inaktivasi NLRP3 inflammasome</i>
26	(S. Y. Kim et al., 2023)	<i>The Anti-Atopic Dermatitis Effects of Mentha arvensis Essential Oil Are Involved in the Inhibition of the NLRP3</i>	<i>a. Mentha arvensis Essential Oil b. Gas Chromatography-Mass Spectrometry c. BALB/c betina induksi DNCB</i>	<i>a. ELISA b. Western blot analysis c. Histopathology d. Double immunofluorescence</i>	<i>Mentha arvensis Essential Oil menghambat ekspresi NLRP3 dan caspase-1</i>

NLRP3 Inflammasome pada Dermatitis Atopi Sistematis Review

Anna Lewi Santoso, Ibrahim Njoto, Andra Agnes Al Aska, Jemima Lewi Santoso

No	Penulis	Judul	Metode dan material	Parameter tes	Hasil
		<i>Inflammasome in DNCB-Challenged Atopic Dermatitis BALB/c Mice</i>	<i>d. Isolasi sel makrofag (sumsum tulang)</i>		

UWKS Press



Gambar 1. NLRP 3 inflammasome pathway dan inhibitorynya (Blevins et al., 2022)

KESIMPULAN

NLRP3 inflammasome berperan pada inflamasi kronik, termasuk dermatitis atopi (DA), sehingga untuk terapi DA dapat memblok (target terapi) pada NLRP3 pathway

DAFTAR PUSTAKA

Blevins, H. M., Xu, Y., Biby, S., & Zhang, S. (2022). The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14(June), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.879021>

Cela, L., Brindisi, G., Gravina, A., Pastore, F., Semeraro, A., Bringheli, I., Marchetti, L., Morelli, R., Cinicola, B., Capponi, M., Gori, A., Pignataro, E., Piccioni, M. G., Zicari, A. M., & Anania, C. (2023). Molecular Mechanism and Clinical Effects of Probiotics in the Management of Cow's Milk Protein Allergy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129781>

Chang, Q. X., Lyu, J. L., Wu, P. Y., Wen, K. C., Chang, C. C., & Chiang, H. M. (2023). Coffea arabica Extract Attenuates Atopic Prosiding Seminar PKB 3 DV
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya | 73

- Dermatitis-like Skin Lesions by Regulating NLRP3 Inflammasome Expression and Skin Barrier Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15). <https://doi.org/10.3390/ijms241512367>
- Douglas, T., Champagne, C., Morizot, A., Lapointe, J.-M., & Saleh, M. (2015). The Inflammatory Caspases-1 and -11 Mediate the Pathogenesis of Dermatitis in Sharpin-Deficient Mice. *The Journal of Immunology*, 195(5), 2365–2373. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500542>
- Itamura, M., & Sawada, Y. (2022). Involvement of Atopic Dermatitis in the Development of Systemic Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms232113445>
- Jang, H. Y., Koo, J. H., Lee, S. M., & Park, B. H. (2018). Atopic dermatitis-like skin lesions are suppressed in fat-1 transgenic mice through the inhibition of inflammasomes. *Experimental and Molecular Medicine*, 50(6). <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0104-3>
- Kim, K. M., Kim, S. Y., Mony, T. J., Bae, H. J., Choi, S. H., Choi, Y. Y., An, J. Y., Kim, H. J., Cho, Y. E., Sowndhararajan, K., & Park, S. J. (2022). Moringa concanensis L. Alleviates DNCB-Induced Atopic Dermatitis-like Symptoms by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1 β in BALB/c Mice. *Pharmaceuticals*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/ph15101217>
- Kim, S. Y., Sapkota, A., Bae, Y. J., Choi, S. H., Bae, H. J., Kim, H. J., Cho, Y. E., Choi, Y. Y., An, J. Y., Cho, S. Y., Hong, S. H., Choi, J. W., & Park, S. J. (2023). The Anti-Atopic Dermatitis Effects of Mentha arvensis Essential Oil Are Involved in the Inhibition of the NLRP3 Inflammasome in DNCB-Challenged Atopic Dermatitis BALB/c Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9). <https://doi.org/10.3390/ijms24097720>
- Kistowska, M., Fenini, G., Jankovic, D., Feldmeyer, L., Kerl, K., Bosshard, P., Contassot, E., & French, L. E. (2014). Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling. *Experimental*

- Dermatology*, 23(12), 884–889.
<https://doi.org/10.1111/exd.12552>
- Kong, W. S., Tsuyama, N., Inoue, H., Guo, Y., Mokuda, S., Nobukiyo, A., Nakatani, N., Yamaide, F., Nakano, T., Kohno, Y., Ikeda, K., Nakanishi, Y., Ohno, H., Arita, M., Shimojo, N., & Kanno, M. (2021). Long-chain saturated fatty acids in breast milk are associated with the pathogenesis of atopic dermatitis via induction of inflammatory ILC3s. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92282-0>
- Li, G., Wu, H., Sun, L., Cheng, K., Lv, Z., Chen, K., Qian, F., & Li, Y. (2022). (-)- α -Bisabolol Alleviates Atopic Dermatitis by Inhibiting MAPK and NF- κ B Signaling in Mast Cell. *Molecules*, 27(13). <https://doi.org/10.3390/molecules27133985>
- Li, L., Mu, Z., Liu, P., Wang, Y., Yang, F., & Han, X. (2021). Mdivi-1 alleviates atopic dermatitis through the inhibition of NLRP3 inflammasome. *Experimental Dermatology*, 30(12), 1734–1744. <https://doi.org/10.1111/exd.14412>
- Li, X., Feng, L., Zhong, T., Mo, X., Wang, D., Gu, J., Chen, D., Zeng, X., & Yan, F. (2023). Gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula ameliorates atopic dermatitis via regulating NLRP3 signaling pathways. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(11), 101792. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101792>
- Nagoor Meeran, M. F., Azimullah, S., Laham, F., Tariq, S., Goyal, S. N., Adeghate, E., & Ojha, S. (2020). α -Bisabolol protects against β -adrenergic agonist-induced myocardial infarction in rats by attenuating inflammation, lysosomal dysfunction, NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagic flux. *Food and Function*, 11(1), 965–976. <https://doi.org/10.1039/c9fo00530g>
- Niebuhr, M., Baumert, K., Heratizadeh, A., Satzger, I., & Werfel, T. (2014). Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(8), 1058–1067. <https://doi.org/10.1111/all.12428>
- Park, G., Moon, B. C., Ryu, S. M., Kim, W. J., & Lim, H. S. (2021). Cicadidae Periostracum Attenuates Atopic Dermatitis

- Symptoms and Pathology via the Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8878153>
- Park, H. R., Oh, J. H., Lee, Y. J., Park, S. H., Lee, Y. W., Lee, S., Kang, H., & Kim, J. E. (2021). Inflammasome-mediated Inflammation by *Malassezia* in human keratinocytes: A comparative analysis with different strains. *Mycoses*, 64(3), 292–299. <https://doi.org/10.1111/myc.13214>
- Park, J., Kim, J. E., Jin, Y. J., Roh, Y. J., Song, H. J., Seol, A., Park, S. H., Seo, S., Lee, H., & Hwang, D. Y. (2023). Anti-Atopic Dermatitis Effects of Abietic Acid Isolated from Rosin under Condition Optimized by Response Surface Methodology in DNCB-Spread BALB/c Mice. *Pharmaceuticals*, 16(3). <https://doi.org/10.3390/ph16030407>
- Prakash, A. V., Park, I. H., Park, J. W., Bae, J. P., Lee, G. S., & Kang, T. J. (2023). NLRP3 Inflammasome as Therapeutic Targets in Inflammatory Diseases. *Biomolecules and Therapeutics*, 31(4), 395–401. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2023.099>
- Prieux, R., Ferrara, F., Cervellati, F., Guiotto, A., Benedusi, M., & Valacchi, G. (2022). Inflammasome involvement in CS-induced damage in HaCaT keratinocytes. *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*, 58(4), 335–348. <https://doi.org/10.1007/s11626-022-00658-x>
- Schwartz, C., Moran, T., Saunders, S. P., Kaszlikowska, A., Floudas, A., Bom, J., Nunez, G., Iwakura, Y., O’Neill, L., Irvine, A. D., McKenzie, A. N. J., Ogg, G., Walsh, P. T., Demengeot, J., & Fallon, P. G. (2019). Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL-1 β . *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(10), 1920–1933. <https://doi.org/10.1111/all.13801>
- Utsunomiya, R., Dai, X., Murakami, M., Masuda, K., Okazaki, H., Tsuda, T., Mori, H., Shiraishi, K., Tohyama, M., & Sayama, K. (2018). Heparinoid suppresses Der p-induced IL-1 β production by inhibiting ERK and p38 MAPK pathways in keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 27(9), 981–988.

- <https://doi.org/10.1111/exd.13685>
- Wan, T., Pan, Q., & Ping, Y. (2021). Microneedle-assisted genome editing: A transdermal strategy of targeting NLRP3 by CRISPR-Cas9 for synergistic therapy of inflammatory skin disorders. *Science Advances*, 7(11). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe2888>
- Wang, M., & Ma, J. (2019). Effect of NGR1 on the atopic dermatitis model and its mechanisms. *Open Medicine (Poland)*, 14(1), 847–853. <https://doi.org/10.1515/MED-2019-0099>
- Wang, X., Eagen, W. J., & Lee, J. C. (2020). Orchestration of human macrophage NLRP3 inflammasome activation by *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(6), 3174–3184. <https://doi.org/10.1073/pnas.1915829117>
- Wang, Y., Zhang, M., Liu, M., Zhang, L., Chen, H., & Li, T. (2017). Pseudolaric acid B extracted from the Chinese medicinal herb *Cortex Pseudolaricis* ameliorates DNFB-induced atopic dermatitis-like skin lesions in BALB/c mic. *Traditional Medicine Research*, 2(4), 169–175. <https://doi.org/10.53388/tmr201708056>
- Wu, W., Chen, G., Zhang, Z., He, M., Li, H., & Yan, F. (2023). Construction and verification of atopic dermatitis diagnostic model based on pyroptosis related biological markers using machine learning methods. *BMC Medical Genomics*, 16(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01552-5>
- Yuan, H., Sun, Y., Zhang, S., Feng, J., Tian, Z., Liu, J., Wang, H., Gao, Y., Tang, Y., & Zheng, F. (2022). NLRP3 neuroinflammatory factors may be involved in atopic dermatitis mental disorders: an animal study. *Frontiers in Pharmacology*, 13(October), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.966279>
- Zhao, W., Yu, H. H., Meng, W. W., Liu, A. M., Zhang, B. X., Wang, Y., Li, J., Wang, L., & Fang, Y. F. (2023). Icariin restrains NLRP3 inflammasome-mediated Th2 immune responses and ameliorates atopic dermatitis through modulating a novel lncRNA MALAT1/miR-124-3p axis. *Pharmaceutical Biology*,

61(1), 1249–1259.

<https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2244004>

Zheng, J., Yao, L., Zhou, Y., Gu, X., Wang, C., Bao, K., Sun, Y., & Hong, M. (2021). A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis. *Cell Death and Disease*, 12(10), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04159-9>

UWKS Press

Karakteristik Penderita Sindroma Dapson pada Orang Asli Papua di Kota Jayapura Tahun 2021-2022

Inneke V Sumolang^{1*}, Astrina Rosaria Indah², Timothy V.P
Reba², Indra Rante², Yemima Kristina², Isak Samay²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran
Universitas Cenderawasih Jayapura/ RSUD Abepura -Jayapura

²Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih Jayapura

*Email: vividrspkk@gmail.com

Abstrak

Sindroma dapson adalah suatu bentuk reaksi hipersensitivitas terhadap dapson atau sulfone yang ditandai dengan demam, erupsi kulit, dan kelainan organ internal. Dapson merupakan obat antibiotika yang digunakan dalam regimen multi drug therapy pada kusta. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan gambaran sindroma dapson pada orang asli Papua di Kota Jayapura. Desain penelitian Analisis deskriptif dengan menggunakan data dan laporan pasien sindroma dapson di Puskesmas kota Jayapura. Dalam penelitian ini terdapat 23 kasus sindroma Dapson di Kota Jayapura dalam kurun waktu 2019-2021. Dari 23 kasus didapatkan 22 kasus atau 95,65% suku asli Papua. Kelompok Usia terbanyak adalah 17-60 tahun (78,26%), dan terbanyak adalah perempuan (60,87%). Berdasarkan jenis kusta, penderita dapson merupakan tipe multibasiler (86,96%). Data Penderita sindroma Dapson pada orang asli Papua di Kota Jayapura dibandingkan dengan non Papua sangat tinggi Hal ini dapat memberikan informasi untuk mencari penyebab tingginya sindrom dapson pada orang asli Papua. Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai upaya mengurangi efek samping pemberian multi drug treatment pada penderita kusta dimana salah satu komponen terapi yaitu dapson pada penderita kusta di Papua.

Kata Kunci: Jayapura, Orang Papua, Sindroma Dapson

Characteristics of Dapsone Syndrome Sufferers among Indigenous Papuans in Jayapura City 2021-2022

Abstract

Dapsone syndrome is a form of hypersensitivity reaction to dapsone or sulfone which is characterized by fever, skin eruptions and internal organ abnormalities. Dapsone is an antibiotic drug used in a multi-drug therapy regimen for leprosy. This research was conducted to obtain an overview of dapsone syndrome in indigenous Papuans in Jayapura City. Research design Descriptive analysis using data and reports from dapsone syndrome patients at the Jayapura City Health Center. In this research, there were 23 cases of Dapsone syndrome in Jayapura City in the 2019-2021 period. Of the 23 cases, 22 cases were found or 95.65% were indigenous Papuans. The largest age group is 17-60 years (78.26%), and most are women (60.87%). Based on the type of leprosy, dapsone sufferers are multibacillary type (86.96%). Data on Dapsone syndrome sufferers among native Papuans in Jayapura City compared to non-Papuans is very high. This can provide information to find the cause of the high rate of dapsone syndrome in native Papuans. The results of this research can be used as an effort to reduce the side effects of giving multi-drug treatment to leprosy sufferers, where one component of the therapy is dapsone for leprosy sufferers in Papua.

Keywords: *Jayapura, Papuans, Dapsone Syndrome*

PENDAHULUAN

Kusta masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Salah satu pengendalian penyakit kusta deteksi dini kasus dan terapi dengan menggunakan regimen Multi Drug Therapy (MDT) sebagaimana rekomendasi World Health Organization (WHO). Adapun obat-obat yang digunakan untuk mengobati kusta terdiri dari kombinasi obat, yaitu dapson, rifampisin, dan klofazimin. (WHO, 2018) Indonesia, negara yang menempati posisi ke-3 dengan angka kejadian sebanyak

18.248 kasus baru kusta, dengan 1.363 kasus cacat tingkat II dan 14.165 kasus dengan kusta tipe MB. Menurut WHO pada tahun 2016 jumlah kasus kusta secara global sebanyak 214.783 kasus dan kasus terbanyak terdapat di Asia Tenggara. (Papua, 2019; WHO, 2018)

Jumlah kasus baru penyakit kusta di provinsi Papua tercatat sebanyak 1.437 kasus kusta dengan angka kejadian sebanyak 24 kasus cacat tingkat II serta 1.006 kasus dengan tipe MB. Kota Jayapura menduduki posisi ke-1 dengan angka kejadian sebanyak 316 kasus baru kusta dengan angka kejadian cacat tingkat II sebanyak 6 kasus serta 267 kasus MB. (Papua, 2019). Sindroma dapson atau reaksi hipersensitivitas akibat dapson pertama kali ditemukan oleh Lowe pada tahun 1949 di Nigeria pada pasien penderita kusta. Pada tahun 1951, Allday dan Barnes menciptakan istilah Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS) pada kasus reaksi hipersensitivitas akibat dapson. Kejadian DHS sering terjadi di negara Asia terutama India dan China. Menurut Tian W et al, angka kejadian DHS sekitar 1% dengan angka mortalitas sebesar 11,1%. (Pereira, Vaz, Kotha, & Santosh, 2014). Di Indonesia belum terdapat laporan yang pasti tentang prevalensi hipersensitivitas dapson pada penderita kusta, namun pernah dilaporkan pada suku tertentu di Papua Barat, terdapat 1:100 kasus pada penderita dengan alergi terhadap DDS. (Pongtiku A, Kayame R, Sumolang I.V, Beerli I.S. Wopari, 2016)

Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS) merupakan reaksi hipersensitivitas yang timbul setelah 5-6 minggu sampai 6 bulan pemakaian sehingga sering disebut "Five Weeks Dermatitis". Jenis ini merupakan sindrom Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). Pada populasi di Cina Menurut studi yang telah dilakukan ditemukan bahwa gen HLA-B*13:01 dan Major Histocompatibility Complex (MHC) berperan dalam timbulnya DHS. Papua Nugini merupakan negara dengan populasi HLA-B*13:01 tertinggi dibandingkan populasi lain. Data mengenai HLA-B*13:01 di Papua belum dipublikasikan. Pemeriksaan gen HLA-B*13:01 digunakan sebagai marker alergi Dapsone, berguna untuk menentukan keamanan MDT pada pasien. Jika pasien positif membawa gen HLA-B*13:01 maka terapi MDT dilakukan tanpa pemberian Dapsone. (Vanini & Hutomo, 2010). Tujuan penelitian ini

adalah untuk mengetahui penyebab sindrom dapson pada orang asli Papua penderita kusta yang Penderita Kusta di Kota Jayapura.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan pendekatan potong lintang. Pengumpulan sampel berupa total sampling semua penderita Sindrom Dapson secara klinis dan laboratorium yang didiagnosis oleh dokter spesialis kulit di kota Jayapura, Papua tahun 2019-2020. Kriteria inklusi adalah penderita Sindrom Dapson secara klinis dan laboratorium yang didiagnosis oleh dokter spesialis kulit di kota Jayapura, Papua tahun 2019-2020. Kriteria eksklusi adalah data yang tidak lengkap. Sumber data adalah data sekunder rekam medik di Puskesmas dan Dinas Kesehatan Kota Jayapura. Data yang dikumpulkan adalah data distribusi Puskesmas tempat berobat, etnis, usia, jenis kelamin dan jenis kusta. Analisis dilakukan menggunakan IBS SPSS Statistic 23.0. Analisis data univariat yang dilakukan adalah distribusi frekuensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinis

Variabel	Total (n=23)
Distribusi Puskesmas	
Puskemas Hamadi	9 (39,13 %)
Puskemas Waena	2 (8,70 %)
Puskemas Elly Uyo	7 (30,43%)
Puskemas Kotaraja	2 (8,70 %)
Puskemas Jayapura Utara	3 (13,04%)
Asal suku	
Papua	22 (95,65 %)
Non Papua	1 (4,35%)
Usia (tahun)	
5 - 11	1(4,35%)
12 - 16	4 (17,39 %)
17 - 60	18 (78,26%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	9 (39,13%)
Perempuan	14 (60.87 %)

Variabel	Total (n=23)
Jenis Kusta	
Kusta Multibasiler	20 (86.96%)
Kusta Pausibasiler	3 (13,04%)

Pasien Sindroma Dapson ditemukan sebagian besar di puskesmas Hamadi 39,13%, asal suku sebagian besar dari Papua 95,65 %, usia pasien Sindroma Dapson terbanyak 78,26%, jenis kelamin terbanyak adalah Perempuan 60,87 %, dan jenis kusta terbanyak adalah Multibasiler 86,96%.

Penanggulangan kusta di Indonesia mengalami banyak tantangan terutama tercapainya eliminasi kusta. Alergi terhadap dapson atau *Dapsone Hypersensitivity Syndrome* (DHS) akan menambah stigma pada pengobatan kusta karena menjadi beban tambahan penderita kusta dalam hal pengobatan terhadap bakteri itu sendiri serta pengobatan terhadap alergi dapson yang juga memerlukan waktu yang cukup lama bahkan bila tidak ditangani dengan secepatnya bisa menimbulkan kematian.

Dua puluh tiga penderita dalam penelitian ini diteliti pada 5 puskesmas kota Jayapura dari 10 Puskesmas yang ada di kota Jayapura yaitu puskesmas Hamadi, Waena, Elly Uyo, Kotaraja, dan Jayapura Utara. Kota Jayapura merupakan daerah endemik kusta dari berbagai suku di Papua maupun daerah di Indonesia. Papua merupakan daerah yang memiliki nilai kekerabatan tinggi karena masih terikat sebagai keluarga dekat yang membentuk satu kelompok masyarakat. Kekerabatan yang tinggi di tengah kota dengan derajat kesehatan dan lingkungan yang buruk serta kesadaran dan pengetahuan masyarakat yang kurang terhadap penyakit kusta menjadikan kasus penyakit kusta cukup tinggi di Papua. (Papua, 2019)

Faktor yang berperan penting dalam perkembangan hipersensitivitas Dapson dipengaruhi oleh keberadaan antigen obat oleh protein MHC, genotipe pasien, dan fenotipe pasien. Dengan demikian, dapson 4'4'-diaminodiphenylsulfone dan metabolitnya, alel HLA, dan limfosit T mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis sindroma hipersensitivitas Dapson. Alel HLA spesifik diketahui

sebagai penentu utama respon imun yang diinduksi obat dan cedera jaringan sejak tahun 2002. Tidak ada faktor risiko genetik untuk yang teridentifikasi hingga tahun 2013. HLA-B*13:01 telah ditemukan sebagai faktor risiko yang kuat untuk sindroma hipersensitivitas Dapson, menurut penelitian genome dan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) I pada populasi Cina. Jenis HLA yang sama telah diteliti di Taiwan (China), Jepang, Thailand, Malaysia, India, Korea, dan Papua. (Zhao et al., 2023)

Pada penelitian ini, distribusi berdasarkan asal suku, didapatkan didapatkan bahwa sebagian besar merupakan suku Papua 95,65%. Pada penelitian yang dilakukan di Papua tahun 2020 ditemukan bahwa dibandingkan dengan penelitian di Cina dan Thailand, odds ratio sebesar 11 kali lipat dari yang dilaporkan di Cina dan 4,3 kali lipat dari yang dilaporkan di Thailand. Hal ini disebabkan kontribusi HLA-B*13:01 yang tinggi pada orang Papua. Di Cina, frekuensi HLA-B*13:01 berkisar antara 3–8% di seluruh Cina Utara dan Selatan, tetapi untuk orang Melanesia dan Aborigin Australia yang secara evolusioner berkerabat dengan orang Papua, frekuensi alel dapat mencapai hingga 28%. (Krismawati et al., 2020)

Kelompok umur penderita sindroma hipersensitivitas Dapson yang diperiksa bervariasi dengan kelompok umur terbanyak adalah 17-60 tahun yaitu 78,26%. Berdasarkan penelitian *systematic review* mengenai sindroma hipersensitivitas Dapson terbanyak pada usia 35,2 tahun. (Lorenz, Wozel, & Schmit, 2012). Pada penelitian ini didapatkan yang terbanyak adalah perempuan 60,87%. Berdasarkan penelitian *systematic review* mengenai sindroma hipersensitivitas Dapson terbanyak adalah jenis kelamin perempuan. (Lorenz et al., 2012)

Berdasarkan jenis kusta pada penderita sindrom hipersensitivitas Dapson di Jayapura, didapatkan jenis multibasiler (MB) sebanyak 86,96%. Penelitian retrospektif di Nepal tahun 2017 mendapatkan sebanyak 94,44 % penderita kusta jenis multibasiler mempunyai efek samping obat Dapson. (Guragain, Upadhayay, & Bhattarai, 2017)

KESIMPULAN

Terdapat 23 pasien yang menderita dapson sindrom atau Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS) dari kurun waktu 2021-2022. Ditemukan 95,65% penderita merupakan orang asli Papua. Penderita dapson sindrom atau DHS terbanyak didapatkan pada kelompok umur 17-60 tahun 78,26%, berdasarkan jenis kelamin terbanyak didapatkan perempuan 60,87%, berdasarkan jenis kusta didapatkan jenis multibasiler sebanyak 86,96%. Kasus Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS) pada penderita kusta orang asli Papua cukup tinggi. Hal ini dapat memberikan informasi dalam kehati-hatian pemberian obat MDT untuk mencegah terjadinya Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS).

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Instansi Dinas Kesehatan Kota Jayapura dan Petugas Kesehatan di Puskesmas Kota Jayapura yang sudah berperan dalam penelitian tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Guragain, S., Upadhayay, N., & Bhattarai, B. M. (2017). Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapson multidrug therapy: A retrospective study. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, *9*, 73–78. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S135846>
- Krismawati, H., Irwanto, A., Pongtiku, A., Irwan, I. D., Maladan, Y., Sitanggang, Y. A., ... Liu, J. (2020). Validation study of HLA-B*13:01 as a biomarker of dapson hypersensitivity syndrome in leprosy patients in Indonesia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *14*(10), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008746>
- Lorenz, M., Wozel, G., & Schmit, J. (2012). Hypersensitivity reactions to dapson: A systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, *92*(2), 194–199. <https://doi.org/10.2340/00015555-1268>
- Papua, D. K. P. (2019). *Laporan Tahunan Program Pengendalian Kusta. Dinas Kesehatan Provinsi Papua.*

- Pereira, C. M., Vaz, M., Kotha, S., & Santosh, N. H. (2014). Dapsone hypersensitivity syndrome with myocarditis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 62(8), 728–731. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/25856947>
- Pongtiku A, Kayame R, Sumolang I.V, Beeri I.S .Wopari, R. A. (2016). *Atlas Penyakit Terabaikan Di Tanah Papua*. Nulisbuku.
- Vanini, A., & Hutomo, M. (2010). Manifestasi Klinis Sindroma DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 22(1), 40–44.
- WHO. (2018). Global Leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy', *The Weekly Epidemiological Record (WER)*. *The Weekly Epidemiological Record (WER)*, 93(35), 444–456. Retrieved from <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9536>
- Zhao, Q., Sun, L., Sun, Y., Naisbitt, D., Liu, H., & Zhang, F. (2023). Dapsone hypersensitivity syndrome. *Chinese Medical Journal*, 136(13), 1560–1562. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002492>

Diagnosing Onychomycosis: A Case Report

Tanziela Firdausi Thahir¹, Enggar Yusrina Hasyati¹

¹General Practitioner, Seger Waras Medical Center, Surabaya,
Indonesia

Krukah Pasar Number 15, Surabaya, 60245, East Java, Indonesia

*Email: tanziela.thahir@gmail.com

Abstract

Onychomycosis is a widespread fungal infection of the nails. The nail plate may become discolored and/or thickened as a result of this fungal infection. Because onychomycosis is contagious and affects patients' quality of life, an accurate diagnosis is crucial. Combining a clinical exam with mycological testing ensures an accurate diagnosis. A 56-year-old man presented with a one-month-long history of itching on his right thumb. The thumb nail on the right hand was easily brittle and changed colour to a brownish-yellow. A physical examination and potassium hydroxide (KOH) testing were carried out. However, the results of the KOH test did not find specific hyphae. In spite of the meticulous collection, there is still a possibility that the part that was analyzed did not contain any fungal structures. The diagnosis of onychomycosis is established based on anamnesis, physical examination, and detection of infection (either fungal components or indications of onychomycosis) through visual inspection.

Keyword: human and disease, hyphae, KOH, onychomycosis, tropical fungal infection

Diagnosis Onikomikosis: Laporan Kasus

Abstrak

Onikomikosis adalah infeksi jamur yang tersebar luas pada kuku. Lempeng kuku mungkin berubah warna dan/atau menebal akibat infeksi jamur ini. Onikomikosis merupakan penyakit menular dan mempengaruhi kualitas hidup pasien, diagnosis yang akurat

sangatlah penting. Menggabungkan pemeriksaan klinis dengan pengujian mikologi dapat menegakkan diagnosis yang akurat. Seorang laki-laki berusia 56 tahun datang dengan riwayat gatal pada ibu jari tangan kanannya selama satu bulan. Kuku ibu jari tangan kanan mudah rapuh dan berubah warna menjadi kuning kecoklatan. Dilakukan pemeriksaan fisik dan uji kalium hidroksida (KOH). Namun hasil uji KOH tidak menemukan hifa spesifik. Meskipun pengumpulannya dilakukan dengan cermat, masih ada kemungkinan terdapat bagian yang dianalisis tidak mengandung jamur yang diinginkan. Diagnosis onikomikosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan deteksi infeksi (baik komponen jamur maupun indikasi onikomikosis) melalui pemeriksaan visual.

Kata Kunci: *manusia dan penyakit, hifa, KOH, onikomikosis, infeksi jamur tropis*

INTRODUCTION

Onychomycosis, commonly known as nail fungus, is a persistent fungal infection affecting the fingernails and/or toenails. This condition gradually deteriorates the nail plate as the fungus nourishes itself by consuming the keratin present in the nail (Mayser & Niehaus, 2023). The etiology of onychomycosis is mostly attributed to dermatophytes, which are responsible for around 60-70% of reported cases. Non-dermatophyte molds (NDMs) are implicated in around 20% of infections, whereas yeast accounts for 10-20% of cases (Lim et al., 2021). If the infection is not treated, it will progress and does not exhibit any inherent ability to repair itself. The composition of pathogens may exhibit variability in accordance with the specific climatic zones. The fungal infection lacks inherent self-healing properties and has the potential to serve as a catalyst for further mycosis lesions of the skin and infection complications. Therefore, treatment is recommended unless contraindications are present (Mayser & Niehaus, 2023).

According to recently published epidemiological studies, the global prevalence of onychomycosis in the general population is

about 5.5%. There is evidence that the prevalence is on the rise, possibly as a result of longer life expectancy, the use of occlusive modern footwear, the rising prevalence of obesity, and the urbanization of the population (Leung et al., 2019). The condition can occur at any age but is significantly more prevalent in adults than in children, and its prevalence increases with age, affecting approximately 50% of patients older than 70 (Falotico & Lipner, 2022; Leung et al., 2019).

Risk factors encompass several elements, including pre-existing dermatologic disorders including hyperhidrosis, tinea pedis, and psoriasis, alongside external variables such as occlusive shoes, trauma, and inadequate nail maintenance. Various comorbidities, including diabetes mellitus, immunosuppression, cancer, venous insufficiency, peripheral arterial disease, inflammatory bowel disease and obesity, have been identified as factors that contribute to an increased risk (Falotico & Lipner, 2022).

Typical physical examination observations entail the presence of yellow discoloration and thickness of the nail plate, as well as the occurrence of subungual hyperkeratosis, which can potentially lead to nail plate onycholysis. The therapeutic approach is founded upon the comprehensive assessment of the clinical presentation of the infection and the identification of the causative pathogen (Mayser & Niehaus, 2023). In order to establish a diagnosis of onychomycosis, it is necessary to validate the clinical suspicion by mycologic tests (Lim et al., 2021). In this study, we present a case report of a 56-year-old male patient with a diagnosis of onychomycosis despite the absence of identifiable hyphae in the KOH test.

CASE REPORT

A 56-year-old man presented with a primary concern of pruritus on the right thumb, persisting for a period of one month. Initially, the patient's right thumb felt itchy, and the edges of the nails began to appear damaged. Itching is occasionally experienced and intensifies with exposure to water. The right thumb nail on the affected hand has crevices, is easily brittle, and has changed colour to a brownish yellow. The patient has been administering wasp oil daily for the past

month as a means of alleviating itching. The patient reported an absence of any prior medical records indicating a history of hypertension, diabetes, or food and drug allergies. However, the patient acknowledges a previous occurrence of nail injury, but with little recollection of specific details. The patient does not have any family members who are also affected by the same condition. Regarding water-using activities, the patient consistently waters his front yard plants every morning and evening. In addition, the patient mopped the floors of his home and place of business daily. However, by taking twice-daily showers with soap, the patient maintains his hygiene. During the physical examination, the presence of *brownish-yellow* discoloration, subungual hyperkeratotic, and onycholysis were observed on the nail of the right thumb (Figure 1). A 10% KOH test was conducted, and the results of the testing did not detect any distinct hyphae (Figure 2). The patient was diagnosed with onychomycosis and prescribed a treatment regimen consisting of itraconazole 200 mg twice daily, along with the application of ciclopirox 8% to the affected nail once daily.



Figure 1. Nail of the right thumb

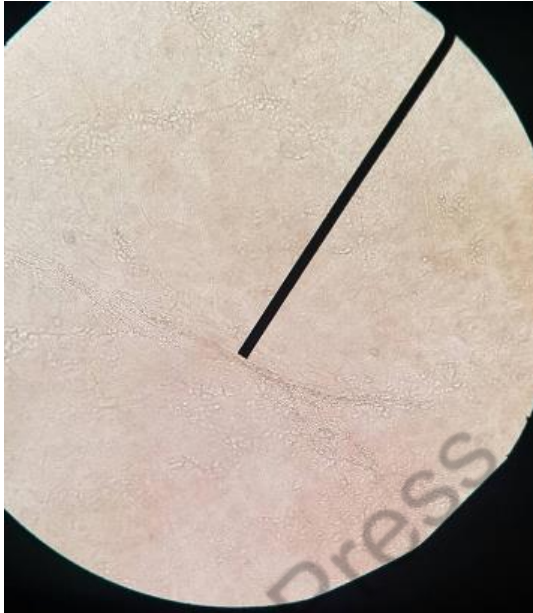


Figure 2. 10% KOH preparation

DISCUSSION

Onychomycosis refers to a fungal infection that affects the nail unit. When the etiology of onychomycosis is attributed to dermatophytes, it is referred to as tinea unguium. The word onychomycosis comprises not only infections caused by dermatophytes, but also those caused by yeasts and saprophytic molds (Bodman & Krishnamurthy, 2022). The prevalence study conducted in Indonesia has revealed a relatively low prevalence rate, specifically ranging from 3.5% to 4.7%, among those diagnosed with dermatomycosis (Widasmara & Sari, 2018). Onychomycosis has the potential to manifest at any stage of life; yet, its incidence escalates with advancing age (Falotico & Lipner, 2022). As a result of slower nail growth, older patients are particularly susceptible (Mayser & Niehaus, 2023). In this case, the patient is 56 years old, which is consistent with the theory that onychomycosis prevalence increases with advancing age.

Brownish-yellow discoloration, subungual hyperkeratotic, and onycholysis were observed on the right thumb nail during the patient's physical examination. This aligns with the prevailing scholarly literature that states that Onychomycosis commonly manifests as a chromatic alteration of the nail, characterized by a whitish or yellowish-brown hue. Additionally, there have been documented instances of discolorations on the nail plate, characterized by hues of violaceous, green, and black. Additional clinical manifestations include subungual hyperkeratosis, onycholysis, and onychauxis. The presence of dermatophytoma, characterized by the appearance of linear, solitary, or numerous bands in white, yellow, orange, or brown hues on the nail plate, is indicative of onychomycosis (Leung et al., 2019). The symptoms have the potential to deteriorate gradually until the nail disintegrates, and if left untreated, the skin may experience tenderness and inflammation. Individuals may experience localized pain and paresthesia in the nails that are impacted, as well as feelings of social humiliation. In instances of significant severity, individuals may exhibit onychodystrophy characterized by the presence of nail plate ridging, thickness, and cracking, as well as onychocryptosis and nail loss. Infections caused by NDM can also lead to the involvement of the nail matrix, resulting in irritation and pain around the periungual area (Falotico & Lipner, 2022).

The classification of onychomycosis is based on the location and extent of the disease. These classifications include distal and lateral subungual, superficial, endonyx, proximal subungual, and complete dystrophic onychomycosis. Distal and lateral subungual onychomycosis represents the prevailing form of onychomycosis; hence, the frequently reported characteristics of onychomycosis pertain to this particular subtype. Superficial onychomycosis is characterized by the presence of nail plate discoloration, superficial patches, and transverse striae. On the other hand, endonyx onychomycosis is distinguished by the occurrence of lamellar splitting, discoloration, and indentations. The primary manifestation of proximal subungual onychomycosis is the presence of a pale region on the proximal surface of the nail plate (Lim et al., 2021).

Dermatophytes are frequently implicated in the occurrence of onychomycosis, wherein *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* species account for a substantial majority, approximately 60-70%, of such infections. Yeasts are the primary cause in roughly 20% of cases of onychomycosis, whereas non-dermatophytes are responsible for the remaining 10% of cases. Research findings have indicated that the occurrence of mixed infections, non-dermatophytes, and yeasts is more widespread than previously acknowledged, particularly in regions with a warmer climate (Bermudez et al., 2023). Frequent occurrences of yeast infections are observed in the fingernails, particularly when the hands are regularly immersed in water. Significantly, the prevalence and infecting pathogen may exhibit variation based on the population under investigation, primarily because to disparities in geographic location, climatic conditions, and daily routines, encompassing occupations and individual behaviors (Falotico & Lipner, 2022). The patient in this particular case may have developed onychomycosis due to the prevailing climatic conditions in Indonesia and frequent engagement in water-related activities, such as mopping daily.

The confirmation of the diagnosis can be achieved using various methods, including direct microscopic examination using a KOH wet-mount preparation, histopathologic analysis of the trimmed afflicted nail plate with a Periodic-Acid-Schiff (PAS) stain, fungal culture, or Polymerase Chain Reaction (PCR) assays. The optimal test would encompass the identification of the fungus and its species, assessment of its viability, simplicity in execution with prompt outcomes and affordability, as well as exhibiting a high degree of specificity and sensitivity (Leung et al., 2019). However, many of these procedures are not accessible in primary health care. Consequently, only the KOH examination was performed for the patient in this case.

The process of KOH testing involves the utilization of a solution containing potassium hydroxide (usually with a concentration of 10-20% KOH to diminish the presence of keratin in nail samples. This reduction in keratin enhances the ability to observe fungal structures

more clearly when examining the samples under light microscopy (Leung et al., 2019). Additional processing of specimens can involve the application of various stains, including Calcofluor White, Evans Blue, Gram, Giemsa, and India Ink (Lim et al., 2021). Potassium hydroxide has been found to possess the advantages of being time efficient, with a reaction time around 30 minutes, as well as cost-effective. The aforementioned method may be conducted inside the confines of either an office or a laboratory setting. The sensitivity of KOH has been determined to range from 33.7% to 93%, while the specificity ranges from 38% to 100%. Gupta Another study reported that the sensitivity ranges from 48% to 60%, while the range of specificity spans from 38% to 78% (Leung et al., 2019).

A positive test result indicates the presence of fungal hyphae, spores, and yeast cells. Nevertheless, the test does not yield data regarding the specific fungal species or the vitality of the fungus. Expertise is necessary for a KOH preparation (Leung et al., 2019). A 10% KOH examination was conducted on this patient; however, the results did not reveal the presence of any particular hyphae. This can be the result of an imprecise sampling of the infected nail. The precision of the results is contingent upon the meticulous collection of samples, in addition to the expertise and experience of the examiner. Consequently, there is a possibility that the portion subjected to inspection may not include fungal structures (Gupta et al., 2022). Sample collection may require nail clippings, nail plate scrapings, nail bed scrapings, and subungual scrapings, depending on the clinical presentation. It is recommended to employ a sterile nail clipper for trimming the complete thickness of the nail plate, while a sterilized curette or blade should be utilized to extract subungual debris (Leung et al., 2019). The correct acquisition of specimens is crucial for a successful diagnosis. As much as feasible, nail chips should be collected from the proximal edge of the clearly apparent nail change (preferably by milling) (Mayser & Niehaus, 2023). The determination of the area of sample collection is also influenced by the clinical presentation. In cases of distal and lateral subungual onychomycosis, it is recommended to collect the sample from the proximal region of involvement, which corresponds to the prominent area of infection

where the largest number of hyphae is typically seen. This should be done after removing the distal onycholytic nail plate (Leung et al., 2019).

Despite the absence of identifiable hyphae in the KOH test, the physical examination exhibited indications and manifestations consistent with onychomycosis. Therefore, the diagnosis of onychomycosis is established. A diagnosis of onychomycosis can be confidently established by observing prevalent clinical signs, including nail discoloration, subungual hyperkeratosis, onycholysis, and onychiauxis. According to a study, the clinical diagnosis accuracy of onychomycosis was shown to be roughly 66% among non-dermatologists and 75% among dermatologists (Leung et al., 2019). The patient was prescribed a treatment regimen consisting of 200 mg of itraconazole twice daily along with an application of 8% ciclopirox to the affected nail once daily. This regimen complies with and follows the guidelines, where itraconazole is used as systemic treatment and ciclopirox 8% as topical treatment. Oral systemic therapy is consistently advised in cases where the nail matrix is infected, a moderate-to-severe infection is present, 50% or more of the nails have been affected, or dermatophytes are present, ensuring there are no contraindications. A recommended approach for treating fungal infections is the utilization of combination therapy with a local antifungal nail polish. This is advised due to the observed synergistic benefits that result from this treatment strategy (Mayer & Niehaus, 2023; Siswati et al., 2021).

CONCLUSION

This case demonstrated that the application of mycological laboratory examinations holds significant importance in the diagnosis of onychomycosis. However, a comprehensive understanding of onychomycosis is crucial in determining the diagnosis and appropriate therapeutic interventions, particularly in cases where the results of laboratory examinations that have been carried out do not provide sufficient evidence.

REFERENCES

- Bermudez, N. M., Rodríguez-Tamez, G., Perez, S. & Tosti, A. (2023). Onychomycosis: Old and New. In *Journal of Fungi* (Vol. 9, Issue 5, pp. 1–13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof9050559>
- Bodman, M. A. & Krishnamurthy, K. (2022). *Onychomycosis*. StatPearls Publishing.
- Falotico, J. M. & Lipner, S. R. (2022). Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 15, pp. 1933–1957). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S362635>
- Gupta, A. K., Hall, D. C., Cooper, E. A. & Ghannoum, M. A. (2022). Diagnosing Onychomycosis: What's New? In *Journal of Fungi* (Vol. 8, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof8050464>
- Leung, A. K. C., Lam, J. M., Leong, K. F., Hon, K. L., Barankin, B., Leung, A. A. M. & Wong, A. H. C. (2019). Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 14(1), 32–45. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666191026090713>
- Lim, S. S., Ohn, J. & Mun, J. H. (2021). Diagnosis of Onychomycosis: From Conventional Techniques and Dermoscopy to Artificial Intelligence. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.637216>
- Mayser, P. & Niehaus, M. (2023). Onychomycosis guideline update. *Evidence for Self-Medication Journal*, 3(230001), 1–5. <https://doi.org/10.52778/efsm.23.0001>
- Siswati, A. S., Prakoeswa, C. R. S., Triwahyudi, D., Budianti, W. K., Mawardi, P., Dwiyan, R. F., Widaty, S., Hindritiani, R., Diba, S., Yogiarti, F. & Pangastuti, M. (2021). *Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Dermatologi Dan Venereologi Indonesia*.
- Widasmara, D. & Sari, D. T. (2018). Onychomycosis Finger Nail by *Cryptococcus laurentii*, *Trychophyton* spp. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 7(2), 45–49.

Uji Daya Hambat Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Pertumbuhan Jamur *Trichophyton mentagrophytes* Secara In Vitro

Febrina Dewi Pratiwi^{1*}, Reza Firmansyah

¹Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Jalan Gedung Arca No.53, Teladan Barat, Kec. Medan Kota, Kota
Medan, Sumatera Utara 20217

*Email: Febrina Dewi Pratiwi (febrinadewi@umsu.ac.id)

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui daya hambat ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dalam menghambat pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes*. *Trichophyton mentagrophytes* merupakan suatu jenis spesies jamur yang paling sering menyebabkan infeksi dermatofita yang dapat menyebabkan infeksi pada kulit. Jamur *Trichophyton mentagrophytes* sering menyebabkan infeksi pada kulit seperti tinea. Metodologi : Penelitian ini adalah eksperimental, post test only, terdiri dari 4 kelompok: dua kelompok intervensi (ekstrak kulit kayu manis 10% dan 20%), kontrol positif (Flukanazole), kontrol negatif (aquadest). Lima sampel yang sudah diidentifikasi sebagai *Trichophyton mentagrophytes*. Dalam tes ini menggunakan potato dextrose agar dan efek penghambatan pertumbuhan ditentukan dengan mengukur zona bening yang muncul. Hasil: Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan konsentrasi 10% dan 20% dapat menghambat pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes*.

Kata Kunci: ekstrak kulit kayu manis 10% dan 20%, jamur *Trichophyton mentagrophytes*, potato dextrose agar

Test of the Inhibitory Power of Cinnamon Bark Extract (*Cinnamomum burmannii*) on the Growth of the Fungus *Trichophyton mentagrophytes* In Vitro

Abstract

*Objective: To determine the inhibitory power of cinnamon bark extract (*Cinnamomum burmannii*) in inhibiting the growth of the fungus *Trichophyton mentagrophytes*. *Trichophyton mentagrophytes* is a type of fungal species that most often causes dermatophyte infections which can cause skin infections. *Trichophyton mentagrophytes* fungus often causes skin infections such as tinea. Methodology: This study was experimental, post-test only, consisting of 4 groups: two intervention groups (cinnamon bark extract 10% and 20%), positive control (Flukanazole), negative control (aquadest). Five samples have been identified as *Trichophyton mentagrophytes*. In this test, potato dextrose agar is used and the growth inhibitory effect is determined by measuring the clear zone that appears. Results: The research results show that cinnamon bark extract (*Cinnamomum burmannii*) with concentrations of 10% and 20% can inhibit the growth of the fungus *Trichophyton mentagrophytes*.*

Keywords: *cinnamon bark extract 10% and 20%, *Trichophyton mentagrophytes* mushroom, potato dextrose agar*

PENDAHULUAN

Masalah pada penyakit kulit sering sekali terjadi pada masyarakat yang tinggal di iklim panas, lembap, dan tinggal di daerah kebersihan yang kurang baik, terkhusus di Indonesia masih banyak masyarakat yang mengabaikan penyakit yang terdapat di kulit. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya penyakit kulit seperti infeksi virus, infeksi bakteri, infeksi jamur, dan kurangnya kepedulian masyarakat akan kebersihan diri maupun lingkungan. (Sari & Angraini, 2020)

Dermatofitosis adalah suatu penyakit yang terdapat di beberapa jaringan seperti stratum korneum pada epidermis, rambut

dan kuku. Dermatofitosis disebabkan oleh jamur dermatofita. Dermatofita terbagi atas beberapa genus seperti *Microsporium*, *Trichophyton*, dan *Epidemophyton*. (Rahayu, 2019)

Prevalensi penyakit dermatofitosis di Asia mencapai 35,6%. Di Indonesia sendiri prevalensinya mengalami peningkatan sebanyak 65%. Dari berbagai insiden penyakit infeksi dermatofitosis, tinea korporis merupakan kasus yang terbanyak dan terdapat beberapa penyakit jamur lainnya seperti tinea kruris, tinea pedis, dan onikomikosis. (Siagian & Lubis, 2021), (Hidayat, 2018)

Di Indonesia terdapat sumber daya alam yang melimpah. Hampir semua tumbuhan yang ada di Indonesia memiliki manfaat sebagai obat alami. Salah satu tumbuhan yang dapat dijadikan obat alami yaitu tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmannii*). Tanaman kayu manis dapat tumbuh di beberapa daerah di Indonesia seperti Sumatera, Jawa, Maluku, Nusa Tenggara dan Papua. Tanaman kayu manis biasa digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai bahan masakan atau rempah-rempah. Selain untuk bahan masakan, kayu manis juga sering digunakan untuk makanan, minuman, dan sebagai kosmetik. Kayu manis mengandung beberapa zat seperti *eugenol*, *safrole*, *cinnamaldehyde*, kalsium oksalat, dan mengandung minyak atsiri. Tanaman kayu manis dapat digunakan pada bagian daun, batang, dan minyak atsiri yang didapat pada bagian kulit, daun, dan akar tanaman kayu manis. (Siagian & Lubis, 2021)

Manfaat dari kulit kayu manis memiliki kandungan senyawa kimia yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan tannin. Hasil penelitian lain, dapat menyimpulkan bahwa ekstrak kayu manis memiliki pengaruh dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Menurut penelitian lainnya pula didapatkan bahwa kulit kayu manis memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*. Dan menurut penelitian dari Safratilofa, ekstrak daun kayu manis mulai dari konsentrasi 0,5% dapat menghambat pertumbuhan *Aeromonas hydrophila*. (Siagian & Lubis, 2021)

Berdasarkan penjelasan diatas, terdapat beberapa manfaat dari tanaman kayu manis dan yaitu sebagai penghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*, *Candida albicans* dan *Aeromonas hydrophila*. Peneliti tertarik untuk melakukan sebuah uji

penelitian apakah ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menghambat pertumbuhan jamur dermatofita yaitu jamur *Trichophyton mentagrophytes*.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang akan digunakan yaitu eksperimental karena pada penelitian ini dilakukan perlakuan, yaitu pada pemberian ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan konsentrasi 10% dan 20% dengan alasan konsentrasi manakah yang akan berpengaruh terhadap pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes*. Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok. Terdapat kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok perlakuan terdiri dari P1 dan P2 dimana masing masing dari kelompok perlakuan yaitu ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan konsentrasi 10% dan 20%.

Jenis data yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah data primer yaitu data hasil pengukuran diameter zona bening pada jamur *Trichophyton mentagrophytes* yang di tumbuhkan pada biakan agar cawan pada perlakuan untuk masing-masing konsentrasi kulit kayu manis. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Juni sampai bulan Juli 2022. Untuk pembuatan ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dilakukan di Laboratorim Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Pengambilan sampel, pengujian zat antifungi kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), identifikasi jamur *Trichophyton mentagrophytes* dermatofita dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Isolat jamur *Trichophyton mentagrophytes* yang berasal dari Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara memberikan perlakuan pada jamur dermatofita yaitu dengan mengukur diameter zona bening dari pertumbuhan jamur dermatofita dengan menggunakan jangka sorong. Data yang diambil yaitu data primer.

Pembuatan Ekstrak Kulit Kayu Manis

Cuci kulit kayu manis sebanyak 1kg, kemudian keringkan pada udara terbuka tanpa terkena cahaya matahari langsung. Lalu kulit kayu manis diblender dan diayak agar mendapatkan serbuk kulit kayu manis. Serbuk kulit kayu manis direndam dengan 3 liter larutan etanol 96% selama 6 jam dan sesekali diaduk dan didiamkan selama 48 jam. Pisahkan maserat dengan arah sentrifugasi, filtrasi, atau dekantasi. Ulangi proses penyaringan dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada pencairan pertama.

Kumpulkan maserat dan lakukan proses penguapan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga didapatkan ekstrak kental. Lalu dilakukan pemeriksaan karakteristik ekstrak seperti organoleptik, susut pengeringan, dan rendemen. Metode yang digunakan untuk ekstrak kulit kayu manis yaitu metode maserasi. (Nurhabibah, Najihudin, & Indriawati, 2018), (Leba, 2017)

Eskrak yang sudah diuji aktivitas jamurnya pada konsentrasi 10% dan 20% akan dilarutkan dengan pelarut *Dimethyl Sulfoxide* (DMSO). DMSO merupakan suatu larutan yang dapat melarutkan hampir semua senyawa polar dan non polar. Pembuatan berbagai konsentrasi ekstrak kulit kayu manis dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$V1M1=V2M2$$

Keterangan:

- V1 = Volume larutan yang akan dicairkan (ml)
- M1 = Konsentrasi ekstrak kulit kayu manis yang tersedia (%)
- V2 = Volume larutan yang diinginkan (ml)
- M2 = Konsentrasi ekstrak kulit kayu manis yang dibuat (%)

Adapun volume ekstrak kulit kayu manis yang dibutuhkan pada penelitian adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Volume Ekstrak Kulit Kayu Manis yang Dibutuhkan pada Penelitian

M1	V2	M2	V1	V1 x 5
100%	100 ml	10%	10 ml	50 ml
100%	100 ml	20%	20 ml	100 ml
Total				150 ml

Sterilisasi Alat

Alat-alat yang akan digunakan harus sterilis terlebih dahulu sebelum dipakai. Alat-alat seperti tabung reaksi, cawan petri dan semprotkan cairan alkohol 70% dan dikeringkan dengan menggunakan kasa, mulut pada tabung reaksi ditutup dengan menggunakan kapas dan di bungkus dengan menggunakan kertas lalu di masukan oven yang bersuhu 160-170 °C selama 1-2 jam. Aquadest, NaCl, dan SDA di sterilkan dengan cara dimasukan di autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit. Pinset dan ose cukup dipijarkan dengan lampu spiritus. (Murtius, 2018)

Metode Pembuatan Cakram Uji

Cakram dari disk kosong lalu disterilkan dengan cara dipanaskan di dalam oven yang bersuhu 170°C selama 15 menit. Kemudian rendam cakram ke dalam masing-masing bahan uji sekama 1-2 menit dan cakram siap diuji. (Octaviani, Fadhlil, & Yuneistya, 2019)

Uji Kepekaan Anti jamur

Siapkan cawan petri dan lempeng agar yang mengandung jamur yang sudah diidentifikasi. Kemudian siapkan cakram uji. Tiap cakram uji sebelumnya dipanaskan ke dalam oven dengan suhu 70°C selama 15 menit agar steril. Kemudian disk kosong yang steril dimasukan ke masing-masing konsentrasi ekstrak, kontrol negatif (aquadest) dan kontrol positif (flukonazole) sebanyak 1 ml selama 15 menit agar larutan terserap ke dalam cakram dengan baik. Kemudian persiapkan lempeng agar dalam cawan petri yang mengandung koloni yang sudah diidentifikasi sebagai jamur dermatofita. Koloni jamur dimasukkan ke dalam medium cair tabung reaksi dan didiamkan selama 1-2 jam pada suhu 37°C. Sambil didiamkan, sesuaikan juga kekeruhan jamur pada tabung reaksi dengan kekeruhan *Mc. Farland*. Kemudian ambil lidi kapas steril dan dicelupkan ke dalam media cair yang berisi jamur. Lalu diusapkan ke dalam permukaan media PDA. Sebarkan secara merata pada permukaan agar lalu di diamkan 3-5 menit. Kemudian kertas cakram dari tiap-tiap kelompok bahan uji diletakkan pada permukaan agar dengan menggunakan pinset steril dan diletakan agar melekat dengan baik. Lalu di inkubasi dan selama 24 jam pada suhu 37°C. Kemudian zona bening yang terbentuk akan diukur dengan

menggunakan jangka sorong dan diinterpretasikan kekuatan zona beningnya. (Siagian & Lubis, 2021)

Tabel 2. Klasifikasi Respon Hambatan Pertumbuhan Jamur

No	Diameter zona bening	Respons hambatan pertumbuhan jamur
1	>20 mm	Sangat kuat
2	11-20 mm	Kuat
3	6-10 mm	Sedang
4	<5 mm	Lemah

Pada uji kepekaan antijamur dilakukan pengulangan dengan menggunakan rumus Federer:

$$\text{Rumus Federer: } t (r-1) \geq 15$$

Keterangan:

t = perlakuan

r = pengulangan

$$t (r-1) \geq 15$$

$$4 (r-1) \geq 15$$

$$4r - 4 \geq 15$$

$$4r \geq 19$$

$$r \geq 19 : 4$$

$$r = 4,75 = 5$$

Berdasarkan rumus tersebut, maka jumlah pengulangan yang akan dilakukan sebanyak 5 kali dengan 4 kelompok perlakuan, sehingga besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 20 sampel.

Analisis Data

Dari data hasil penelitian menggunakan program statistik komputer SPSS. Jika data berdistribusi normal, homogen berupa variabel kategori numerik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan maka data dianalisis dengan menggunakan uji *One Way Analysis of Variant* (ANOVA). Namun jika data tidak berdistribusi normal dan

tidak homogen maka data dianalisis dengan uji nonparametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*.

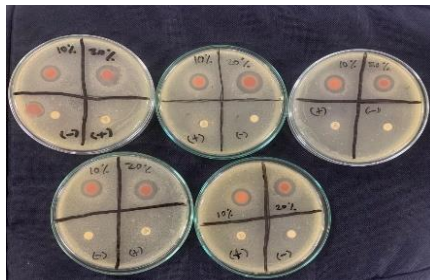
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran daya hambat dan perbandingan daya hambat ekstrak kulit kayu manis dengan konsentrasi 10% dan 20% terhadap jamur *Trichophyton mentagrophytes*

Berdasarkan hasil dari penelitian, dapat diperoleh zona bening (mm) dari ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang diukur dengan menggunakan jangka sorong. Didapatkan hasil dari diameter zona bening ekstrak kulit kayu manis pada pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes* sebagai berikut.

Tabel 3. Hasil pengukuran daya hambat pada jamur *Trichophyton mentagrophytes*

Pengulangan	Konsentrasi 10%	Konsentrasi 20%	Kontrol + (flukonazone)	Kontrol -
Pengulangan 1	6	12	16	0
Pengulangan 2	8	13	18	0
Pengulangan 3	5	12	17	0
Pengulangan 4	7	12	15	0
Pengulangan 5	8	14	18	0



Gambar 1. Gambar cawan petri sampel

Analisis Data

Uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji Homogenitas

Tabel 4. Hasil analisis uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji Homogenitas

Kelompok	Uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	Uji Homogenitas
Ekstrak kulit kayu manis 10%	0,421	0,135
Ekstrak kulit kayu manis 20%	0,046	
Kontrol positif (flukonazole)	0,421	

Dilihat dari tabel 3.2 didapatkan hasil dari salah satu data yang tidak berdistribusi normal yaitu pada kelompok ekstrak kulit kayu manis 20% dengan nilai $p = 0,046 < 0,05$. Syarat untuk melakukan uji *one way ANOVA* adalah data yang terdapat pada uji normalitas bersifat normal semua. Pada data di tabel 4.2 tidak terpenuhi syarat dari uji *one way ANOVA*, maka uji *one way ANOVA* tidak bisa digunakan. Maka pengujian akan dilanjutkan dengan menggunakan uji non parametrik yaitu dengan uji *Kruskal-wallis*.

Tabel 5. Hasil analisis uji *Kruskal-wallis*

Konsentrasi	N	Mean ranks	Nilai p
10%	5	8,00	0,000
20%	5	13,00	
Flukonazole	5	18,00	

Pada hasil analisis dari uji *Kruskal-wallis* didapatkan nilai p sebesar 0,000. Artinya adalah terdapat perbedaan pada konsentrasi dari ekstrak kulit kayu manis dan kontrol positif.

Tabel 6. Nilai rata – rata zona bening

Kelompok	N	Rata-rata
Ekstrak kulit kayu manis 10%	5	6,80
Ekstrak Kulit kayu manis 20%	5	12,60
Kontrol positif (flukonazol)	5	16,80

Kulit kayu manis mengandung minyak atsiri eugenol, sinamaldehyd, safrole, kalsium oksalat, terpenoid, tannin, flavonoid, steroid, saponin. Hal ini yang mengakibatkan dinding sel jamur tidak terbentuk dengan baik sehingga terjadi kebocoran sel dan menyebabkan jamur mati. Tannin juga dapat berperan sebagai anti jamur dengan menghambat sintesis kitin yang digunakan untuk pembentukan dinding sel pada jamur dan merusak membran sel sehingga pertumbuhan jamur terhambat. Alkaloid berperan sebagai antijamur dengan mengganggu penyusunan peptidoglikan pada sel jamur sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan sel jamur tidak dapat melakukan aktivitas hidup, dan menyebabkan terhambatnya pertumbuhan atau bahkan menyebabkan kematian jamur. Sinamaldehyd merupakan senyawa utama yang ada pada minyak kulit batang kayu manis. Sinamaldehyd memiliki berbagai aktivitas, salah satunya sebagai antijamur. Mekanisme sinamaldehyd terhadap jamur yaitu menghambat pembentukan dinding sel, mengganggu fungsi membran dan menghambat biosintesis enzim pada jamur. (Djarot, Utami, Yulianita, Novitasari, & Fitriyani, 2021)

Pada penelitian lainnya yang juga menggunakan ekstrak etanol daun kayu manis sebagai antifungi *Candida albicans*. Dalam penelitiannya didapatkan hasil bahwa ekstrak etanol kayu manis terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans*. Dan pada penelitian yang lainnya pula didapatkan hasil ekstrak daun kayu manis terbukti dapat menghambat pertumbuhan jamur *Microsporum sp.* (Siagian & Lubis, 2021)

KESIMPULAN

Ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomun burmannii*) konsentrasi 20% lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan jamur *Trichophyton mentagrophytes* (zona bening paling tinggi) dibandingkan ekstrak kulit manis (*Cinnamomun burmannii*) dengan konsentrasi 10%.

DAFTAR PUSTAKA

- Djarot, P., Utami, N. F., Yulianita, Novitasari, N., & Fitriyani, W. (2021). POTENSI EKSTRAK REFLUKS KULIT BATANG KAYU MANIS SEBAGAI ANTIJAMUR *Candida albicans* dan *Candida tropicalis*. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 164-178.
- Hidayat, R. (2018). HUBUNGAN KEBERSIHAN DIRI (PERSONAL HYGIENE) DENGAN KEJADIAN PENYAKIT DERMATOFITOSIS DI DESA LERENG WILAYAH KERJA PUSKESMAS KUOK. *Jurnal Ners*, 86-94.
- Leba, M. A. (2017). *Buku Ajar Ekstraksi dan Real Kromatografi*. Yogyakarta: DEEPUBLISH.
- Murtius, W. S. (2018). *Modul Praktek Dasar Mikrobiologi*. Padang : Universitas Andalas.
- Nurhabibah, Najihudin, A., & Indriawati, D. S. (2018). FORMULASI DAN EVALUASI SEDIAAN PERONA PIPI (BLUSH ON) DARI EKSTRAK ETANOL KULIT KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 1-12.
- Octaviani, M., Fadhli, H., & Yuneistya, E. (2019). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol dari Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) dengan Metode Difusi Cakram. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 62-28.
- Rahayu, N. P. (2019). Hubungan Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) Dengan Kejadian Penyakit Tinea Pedis (Kutu Air) Terhadap Pemulung Di TPA Mrican Kabupaten Ponorogo. *STIKES Bhakti Husada Mulia Madiun*, 1-93.
- Sari, F. T., & Angraini, D. I. (2020). Penatalaksanaan Pasien Tinea Korporis Pembuat Kerupuk Dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Medical Journal of Lampung University*, 1-7.
- Siagian, F. D., & Lubis, M. (2021). Perbandingan Daya Hambat Ekstrak Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Konsentrasi 10% Dan 20% Terhadap Pertumbuhan Jamur Dermatofita Pada Pasien Tinea Korporis Secara In Vitro. *Pandu Husada*, 1-5.

Kasus Skrofuloderma dengan Limfadenitis Tuberkulosis Servikalis yang Jarang Terjadi

Nindya Farhanah^{1*}, Ni Made Dessy Trisnawati²

¹Dokter Umum RSUD Adnan WD, Payakumbuh

²Dokter Spesialis Kulit Kelamin RSUD Adnan WD, Payakumbuh
Jl. Ade Irma Suryani No.20, Labuh Baru, Kec. Payakumbuh Utara,
Kota Payakumbuh

*Email: farhanahnindya@gmail.com

Abstrak

Skrofuloderma adalah salah satu jenis tuberkulosis kutis. Menurut World Health Organization, tuberkulosis kutis adalah bentuk yang paling jarang dari tuberkulosis ekstrapulmonal. Gambaran klinis berupa pembesaran kelenjar getah bening tanpa tanda radang yang berkembang menjadi ulkus yang khas berwarna merah kebiru-biruan. Diagnosis skrofuloderma ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan histopatologi dan kultur sebagai gold standart. Kasus: perempuan 56 tahun dengan tukak dileher kanan sejak 2 minggu yang lalu. Pada pemeriksaan regio colli juga terdapat pembesaran kelenjar getah bening sebanyak tiga buah, tanpa tanda radang. Hasil pemeriksaan histopatologi pada benjolan leher terdapat sel epiteloid dan sel raksasa Langhans, dan pada ulkus terdapat jaringan granulomatosa kaseosa dan sel datia Langhans. Pasien didiagnosis skrofuloderma dengan limfadenitis tuberkulosis. Pasien diberikan terapi anti tuberkulosis. Dua bulan kemudian, ulkus menutup sempurna, benjolan leher berkurang bertahap. Diskusi: Pada pasien ini skrofuloderma terjadi perkontinitatum dari limfadenitis tuberkulosis. Klinis yang khas serta pemeriksaan histopatologi dapat menegakkan diagnosis dini seperti temuan pada pasien ini. Pengobatan dengan obat Anti Tuberkulosis yang tepat dapat memberikan prognosis baik. Kesimpulan: Tuberkulosis kutis merupakan kasus yang jarang dibandingkan tuberkulosis ekstrapulmonal lainnya. Kombinasi penggunaan berbagai modalitas

dapat menghindari kesalahan diagnosis dan memberikan prognosis yang baik.

Kata Kunci: Limfadenitis, Skrofuloderma, Tuberkulosis kutis

A Case of Scrofuloderm with Cervical Tuberculous Lymphadenitis which Rarely Happens

Abstract

Scrofuloderm is a type of cutaneous tuberculosis. According to the World Health Organization, cutaneous tuberculosis is the rarest form of extrapulmonary tuberculosis. The clinical picture is in the form of enlarged lymph nodes without signs of inflammation which develop into ulcers which are characteristically bluish red in color. The diagnosis of scrofuloderm is confirmed through history taking, histopathological examination and culture as the gold standard. Case: 56 year old woman with an ulcer on the right neck since 2 weeks ago. On examination of the colli region there were also three enlarged lymph nodes, without signs of inflammation. The results of histopathological examination of the neck lump contained epithelioid cells and Langhans giant cells, and in the ulcer there was caseous granulomatous tissue and Langhans data cells. The patient was diagnosed with scrofuloderm with tuberculous lymphadenitis. The patient was given anti-tuberculosis therapy. Two months later, the ulcer closed completely, the neck lump gradually reduced. Discussion: In this patient, scrofuloderm occurred per continitatum of tuberculous lymphadenitis. Typical clinical and histopathological examination can establish an early diagnosis such as the findings in this patient. Treatment with appropriate anti-tuberculosis drugs can provide a good prognosis. Conclusion: Cutaneous tuberculosis is a rare case compared to other extrapulmonary tuberculosis. The combined use of various modalities can avoid misdiagnosis and provide a good prognosis.

Keywords: *Lymphadenitis, Scrofuloderm, Tuberculosis cutis*

PENDAHULUAN

Skrofuloderma adalah salah satu jenis tuberkulosis kutis yang timbul akibat penjarangan perkontinuitatum dari organ dibawah kulit yang telah diserang penyakit tuberkulosis, yang tersering berasal dari kelenjar getah bening (Soeroso et al., 2019). Tuberkulosis kutis dapat disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (91,5 %) dan Mikobakteria atipikal (8,5%). Menurut laporan Tuberkulosis Global 2019 oleh *World Health Organization* (WHO), sepuluh juta orang menderita tuberkulosis (TB) di seluruh dunia. Indonesia adalah negara dengan beban tertinggi ketiga untuk TB setelah India dan Cina. Menurut WHO, 15% dari kasus TB baru di seluruh dunia bersifat ekstrapulmonal. Limfadenitis tuberkulosis adalah tuberkulosis ekstraparu yang paling umum, sebaliknya tuberkulosis kutis adalah kasus yang jarang yaitu sekitar 1–1,5% dari seluruh kasus tuberkulosis (Gupta dan Roy, 2021). Skrofuloderma dapat mengenai semua golongan usia, namun kasus pada anak-anak dan lanjut usia lebih tinggi dibandingkan yang lainnya (Ganesan dan Kumar, 2017).

Patogenesis timbulnya skrofuloderma yaitu melalui penjarangan langsung ke kulit dari organ dibawah kulit yang telah diserang penyakit tuberkulosis, yang tersering dikenai adalah kelenjar getah bening (kgb) superfisial, yaitu yang terbanyak pada leher, kemudian diketiak dan yang terjarang pada lipat paha. Jika lesi pada leher, *porte d'entrée* nya adalah dari tonsil atau paru, jika diketiak kemungkinan *porte d'entrée* pada apeks pleura, dan apabila pada lipat paha, itu kemungkinan berasal dari ekstermitas bawah (Gupta dan Roy, 2021). Manifestasi klinis skrofuloderma pada awalnya hanya berupa pembesaran kgb tanpa tanda radang, kemudian semakin banyak dan melunak menjadi kenyal, fluktuatif dan tanpa nyeri, inilah yang disebut sebagai abses dingin (Sabr et al., 2021). Abses dingin dapat pecah dan membentuk fistel hingga menjadi ulkus. Ulkus dapat berkembang dengan keluarnya cairan, dengan dinding bergaung, berwarna merah kebiru-biruan. Selanjutnya apabila terjadi penyembuhan, akan membentuk sikatrik yang memanjang dan tidak teratur serta terdapat *skin bridge* (Alhafiz et al., 2022).

Diagnosis skrofuloderma sedikit sulit ditegakkan jika gambaran klinis lesi tidak khas, dan umumnya metode diagnostik memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah untuk skrofuloderma dibandingkan dengan TB paru (Zinoune et al., 2019). Pada suspek skrofuloderma, disarankan untuk melakukan uji kulit tuberkulin, rontgen thorax, pemeriksaan histopatologi dan kultur basil tahan asam serta PCR sampel kulit dan darah (Tadele, 2018). Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan nekrotik kaseosa yang dikelilingi oleh granuloma makrofag, *Langhans-type multinucleated giant cells* (Agarwal et al., 2017). Saat ini, pemeriksaan kultur merupakan gold standar dalam menegakkan diagnosis skrofuloderma (Khadka et al., 2018). Diagnosis banding skrofuloderma meliputi abses bakteri, hidradenitis suppurativa, limfogranuloma venereum (LGV), micobacteriosis atipikal, sporotrichosis, dan actinomycosis, paracoccidiodomycosis (Djuanda, 2016).

Prinsip pengobatan pada skrofuloderma sama halnya dengan penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT) pada tuberkulosis paru. Terapi pengobatan terdiri dari dua tahap yakni tahap awal (intensif) selama dua bulan menggunakan isoniazid 300 mg /hari, rifampisin 450-600mg/hari dan etambutol 750-1000mg/hari atau pirazinamid 1500 mg- 2000 mg. Kemudian tahap lanjutan selama empat bulan menggunakan isoniazid (600mg /hari) dan rifampisin (600mg/hari) (Brito et al., 2022). Pada pasien skrofuloderma juga dapat diberikan terapi topikal untuk keluhan ulkusnya. Terapi topikal yang diberikan adalah kompres. Selain itu, ada juga literatur yang menyebutkan pemberian krim anti TB pada lesi kulit yang rekuren kronik dapat memberikan hasil lebih baik (Nguyen et al., 2023). Bedah eksisi dapat dipertimbangkan pada lesi yang sulit disembuhkan untuk mencegah deformitas (Supekar et al., 2021).

Prognosis pada skrofuloderma ini umumnya baik bila obat diminum teratur (Anggraini et al., 2019). Kriteria penyembuhan pada skrofuloderma ialah semua fistel dan ulkus telah menutup, seluruh kelenjar getah bening mengecil (kurang dari 1 cm dan berkonsistensi keras), dan sikatriks menjadi tidak eritematosa lagi serta laju endap darah (LED) menurun dan menjadi normal (Sethi, 2019)

KASUS

Seorang perempuan usia 56 tahun datang ke poliklinik Kulit Kelamin RSUD Dr. Adnaan WD Payakumbuh Sumatera Barat dengan keluhan tukak berair dileher kanan sejak 2 minggu yang lalu. Awalnya 5 bulan yang lalu muncul benjolan sebesar biji jagung pada leher kanan yang sewarna dengan kulit, tidak nyeri dan teraba kenyal. Kemudian benjolan tersebut semakin lama semakin besar hingga sebesar telur puyuh, mulai memerah dan terasa gatal. Dua minggu yang lalu, benjolan pecah mengeluarkan nanah, sehingga menjadi tukak. Tukak tersebut tidak nyeri namun terasa gatal pada pinggir tukak yang hilang timbul. Pasien juga mengeluhkan demam sejak 1 minggu sebelum benjolan pecah. Batuk tidak ada, keluhan sesak nafas tidak ada, keringat malam tidak ada, penurunan nafsu makan tidak ada, badan terasa lemas tidak ada, penurunan berat badan tidak ada. Sebelum dibawa ke rumah sakit pasien sempat berobat ke puskesmas. Pasien mengaku diberikan antibiotik dan salep, namun pasien tidak ada perbaikan. Pasien menyangkal adanya riwayat batuk-batuk lama, riwayat minum obat rutin, alergi terhadap makanan atau pun obat-obatan. Pasien juga mengatakan bahwa di dalam keluarga hanya pasien yang sakit seperti ini.

Pemeriksaan fisik menunjukkan keadaan umum sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/70 mm Hg, frekuensi nadi 80x/menit, frekuensi napas 20x/menit, dan suhu badan afebris. Berat badan pasien 50 kg dan tinggi badan 152 cm. Pada pemeriksaan fisik: tonsil T1-T1 normal, pemeriksaan paru, jantung, hati, dan limpa juga tidak ditemukan kelainan. Pembesaran KGB servikalis superfisialis kanan sebanyak 3 buah, diameter 1 cm, 1,5 cm dan 1,5 cm, perabaan kenyal, tidak hiperemis, dan tidak nyeri. Status Dermatologis, pada regio colli dextra terdapat ulkus memanjang dengan ukuran 3 x 1 x 0,2 cm, pinggir rata, tidak bergaung, bewarna merah agak kebiruan, dasar jaringan: jaringan granulasi, discharge (+) serous, dan jaringan sekitar udem eritem (Gambar 1a). Rencana diagnostik adalah pemeriksaan darah lengkap, rontgen thorax dan pemeriksaan histopatologi.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb: 14 g/dL, LED: 40 mm/jam, leukosit: 7000/ uL, GDS: 89 mg/dL, ureum: 19 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL, SGOT: 25 U/L, SGPT: 20 U/L, urin lengkap dan feces lengkap dalam batas normal. Hasil pemeriksaan rontgen thorax dalam batas normal. Hasil pemeriksaan histopatologi pada ulkus yaitu terdapat sel granuloma makrofag, sel histiosit-epitelioid dan sel datia Langhans dengan latar belakang debris dan nekrotik (Gambar 2a) dan hasil pemeriksaan histopatologi pada pembesaran kgb leher yaitu terdapat banyak sel epiteloid dan beberapa sel raksasa Langhans (Gambar 2b). Diagnosis akhir pasien adalah skrofuloderma dengan limfadenitis tuberkulosis.

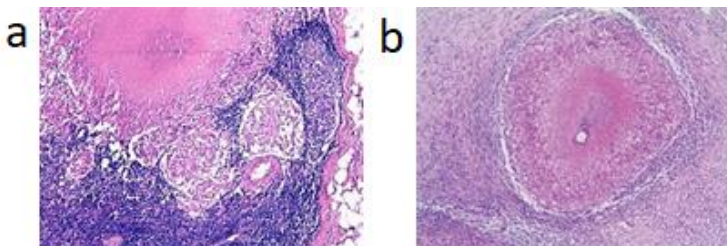


Gambar 1a. *Regio colli dextra* sebelum terapi, **1b.** Setelah 1 bulan terapi, **1c.** Setelah 2 bulan terapi

Tindak lanjut, setelah penegakan diagnosis adalah menjelaskan kepada pasien tentang penyakit dan pengobatannya yang lama, memotivasi pasien untuk minum obat secara teratur, menjaga kebersihan dan makan makanan bergizi. Pengobatan yang diberikan adalah oral antituberkulosis (OAT) dengan rencana pemberian yaitu: isoniazid 300 mg, rifampisin 600 mg, pirazinamid 1500 mg, dan vitamin B6 10 mg (2 bulan pertama), dilanjutkan dengan isoniazid 600 mg, rifampisin 600 mg (4 bulan berikutnya). Kompres solusio NaCl 0,9% 2 kali sehari pada lesi dan pemberian gel yang berisi *allantoin* 0,2% 2-3 kali sehari pada lesi setelah kompres.

Satu bulan setelah pengobatan OAT, ulkus sudah menutup, terdapat krusta hitam di atasnya dan kulit sekitar terdapat makula eritem (Gambar 1b). KGB servikalis superfisialis kanan masih teraba, tetapi jumlahnya berkurang menjadi 2 buah dan diameternya mengecil menjadi 1cm, perabaan kenyal, tidak hiperemis, dan tidak

nyeri. Memotivasi pasien untuk minum obat secara teratur dan tetap melanjutkan OAT.



Gambar 2a. Pemeriksaan histopatologi ulkus, **2b.** pemeriksaan histopatologi benjolan leher

Dua bulan setelah pengobatan OAT terdapat skar yang mengikuti garis lesi berukuran 3cm x 0,3cm. Kelenjar getah bening regio colli dekstra sudah tidak teraba (Gambar 6). Pemeriksaan laboratorium normal, SGOT, SGPT, LED normal. Memotivasi pasien untuk tetap minum obat secara teratur dan tetap melanjutkan OAT (Gambar 1c).

PEMBAHASAN

Diagnosis skrofuloderma pada kasus ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis didapatkan keluhan-keluhan yang sesuai dengan gambaran klinis skrofuloderma yaitu dimulai dengan munculnya benjolan (pembesaran kelenjar getah bening) yang makin lama makin membesar lalu pecah menjadi ulkus dengan pinggir merah kebiru-biruan (livid) (Alhafiz et al., 2022).

Hasil pemeriksaan tonsil normal, pemeriksaan fisik paru pada pasien ini juga normal. Selanjutnya pada regio colli ditemukan pembesaran KGB servikalis superfisialis kanan sebanyak 3 buah, diameter 1 cm, 1,5 cm dan 1,5 cm, perabaan kenyal, tidak hiperemis, dan tidak nyeri. Hal ini juga sesuai dengan patogenensis timbulnya skrofuloderma akibat per kontinuitatum dari organ di bawah kulit (yang tersering adalah kgb superfisialis di leher) yang telah diserang penyakit tuberkulosis. Klinisnya biasanya dimulai dengan limfadenitis

tuberkulosis berupa pembesaran kelenjar getah bening, tanpa tanda tanda radang akut, selain tumor (Sabr et al., 2021; Dias et al., 2014).

Pada pemeriksaan status dermatologis pada regio colli dextra terdapat ulkus memanjang dengan ukuran 3 x 1 x 0,2 cm, pinggir rata, tidak bergaung, bewarna merah agak kebiruan, dasar jaringan: jaringan granulasi, discharge (+) serous, dan jaringan sekitar eritem. Pada kepustakaan disebutkan bahwa gambaran klinis skrofuloderma bervariasi bergantung lamanya penyakit. Jika penyakitnya telah menahun, maka gambaran klinisnya lengkap, artinya terdapat semua kelainan yang di sebutkan. Seperti pembesaran banyak kgb, abses dingin, ulkus dengan sifat khas dan sikatrik-sikatrik yang memanjang dan jembatan kulit. Pada pasien ini penyakitnya belum menahun, maka sikatriks dan jembatan kulit belum terbentuk, hanya pembesaran kgb dan ulkus yang khas ditemukan pada pasien ini (Djuanda, 2016)

Setelah melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, ditemukan adanya limfadenitis dan gambaran ulkus yang khas skrofuloderma pada pasien ini. Diagnosis skrofuloderma sebagian besar ditegakkan melalui temuan histopatologi biopsi jaringan terutama di negara berkembang. Adanya granulomatosa kaseosa dengan sel datia langhans dengan latar belakang debris dan nekrotik dapat menegaskan diagnosis pasti skrofuloderma, seperti temuan pada pasien ini. H pemeriksaan histopatologi pada benjolan leher adalah gambaran khas limfadenitis tb yaitu adanya sel epiteloid dan sel raksasa Langans, sehingga diagnosis pasien adalah skrofuloderma dengan limfadenitis tb (Agarwal et al., 2017; Khadka et al., 2018)

Prinsip pengobatan pada pasien ini sama dengan pengobatan pada tuberkulosis paru yaitu dengan pemberian OAT. Pengobatan harus dilakukan secara teratur tanpa terputus agar tidak cepat terjadi resistensi, pengobatan harus dalam kombinasi, dan dipilih paling sedikit 2 obat yang bersifat bakterisidal. Selain obat oral, pada pasien juga diberikan obat topikal berupa gel yang berisi *allantoin* 0,2% 2-3 kali sehari pada lesi. Menurut kepustakaan, alantoin dapat menstimulasi proliferasi sel secara cepat dan memperbaiki kerusakan jaringan granulasi. Pada penelitian lain disebutkan bahwa penggunaan *hidrogel pectin* dengan 100 % allantoin menunjukkan

pengurangan waktu penyembuhan luka sekitar 25% (Valle et al., 2020).

Respon pengobatan pada pasien ini terlihat baik. Ini dibuktikan pada satu bulan pertama ulkus sudah menutup, pembesaran KGB juga sudah berkurang dan mengecil, namun kulit sekitar masih eritematous. Pada dua bulan setelah pengobatan, pasien sudah memenuhi kriteria penyembuhan pada skrofuloderma yaitu semua fistel dan ulkus telah menutup, seluruh kelenjar getah bening mengecil (kurang dari 1 cm dan berkonsistensi keras), dan sikatriks menjadi tidak eritematosa lagi serta LED sudah normal (Sethi, 2019).

KESIMPULAN

Kami melaporkan sebuah kasus tuberkulosis kutis yang merupakan kasus jarang terjadi dibandingkan tuberkulosis ekstrapulmonal lainnya. Gambaran klinis skrofuloderma yang khas serta pemeriksaan histopatologi merupakan modalitas dalam menegakkan diagnosis pada pasien ini. Setelah diobati dengan obat anti tuberkulosis, pasien memberikan respon yang baik dan mengalami kesembuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, P., Singh, E. N., Agarwal, E. S., Meena, R., Purohit, S., Kumar, S. 2017. The Role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *International Journal of Dermatology*. Vol. 56: 1119-1120.
- Alhafiz1, V., Ismunandar, H., Wintoko, R., Hadibrata, E., Djausal, A. N. 2022. Scrofuloderma: Etiologi, Diagnosis dan Tatalaksana. *Jurnal Medika Malahayati*. Vol. 7 (1): 299-302
- Anggraini, D. I., Perdani, R. R. W., Pairul, P. P. B. 2019. Diagnosis dan Tatalaksana Skrofuloderma pada Anak dengan Infeksi Human Immunodeficiency Virus dan Gizi Buruk. *JK Unila*. Vol. 2 (3): 296-300.
- Brito, A. C., Oliveira, C. M., Unger, D. A., Bittencourt, M. J. 2022. Cutaneous Tuberculosis: Epidemiological, Clinical, Diagnostic and Therapeutic Update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol 97 (2): 129-144.

- Dias, M. F. R., Filho, F.B., Quaresma, M. V., Nascimento, L. V., Nery, J. A. C., Azulay, D. R. 2014. Update on Cutaneous Tuberculosis. *An Brass Dermatol.* Vol. 89 (6): 925
- Djuanda, A. Tuberkulosis kutis. Dalam: Menaldi, S. L., Bramono, K., Indriatmi, W, editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. h. 78–86.
- Ganesan, G., & Kumar, G. 2017 Scrofuloderma: A rare cutaneous manifestation of tuberculosis. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* Vol. 29 (3): 223–226.
- Gupta, S. D., & Roy, R. D. 2021. Scrofuloderma: A Rare Case Report of Sequelae of Intestinal Tuberculosis. *International Journal of Dermatology and Venereology.* Vol. 4 (3): 185-187.
- Khadka, P., Koirala, S., Thapaliya, J. 2018. Cutaneus Tuberculosis: Clinicopathologic Arrays and Diagnostic Challenges. *Dermatology Research and Practice.* Vol. 8 (7201973).
- Nguyen, K. H., Alcantara, C. A., Glassman, I., May, N., Mundra, A., Mukundan, A., *et al.* 2023. Cutaneous Manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A Literature Review. *Pathogen.* Vol. 12 (920).
- Sabr, A., Aloua, R., Kerdoud, O., Slimani, F. 2021. Case report: Scrofuloderma of cheek (a cutaneous tuberculosis colliquativa cutis). *Annals of Medicine and Surgery.* Vol. 64
- Sethi, A. Tuberculosis and Infections with Atypical Mycobacteria. In: Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A. L., Enk, A.H., Margolis, D. J., Orringer, J. S, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 2858-2866.
- Soeroso, N. N., Harina, E. G., Yosi, A. 2019. Case report: A very rare case of scrofuloderma with multiple cervical lymphadenitis tuberculosis. *Respiratory Medicine Case Reports.* Vol. 27 (100842).
- Supekar, B. B., Wankhade, V. H., Singh, R. P., Ghanate, T. D., Bhat, D. 2021. Clinical Spectrum of Cutaneous Tuberculosis in Central India: A Retrospective Study. *Indian Dermatology Online Journal.* Vol 12 (6): 826-830.

- Tadele, H. 2018. Scrofuloderma with disseminated tuberculosis in an Ethiopian child: a case report. *Journal Medical Case Reports*. Vol 12: 371-373
- Valle, K. Z. M., Acuna, R. A. S., Arana, J. V., Lobo, N., Rodriguez, C., Gonzalez, J. C. C., Carrillo, K. J. T. 2020. Natural Film Based on Pectin and Allantoin for Wound Healing: Obtaining, Characterization, and Rat Model. *BioMed Research International*. Vol.13 (6897497).
- Zinoune, S., Baybay, H., Assenhaji, I. L., Chaouche, M., Douhi, Z., Elloudi, S., Mernissi, F. Z. 2019. A Crossstudy of Cutaneous Tuberculosis: A still relevant disease in Morocco. *Madridge Journal of Case Report and Studies*. Vol 3 (1): 126-129.

UWKSpress

Efficacy of Isotretinoin Combination with Oral Antifungal for Recalcitrant Dermatophytosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Made Indira Dianti Sanjiwani^{1*}, I Putu Hendri Aryadi¹

¹Faculty of Medicine, Udayana University, Bali, Indonesia

Jalan PB Sudirman, Denpasar, Bali

*Email: indira.dianti@student.unud.ac.id

Abstract

Recalcitrant dermatophytosis is a significant health challenge due to its high relapse rate and "difficult-to-treat" nature. This study aims to assess the effectiveness of isotretinoin combination with oral antifungals for recalcitrant dermatophytosis. PubMed, Scopus, Science Direct, Web of Science, and Cochrane databases were searched for articles published until December 2023. Clinical trials evaluating the effectiveness of isotretinoin combination with oral antifungal in the treatment of recalcitrant dermatophytosis were included in this study. Risk of bias was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2). Statistical analysis was performed using Review Manager 5.4 software. A total of four randomized clinical trials involving 311 patients were analyzed in this study. Our study revealed that isotretinoin combination resulted in a higher clinical cure rate compared to oral antifungal alone (four studies [311 patients]; RR 1.55 [95%CI 1.17-2.04]; $p < 0.01$), improved mycological cure (two studies [141 patients]; RR 1.78 [95%CI 1.22-2.61]; $p < 0.01$), and lower relapse incidence (two studies [118 patients]; RR 0.42 [95%CI 0.24-0.76]; $p < 0.01$). Our study suggests that isotretinoin combination was superior to antifungal alone in the treatment of recalcitrant dermatophytosis. Further larger sized randomized clinical trials are necessary to assess the efficacy of isotretinoin combination for the treatment of recalcitrant dermatophytosis.

Keywords: antifungal, dermatophytosis, isotretinoin, recalcitrant

Khasiat Kombinasi Isotretinoin dengan Antifungi Oral pada Recalcitrant Dermatofitosis: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Abstrak

Recalcitrant Dermatofitosis merupakan tantangan kesehatan yang signifikan karena tingkat kekambuhan yang tinggi dan sifatnya yang “sulit untuk diobati”. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas kombinasi isotretinoin dengan antijamur oral terhadap dermatofitosis bandel. Basis data PubMed, Scopus, Science Direct, Web of Science, dan Cochrane dicari untuk artikel yang diterbitkan hingga Desember 2023. Uji klinis yang mengevaluasi efektivitas kombinasi isotretinoin dengan antijamur oral dalam pengobatan dermatofitosis bandel dimasukkan dalam penelitian ini. Risiko bias dinilai menggunakan alat risiko bias Cochrane untuk uji coba acak (RoB2). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Review Manager 5.4. Sebanyak empat uji klinis acak yang melibatkan 311 pasien dianalisis dalam penelitian ini. Penelitian kami menunjukkan bahwa kombinasi isotretinoin menghasilkan tingkat kesembuhan klinis yang lebih tinggi dibandingkan dengan antijamur oral saja (empat penelitian [311 pasien]; RR 1,55 [95%CI 1,17-2,04]; $p < 0,01$), meningkatkan penyembuhan mikologi (dua penelitian [141 pasien]; RR 1,78 [95%CI 1,22-2,61]; $p < 0,01$), dan insiden kekambuhan yang lebih rendah (dua penelitian [118 pasien]; RR 0,42 [95%CI 0,24-0,76]; $p < 0,01$). Penelitian kami menunjukkan bahwa kombinasi isotretinoin lebih unggul dibandingkan antijamur saja dalam pengobatan dermatofitosis bandel. Uji klinis acak berukuran lebih besar diperlukan untuk menilai kemanjuran kombinasi isotretinoin untuk pengobatan dermatofitosis bandel.

Kata Kunci: *antifungi, dermatofitosis, isotretinoin, recalcitrant*

INTRODUCTION

Dermatophytosis, commonly known as 'tinea', is a condition characterized by superficial fungal infections that specifically affect

the outermost layer of the skin, hair, and nails (Hayette & Sacheli, 2015). Dermatophytosis is a prevalent global skin disorder. According to statistics provided by the World Health Organization (WHO), around 25% of the global population is affected with dermatophytosis, and from 30 to 70% of adults carry this condition without showing any symptoms (Petrucci et al., 2020). While not posing a risk to life, this dermatophytosis results in significant morbidity and may severely impact the individual's quality of life. Previous research conducted by Mushtaq et al. shown that individuals suffering from dermatophytosis had a diminished quality of life, which was strongly associated with both the extent of body areas affected and the severity of the symptoms (Mushtaq et al., 2020).

The treatment of dermatophytosis was initially developed a few decades ago. Griseofulvin was the first oral antifungal medication used for the treatment of dermatophytosis. As of now, it continues to be utilized in conjunction with other azole antifungals and terbinafine (Lopes et al., 2020). Nevertheless, the incorrect identification and unsuitable therapy, such as unwise use of topical corticosteroids, may lead to individuals with dermatophytosis exhibiting an unusual clinical presentation, commonly referred to as tinea incognito (Dhaher, 2020). Such improper handling may also result in subsequent bacterial infections, allergic reactions, and the development of resistance in fungal germs against current therapies. Recalcitrant dermatophytosis refers to a kind of dermatophyte infection that does not react well to current treatment methods. These diseases serve as the foundation for this particular condition. The high recurrence incidence and challenging nature of recalcitrant dermatophytosis provide a serious health burden (Sardana et al., 2021).

The difficulty of treating recalcitrant dermatophytosis is a new challenge for dermatologists. The present treatment regimen for dermatophytosis, which involves the administration of both topical and oral antifungal medications, fails to provide ideal curative outcomes. Despite being limited in number, recent investigations have shown the emergence of resistance to traditional antifungals

that are frequently used in current medical practice. In 2018, Singh et al. reported 20 instances of terbinafine resistance, namely in infections caused by the dermatophyte *Trichophyton interdigitale* (Singh et al., 2018). Several recent studies have attempted to evaluate the effectiveness of combining isotretinoin with oral antifungals in treating stubborn instances of dermatophytosis (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Khattab et al., 2022; Naseemullah et al., 2021; Verma et al., 2021). Isotretinoin is a derivative of vitamin A that functions as regulators of epidermal development and regulators of the differentiation process. This method may subsequently stimulate an increase in the rate of the epidermal cell cycle and accelerate the process of eliminating dermatophytes (Ardeshtna et al., 2016). The objective of this research is to evaluate the efficacy of combining isotretinoin with oral antifungals for the treatment of recalcitrant dermatophytosis.

METHODS

Literature Search Strategy

The methodology employed in this investigation adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) guidelines. Our research protocol was duly registered on the PROSPERO database under the registration number CRD42023492277. A comprehensive review encompassing scientific literature spanning the years 2013 to 2023 was conducted to identify studies assessing the effectiveness of combining isotretinoin with oral antifungal agents in the management of challenging cases of dermatophytosis. Our inclusion criteria comprised studies involving patients with recalcitrant dermatophytosis (with no restrictions on age, sex, or geographical region), investigations evaluating the efficacy of isotretinoin combined with oral antifungal treatment (assessed in terms of clinical cure, mycological cure, and/or relapse), those designed as randomized clinical trials, and publications in the English language within the past decade (2013–2023). Exclusions encompassed reviews, editorials, and abstract-only articles lacking full-text availability. The search strategy incorporated Boolean operators "AND" and "OR," employing multiple databases such as

PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, and Proquest. The search employed keywords such as (tinea) OR (dermatophyte) AND (isotretinoin), with term definitions refined through preliminary manual test searches.

Study Selection

Each study's titles, gathered for analysis, underwent independent examination by two reviewers (MIDS and IPHA). Removal of duplicate articles and those exceeding ten years in publication was carried out. Subsequently, abstracts were evaluated against predetermined eligibility criteria following the initial title screening. Data extraction ensued, with the two reviewers utilizing a standardized abstraction sheet, obtaining complete texts for studies meeting inclusion/exclusion criteria.

Study Quality Assessment

Utilizing the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2), two independent reviewers assessed the quality of the studies across five domains: randomization process, deviation from intended intervention, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. Overall bias assessments were categorized as high, low, or expressing some concerns. Studies exhibiting an overall 'high risk' of bias were excluded (Fleming et al., 2023). Robvis, a visualization tool, facilitated the synthesis of RoB plots in this article. For evaluating publication bias, funnel plot asymmetry was not assessed due to the limited number of studies (less than five).

Data Collection

The data retrieval and cross-checking process was conducted utilizing an Excel spreadsheet by two independent reviewers (MIDS and IPHA) to ensure consistency. Extracted data included authors, study year, region, participant count, gender distribution, age demographics, details of intervention and control groups, as well as the duration of the treatment.

Data Analysis and Synthesis

Review Manager 5.4 software was employed for data synthesis. Risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI) were used for effect estimation of dichotomous variables. Heterogeneity among the

included studies was assessed with I^2 (Gandhi et al., 2023). A 2-sided p-value below 0.05 was considered statistically significant. Results from both fixed and random effect models were examined for interpretation.

RESULTS AND DISCUSSION

Results of Literature Search and Study Quality Assessment

A total of 61 articles were identified, with 14 from PubMed, 13 from Web of Science, 22 from Scopus, 8 from Cochrane, and 3 from the Proquest database. Exclusion criteria led to the removal of duplicates and articles older than 10 years, resulting in 42 publications for title screening. Subsequently, 31 articles were excluded based on selection criteria. Full-text review was conducted on 11 articles. Two articles were excluded due to unavailability of the full text, three presented different study designs, and two lacked outcomes of interest. **Figure 1** illustrates the flowchart detailing this process.

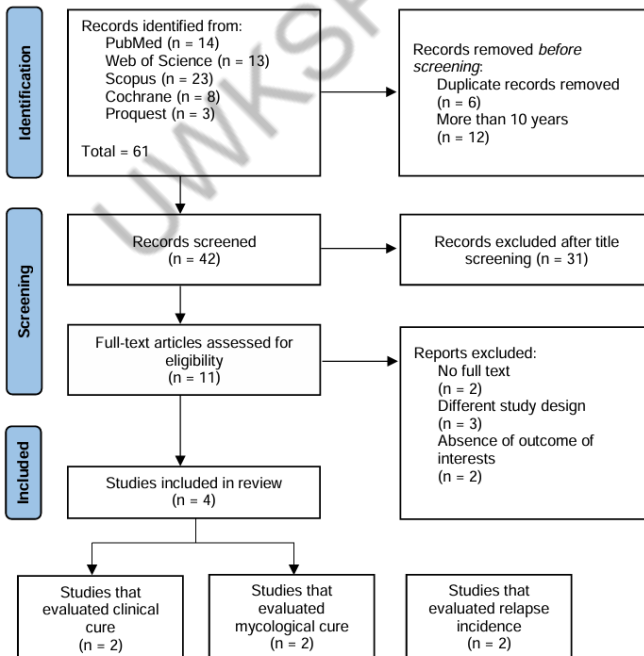


Figure 1. Flowchart of Selected Studies

Upon the application of predefined inclusion and exclusion criteria, a total of four studies met the eligibility criteria for incorporation into the analysis. Subsequently, an evaluation of the included studies' quality was undertaken, utilizing the RoB2 critical appraisal tools and none of the studies were excluded based on the outcomes of this quality assessment (**Figure 2**).

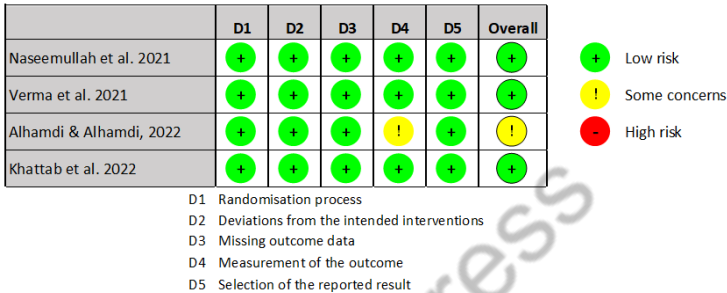


Figure 2. Study Quality Assessment

Study Characteristics

All four research publications under consideration were randomized clinical trials, focusing on evaluating the effectiveness of combining isotretinoin with oral antifungal agents compared to the use of oral antifungal agents alone in the treatment of recalcitrant dermatophytosis (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Khattab et al., 2022; Naseemullah et al., 2021; Verma et al., 2021). These trials were conducted in distinct geographical regions, specifically Pakistan, India, Iraq, and Egypt. The collective pool of participants from these studies amounted to 311 individuals, with the average age predominantly falling within the third decade of life. Notably, the dosage of the isotretinoin combination intervention varied across the four studies, encompassing daily doses of 10 mg, 20 mg, or a weight-dependent dosage of 0.5 mg/kg. Conversely, the oral antifungal treatment primarily featured itraconazole at 200 mg, with only one study comparing it with terbinafine at 250 mg. The duration of the treatment exhibited variability, ranging from a minimum of 4 weeks

to a maximum of 2 months. **Table 1** provides a summary of the characteristics of the studies in this article.

Table 1. Characteristics of the included studies

No	Author (year)	Study Design	Participants	Sex	Age (mean \pm SD) year	Region	Intervention Group	Control Group	Duration
1	Naseem ullah et al. (2021)	Random ized clinical trial	80 (i: 40; c: 40)	40M, 40F	32.92 \pm 5.28	Pakistan	Oral itraconazole (100mg daily) + oral isotretinoin (20mg daily)	Oral itraconazole (200mg daily)	4 & 6 weeks
2	Verma et al. (2021)	Open-label randomized clinical trial	91 (i: 44; c: 47)	-	29.23 \pm 9.24	India	Oral terbinafine 250 mg twice daily + oral isotretinoin 0.5 mg/kg once daily	Oral terbinafine 250 mg twice daily	4 weeks
3	Alhamdi & Alhamdi (2022)	Open-label randomized clinical trial	81 participants (i: 40; c: 41)	46M, 35F	39.30 \pm 1.99	Iraq	Oral itraconazole (200mg daily) + oral isotretinoin (10mg daily)	Oral itraconazole (200mg daily)	2 months
4	Khattab et al. (2022)	Random ized clinical trial	60 participants (i: 30; c: 30)	40M, 20F	30.1 \pm 16.94	Egypt	Oral itraconazole (200mg daily) + oral isotretinoin (20mg daily)	Oral itraconazole (200mg daily)	6 weeks

Note: SD = standard deviation; i = intervention; c = control; M = male; F = female

Efficacy of Isotretinoin Combination with Oral Antifungal

In this study, a comprehensive analysis was conducted on four randomized clinical trials, encompassing a total of 311 patients. The primary focus of the investigation was to assess the efficacy of the treatment regimen, specifically evaluating clinical cure, mycological cure, and relapse incidence. All four studies appraised the aspect of clinical cure, defined as the complete resolution of lesions or the disappearance of all clinical features (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Khattab et al., 2022; Naseemullah et al., 2021; Verma et al., 2021). The findings indicated that the use of isotretinoin in combination with oral antifungal treatment exhibited a 1.55 times higher clinical cure rate compared to treatment with oral antifungal alone (RR 1.55 [95% CI 1.17-2.04]; $p < 0.01$), as depicted in **Figure 3a**. Additionally,

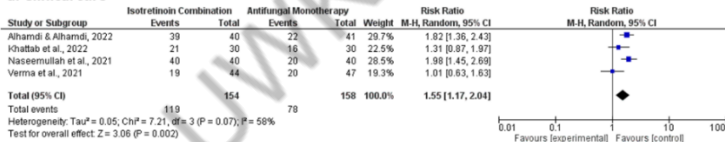
two of the studies analyzed the outcomes related to mycological cure, defined as the negativity of the KOH preparation of scrubbed scales from the patient (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Khattab et al., 2022). Among 141 patients from the two studies, there was a notable improvement in mycological cure 1.78 higher in the isotretinoin combination group compared to oral antifungal alone (RR 1.78 [95% CI 1.22-2.61]; $p < 0.01$), as illustrated in **Figure 3b**.

The efficacy of treating recalcitrant dermatophytosis, whether employing isotretinoin in combination or not, is intricately linked to its pathogenesis. Currently, the predominant regimen for dermatophytosis treatment involves the administration of antifungals, either orally or topically, contingent on the location of the infection (Lopes et al., 2020). A widely used antifungal in this context is itraconazole, which belongs to the azole group and acts as a potent inhibitor of 14- α -demethylase. This action disrupts the synthesis of sterols in the fungal cell membrane, consequently impeding the dermatophyte life cycles (Brescini et al., 2021). In contrast, isotretinoin, a derivative of the retinoid group analogous to vitamin A, influences various physiological processes, including proliferation, differentiation, and immune response. Notably, isotretinoin is recognized for its ability to increase cell proliferation, leading to an accelerated turnover of epidermal cells. This accelerated turnover is concurrent with the clearance of dermatophytes from the stratum corneum layer. (Chu et al., 2021) Moreover, isotretinoin induces an elevation in skin pH, hindering the optimal growth conditions for dermatophytes, which typically thrive in acidic environments (Gencebay et al., 2021). This disruption in the dermatophyte life cycle elucidates the expedited clinical and mycological healing process observed in cases of recalcitrant dermatophytosis with isotretinoin administration (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Paichitrojjana & Paichitrojjana, 2023).

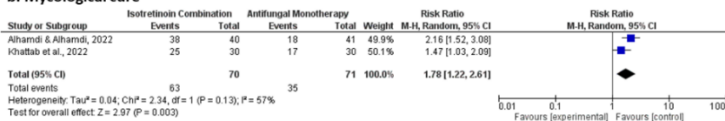
Relapse, in the context of this study, was defined as the recurrence of a positive KOH preparation or any clinical features of dermatophytosis following the attainment of complete cure. Notably, only two studies provided information on the incidence of relapse after treatment with isotretinoin in combination with oral

antifungal agents (Alhamdi & Alhamdi, 2022; Khattab et al., 2022). In this subset of 118 patients, a lower relapse incidence was observed (RR 0.42 [95% CI 0.24-0.76]; $p < 0.01$), as illustrated in **Figure 3c**. The occurrence of relapse is intricately linked to the immunomodulatory mechanism of isotretinoin. Beyond its impact on the dermatophyte life cycle, isotretinoin has the capacity to influence the host immune system. As a retinoid, isotretinoin is recognized for stimulating both humoral and cellular immune responses, inducing T helper cells, and enhancing antibody production (Paichitrojjana & Paichitrojjana, 2023). Dermatophytosis, particularly in chronic and recalcitrant cases, is associated with disruptions in the phagocytosis process and immune defects. Previous research has indicated that infections caused by *Trichophyton rubrum* result in decreased host immunity by releasing glycopeptides that inhibit T lymphocyte proliferation in vitro (Sardana et al., 2021). Isotretinoin counters this effect by increasing T cells and natural killer cells in vitro, thereby mitigating the immunosuppressive impact of dermatophyte infections (Alhamdi & Alhamdi, 2022).

a. Clinical cure



b. Mycological cure



c. Relapse

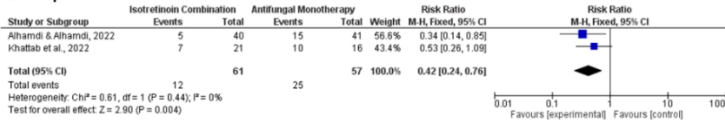


Figure 3. Forest plot of efficacy of isotretinoin combination in the treatment of recalcitrant dermatophytosis (a. Clinical cure, b. Mycological cure, c. Relapse incidence)

CONCLUSION

The findings of this study indicate a superior efficacy of isotretinoin in combination with antifungal agents compared to antifungal treatment alone in addressing recalcitrant dermatophytosis. However, to establish a more robust and conclusive understanding of the therapeutic benefits, there is a critical need for larger-scale randomized clinical trials. These trials should be designed to rigorously evaluate the effectiveness of isotretinoin combination therapy specifically tailored for the treatment of recalcitrant dermatophytosis. The results from such trials would contribute valuable insights, informing evidence-based clinical practices and potentially guiding the development of optimized therapeutic approaches for this challenging dermatological condition.

REFERENCES

- Alhamdi, D. K., & Alhamdi, K. I. (2022). Efficacy and safety of adding low-dose isotretinoin to itraconazole in the treatment of chronic recurrent dermatophytosis among sample of Iraqi patients: An open-labelled therapeutic clinical comparative study. *Indian Journal of Dermatology*, 67(5), 624.
- Ardesna, K. P., Rohatgi, S., & Jerajani, H. R. (2016). Successful treatment of recurrent dermatophytosis with isotretinoin and itraconazole. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 82, 579.
- Brescini, L., Fioriti, S., Morroni, G., & Barchiesi, F. (2021). Antifungal combinations in dermatophytes. *Journal of Fungi*, 7(9), 727.
- Chu, S., Michelle, L., Ekelem, C., Sung, C. T., Rojek, N., & Mesinkovska, N. A. (2021). Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Archives of Dermatological Research*, 313, 391–430.
- Dhaher, S. (2020). Tinea incognito: Clinical perspectives of a new imitator. *Dermatology Reports*, 12(1).
- Flemyng, E., Moore, T. H., Boutron, I., Higgins, J. P. T., Hróbjartsson, A., Nejtgaard, C. H., & Dwan, K. (2023). Using Risk of Bias 2 to

- assess results from randomised controlled trials: guidance from Cochrane. *BMJ Evidence-Based Medicine*.
- Gandhi, A. P., Shamim, M. A., & Padhi, B. K. (2023). Steps in undertaking meta-analysis and addressing heterogeneity in meta-analysis. *The Evidence*, 1(1), 78–92.
- Gencebay, G., Aşkın, Ö., & Serdaroğlu, S. (2021). Evaluation of the changes in sebum, moisturization and elasticity in acne vulgaris patients receiving systemic isotretinoin treatment. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 40(2), 140–144.
- Hayette, M.-P., & Sacheli, R. (2015). Dermatophytosis, trends in epidemiology and diagnostic approach. *Current Fungal Infection Reports*, 9, 164–179.
- Khattab, F., Elkholy, B. M., Taha, M., Abd-Elbaset, A., & Fawzy, M. (2022). Voriconazole is superior to combined itraconazole/isotretinoin therapy and itraconazole monotherapy in recalcitrant dermatophytosis. *Mycoses*, 65(12), 1194–1201.
- Lopes, A. I., Tavaría, F. K., & Pintado, M. E. (2020). Conventional and natural compounds for the treatment of dermatophytosis. *Medical Mycology*, 58(6), 707–720.
- Mushtaq, S., Faizi, N., Amin, S. S., Adil, M., & Mohtashim, M. (2020). Impact on quality of life in patients with dermatophytosis. *Australasian Journal of Dermatology*, 61(2), e184–e188.
- Naseemullah, A. R. K., Aslam, K., & Obaid, S. M. (2021). Efficacy of Itraconazole vs Itraconazole Plus Isotretinoin in Treatment of Chronic Tinea. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 15(10), 3316–3318.
- Paichitrojjana, A., & Paichitrojjana, A. (2023). Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. *Drug Design, Development and Therapy*, 2573–2591.
- Petrucelli, M. F., Abreu, M. H. de, Cantelli, B. A. M., Segura, G. G., Nishimura, F. G., Bitencourt, T. A., Marins, M., & Fachin, A. L. (2020). Epidemiology and diagnostic perspectives of dermatophytoses. *Journal of Fungi*, 6(4), 310.

- Sardana, K., Gupta, A., & Mathachan, S. R. (2021). Immunopathogenesis of dermatophytoses and factors leading to recalcitrant infections. *Indian Dermatology Online Journal*, 12(3), 389.
- Singh, A., Masih, A., Khurana, A., Singh, P. K., Gupta, M., Hagen, F., Meis, J. F., & Chowdhary, A. (2018). High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*, 61(7), 477–484.
- Verma, K. K., Senthilnathan, G., Bhatia, S., Xess, I., Gupta, V., Dwivedi, S. N., & Sahni, K. (2021). Oral isotretinoin combined with oral terbinafine versus oral terbinafine alone to treat recurrent dermatophytosis: An open-label randomised clinical trial. *Indian Dermatology Online Journal*, 12(6), 820.

Systemic and Laboratory Abnormalities Finding of Leprosy Patients with Type 2 Reaction (Erythema Nodosum Leprosum): A Case Report

**Ummu Aiman¹, Densy Violina Harnanti¹, Wita Fitriyani²,
Nadhilah Hibaturrahman³**

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya,
JL. Gadung No. 1 Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*Email: um101297@gmail.com¹

Abstract

Leprosy is an infectious disease that occurs chronically, the bacteria *Mycobacterium leprae* (M. leprae), which is obligatory intracellular is the cause of leprosy, this bacteria attacks the peripheral nerves, skin, and other body tissues apart from the central nerve. Leprosy is a disease that causes complex problems, not only in the medical field but also extends to social and economic problems for sufferers, this is because leprosy can cause permanent disability if it is not treated thoroughly. Case Illustration: A 20-year-old man complained of painful and festering lumps that were increasing in number accompanied by a fever that came and went, and both legs were swollen and painful. The patient is currently restarting MDT therapy after stopping for seven months. Physical Examination: Minimal icteric sclera, minimal ascites, and edema in both lower extremities. Generalized dermatologic status: multiple erythema nodules, pain, pustules, leonine facies, madarosis, enlargement of the right auricular nerve, and weakness of the right and left ulnar nerves. Supporting examination: Zielhl Nielsen staining found solid or intact germs with IB: BTA 1+ and IM: 100%. Examination of peripheral blood smear found leukocytosis, normochromic normocytic anemia anisopoikilocytosis, hypoalbumin, and increased urea creatinine. Conclusion: The patient was diagnosed with ENL-type leprosy reaction accompanied by systemic and laboratory disorders.

Keywords: Leprosy, erythema nodosum leprosum, systemic and laboratory abnormalities

Temuan Kelainan Sistemik dan Laboratorium pada Penderita Kusta dengan Reaksi Tipe 2 (Eritema Nodosum Leprosum): Laporan Kasus

Abstrak

*Penyakit kusta merupakan penyakit menular yang terjadi secara menahun, bakteri *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) yang bersifat intraseluler wajib menjadi penyebab penyakit kusta, bakteri ini menyerang saraf tepi, kulit, dan jaringan tubuh lain selain saraf pusat. Penyakit kusta merupakan salah satu penyakit yang menimbulkan permasalahan yang kompleks, tidak hanya dalam bidang medis saja namun juga merambah permasalahan sosial dan ekonomi bagi penderitanya, hal ini dikarenakan penyakit kusta dapat menimbulkan kecacatan permanen jika tidak ditangani secara tuntas. Ilustrasi Kasus: Seorang laki-laki berusia 20 tahun mengeluh benjolan nyeri dan bernanah yang jumlahnya semakin banyak disertai demam yang datang dan pergi, serta kedua kaki bengkak dan nyeri. Pasien saat ini memulai kembali terapi MDT setelah berhenti selama tujuh bulan. Pemeriksaan Fisik: Sklera ikterik minimal, asites minimal, dan edema pada kedua ekstremitas bawah. Status dermatologis umum: nodul eritema multipel, nyeri, pustula, fasies leonine, madarosis, pembesaran nervus aurikularis kanan, dan kelemahan nervus ulnaris kanan dan kiri. Pemeriksaan penunjang : Pada pemeriksaan Zielhl Nielsen ditemukan kuman padat atau utuh dengan IB : BTA 1+ dan IM : 100%. Pemeriksaan apusan darah tepi didapatkan leukositosis, anemia normokromik normositik anisopoikilositosis, hipoalbumin, dan peningkatan kreatinin ureum. Kesimpulan: Pasien didiagnosis menderita reaksi kusta tipe ENL disertai kelainan sistemik dan laboratorium*

Kata Kunci: *lepra, erythema nodosum leprosum, kelainan sistemik, kelaianan laboratorium*

INTRODUCTION

Leprosy is caused by the leprosy germ *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), which attacks the peripheral nerves, skin, and other body tissues besides the central nerve. Leprosy is a contagious and chronic disease. (Singh et al., 2011) Leprosy continues to be a health challenge worldwide (Pratiwi & Agusni, 2018) and is a common disease in several countries in Southeast Asia, America, and Africa. (Singh et al., 2011) During 2022, 54 countries reported 0 new cases, 79 reported <100 new cases, 33 reported 101–1000 new cases, and 12 countries reported 1,001–10,000 new cases. Brazil, India, and Indonesia reported more than 10,000 new cases each, accounting for 78.1% of new cases globally. These three countries also showed an increase in the detection of new cases in 2022 compared to the previous year, namely Brazil at 7.2%, Indonesia at 13.3% and India at 37.7%. (Saunderson, 2023)

Reactions are an important issue for both patients and doctors. Although the use of multidrug treatment (MDT) initially reduces leprosy cases rapidly, the risk of nerve damage due to reactions increases. This worries patients, especially those who have received regular treatment. For patients, the appearance of a reaction indicates that their disease is worsening and raises concerns about curing it. Recurrent attacks also affect treatment compliance. (Nath et al., 2015) The three known reaction types are type 1 (Reversal Reaction), type 2 (Erythema Nodosum Leprosum or ENL), and Lucio's Phenomenon. The reaction occurs in Lepromatous Leprosy (LL) and Borderline Leprosy (BL) types of leprosy because of the high bacillary load in this type. (Listiyawati et al., 2015)

Systemic and laboratory abnormalities often occur in leprosy patients with type 2 reactions (ENL). Fever, myalgia, and nausea and vomiting are the most common systemic disorders. The most common laboratory abnormalities are anemia, leukocytosis, thrombocytosis, hypoalbumin, and increased urea and nitrogen. (Ozturk et al., 2017)

CASE DESCRIPTION

On December 20th, 2023, a 20-year-old male patient came for control to the outpatient unit; the patient had previously been diagnosed with leprosy. Currently, the patient complains that the lumps are painful and increasing in number, emitting pus and intermittent fever. Complaints accompanied by swelling and pain in both legs. Patients also complain of weakness and no appetite. The patient had previously received MDT therapy for three months, but the patient did not take medication for seven months because the patient's insurance was out. Hence, the patient had to repeat the MDT treatment in October.

On physical examination, general status: The patient looks thin, with minimal icteric sclera, minimal ascites, and edema on the extremities. Other examinations are within normal limits. Dermatological status in the generalized region: multiple red nodules, pain, pustules, leonine facies, madarosis, and enlargement of the right auricular nerve. There is weakness in the right and left ulnar nerves.

Results of laboratory examination of earlobe scrapings September 1st, 2023: IB: 1+ IM: 4/4+0x100% = 100%. Hematology: Leukocytes $21.39 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hemoglobin 5.90 g/dL, Albumin 2.50 mg/dL, Kidney function: Creatinine 2.0 mg/dL, Blood Urea Nitrogen or BUN 29 mg/dL. Peripheral Blood Smear: Effect of normochromic normocytic anisopoikilocytosis anemia



Figure 1. Dermatological Status of Regio Fascialis: There are painful nodules on the face, madarosis, and leonine facies



Figure 2. Dermatological Status of the Trunk and Extremities Region: Painful nodules accompany hyperpigmented macules spread across the trunk and extremities, and in several places, there are pustules

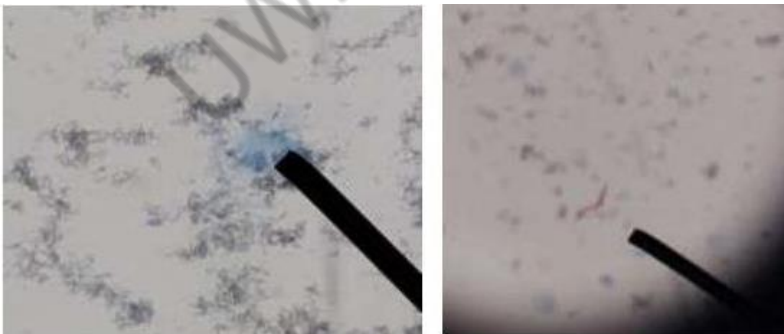


Figure 3: Supporting examination with Ziehl Neelsen staining, preparations taken from both ear lobes found solid or intact germs with IB: BTA 1+ and IM: 100%

DISCUSSION

Leprosy is caused by the leprosy germ *Mycobacterium leprae*, diagnosed from three criteria: typical skin lesions associated with thickening of the nerves, appearance of basilia on skin smears, and histopathology of skin biopsy. (Ozturk et al., 2017)

In this patient, it was discovered that the patient experienced a type 2 reaction (ENL), characterized by lesions on the patient's skin and patient complaints, where this reaction most often appeared between 0-6 months after starting treatment. (Nath et al., 2015) ENL is a complex immune-mediated disease, an example of type III hypersensitivity (Coombs and Gell classification) or Arthur's phenomenon. In the course of the disease, when leprosy treatment causes many *M. leprae* bacteria to die, and the proteins of the dead bacteria try to be destroyed by the body gradually, this causes a hypersensitivity reaction. Dead *M. leprae* bacterial proteins enter the bloodstream, causing systemic symptoms. (Listiyawati et al., 2015)

In type 2 reactions (ENL), systemic symptoms such as fever, malaise, weakness, headache, muscle, joint, and bone pain, usually limited to the tibia, may appear before ENL appears. Usually, intermittent temperature increases in the acute stage occur at night and decrease after the reaction subsides. The most prominent cytokines during ENL reactions are IL-4, IL-5, TNF- α , and IFN- α , known as pyrogens. Pyrogens are responsible for the temperature increase and tissue damage during the acute phase of the ENL reaction. (Nath et al., 2015)

Apart from that, this patient also found laboratory abnormalities such as increased leukocyte values ($21.39 \times 10^3/\mu\text{L}$), decreased hemoglobin values (5.90 g/dL), low albumin levels (2.50 mg/dL), and increased BUN and creatinine. 2.0 mg/dl, BUN 29 mg/dL).

Chronic infectious diseases such as leprosy, during the disease, can cause changes in the process of erythrocyte formation (erythropoiesis) so that they can cause anemia, which is called anemia due to inflammation, better known as chronic anemia. The clinical picture of anemia of chronic disease is often asymptomatic and masked by clinical symptoms of the underlying disease and thus

requires further evaluation. (Nath et al., 2015) Abnormalities in leukocytosis where the number of leukocytes increases varies from $20-50 \times 10^3/\mu\text{L}$, thrombocytosis, and increased ESR values also often occur. The most common type of anemia in leprosy sufferers is mild to moderate anemia, with normochromic to normocytic hypochromic characteristics in patients with tuberculoid leprosy and lepromatous leprosy. The clinical characteristics of anemia of chronic disease are mild to moderate anemia (Hb 7-11 g/dL), with normochromic to normocytic microcytic hypochromic morphology. Some patients may suffer from severe anemia. (RimaTamara et al., 2018) In research conducted by Rima Tamara and Sri Vitayani. Data was obtained showing that iron levels in the leprosy group were lower than those in the control group, (RimaTamara et al., 2018) as it is known that iron is a very important element in Homeostasis, which functions to deliver oxygen, DNA synthesis, and energy metabolism. Defects in iron metabolism play a major role in the pathogenesis of chronic anemia due to the effects of proinflammatory cytokines. It was found that TNF- α , IL-1, and IL-6 cause hypoferrremia due to increased iron storage in macrophages and ferritin synthesis. TNF- α will also inhibit iron release from macrophages and iron intake from erythroid cells. IL-6 induces the synthesis of hepcidine, a pleiotropic protein involved in iron metabolism. Hepcidine interferes with intestinal iron absorption and iron release from macrophages using ferroportin degradation. IL-10 upregulates transferrin receptor expression, resulting in increased transferrin uptake by monocytes. Also, other proinflammatory cytokines, such as IFN- γ , stimulate the formation of nitric oxide, increasing the activity of the iron regulatory protein (IRP)-1, a compound that controls ferritin formation in macrophages and transferrin receptor synthesis. Patients with anemia of chronic disease are in a catabolic state that is characterized by low plasma albumin and transferrin levels. Impaired absorption and distribution of iron was found to be the main cause for shortened erythrocyte lifespan in such patients. (RimaTamara et al., 2018)

Another laboratory abnormality is a mild decrease in albumin values. This can occur due to increased capillary permeability due to proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. An IL-6-mediated

event in the acute phase response can cause albumin synthesis to decrease.(Nath et al., 2015)

It is also known that there has been an increase in BUN and Creatinine, which is a sign that acute kidney failure has occurred in this patient. The incidence of kidney failure is significantly higher in patients with lepromatous leprosy. Mean serum creatinine and urea levels were also significantly higher in this group: Creatinine \geq 1.4mg/dL, Urea \geq 40mg/dL.² The World Health Organization (WHO) recommended using dapsone, rifampicin, and clofazimine as part of multidrug therapy (MDT) against leprosy in 1981. Rifampicin is the most important anti-leprosy drug of the three and is used in paucibacillary and multibacillary patients.(Sneha Ambwani, Arup Kumar Misra, 2017) In addition, acute renal failure can also be caused by the use of rifampicin,(Singh et al., 2011) where the toxicity is predominantly hepatic and immunoallergic, although hepatic toxicity is dose-dependent. The immunoallergic effect is unpredictable and is usually associated with intermittent therapy. This immunoallergic effect may be small (skin, gastrointestinal, or influenza-like syndrome) or major (hemolytic, anemia, shock, or acute renal failure).(Sneha Ambwani, Arup Kumar Misra, 2017) Symptoms that appear at the beginning of AKI are skin rashes and gastrointestinal disorders, followed by fever and arthralgia. Typical laboratory results include hypoalbuminemia, eosinophilia, anemia, elevated serum creatinine and uric acid levels, proteinuria, sterile leukocyturia, and hematuria. There is ambiguity regarding the exact etiopathogenic pathway. Rifampicin-induced AKI, with some investigators suggesting Type II or Type III hypersensitivity reactions. Anti-rifampicin antibodies produce immunological complexes deposited in the renal arteries, glomerular endothelium, and interstitial areas, leading to two pathological processes. Immune complexes deposited in the arteries cause narrowing of the blood vessels and tubular ischemia, resulting in ATN, whereas immune complexes deposited in the interstitial areas cause acute interstitial nephritis.(Chang et al., 2014) Although the WHO states that no adverse reactions have occurred recorded with monthly administration, many researchers state otherwise.(Singh et al., 2011)

In this case, the patient looked thin and had no appetite, which may align with other researchers' statement that leprosy is often associated with malnutrition. (Singh et al., 2011) Because the body cannot store zinc, continuous zinc intake is required, and therefore, zinc deficiency may occur frequently in patients with leprosy. Low serum zinc levels in leprosy sufferers are considered a multifactorial deficiency caused by several factors, such as non-specific metabolic consequences of skin disease and possibly due to the consumption of body zinc by leprosy bacilli. Other authors found a link between zinc deficiency and the release of endogenous leukocyte mediators due to continuous phagocytosis by macrophages, which causes redistribution of zinc and other metals from the blood to various tissues. Another reason is hypoalbuminemia, which is associated with leprosy and can cause hypozincemia. (Khalid et al., 2022)

CONCLUSION

It has been reported that a 20-year-old male came to the outpatient unit on Wednesday, December 20th, 2023, who had previously been diagnosed with leprosy.

The patient's history showed that the patient's main complaint was a painful and festering lump that was increasing, accompanied by a fever that came and went, and both legs were swollen and painful. Generalized dermatologic status: multiple erythematous nodules, pain, pustules, leonine facies, madarosis, enlargement of the right auricular nerve, and weakness of the right and left ulnar nerves. Bacteriological examination with a Slit Skin Smear on the earlobe found a bacterial index: 1+ and a morphological index: $4/4+0 \times 100\% = 100\%$. Examination of the peripheral blood smear revealed leukocytosis, normochromic normocytic anisopoikilocytosis anemia, hypoalbumin, and increased urea creatinine. The diagnosis of Erythema Nodosum Leprosum type leprosy reaction is accompanied by systemic and laboratory disorders based on anamnesis, physical examination, and supporting examinations.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to thank Dr. Densy Violina Harnanti, Sp.KK., M.Ked.Klin has provided time, support, and input to carry out this writing.

CONSENT TO PUBLICATION

Written consent was obtained for the publication of this manuscript and any accompanying figures.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and publication.

FUNDING

The author received no financial support for this article's research, authorship, and publication.

REFERENCES

- Chang CH, Chen YF, Wu VC, Shu CC, Lee CH, Wang JY, *et al.* (2014). Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: A five-year experience in an aging population. *BMC Infect Dis*
- Da Silva Júnior, G. B., & Daher, E.deF. (2006). Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 10(2), 107–112. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702006000200007>
- Goldsmith L, Katz S, Gilcrest B, Paller A, Leffell D, WolffK. (2012). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth Edition, 2 Volume set: McGraw-Hill Education
- Jeyasekharan, Ranjith; George, Nino. (2023). Rifampicin Allergy Leading to Acute Renal Shutdown. *International Journal of Applied and Basic Medical Research* 13(1):p 47-49. | DOI: 10.4103/ijabmr.ijabmr_198_22
- Khalid, H. N., Mostafa, M. I., Attia, N. S., & Bazid, H. A. S. E. (2022). Serum level of Selenium, Zinc, and Vitamin C and their relation to the clinical spectrum of leprosy. *Journal of infection in*

- developing countries, 16(3), 491–499.
<https://doi.org/10.3855/jidc.14832>
- Nath I, Saini C, Valluri VL. (2015). Immunology of leprosy and diagnostic challenges. *Clinics in Dermatology* 2015; 33: 90-8
- Ozturk, S., Ozturk, T., & Can, I. (2017). Renal involvement in leprosy: evaluation of patients in Turkey. *Postepy dermatologii i alergologii*, 34(3), 240–244.
<https://doi.org/10.5114/ada.2017.67846>
- Pratiwi, F. D. (2018). Kelainan Sistemik dan Laboratoris pada Pasien Kusta dengan Reaksi Tipe 2 (Erythema Nodosum Leprosum). *Journal Unair*, 18-24.
- Singh, H., Nel, B., Dey, V., Tiwari, P., & Dulhani, N. (2011). Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). *Leprosy review*, 82(1), 17–24.
- Spivak JL.(2002). Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(9 Suppl 10):25-33.
- Tamara, R. ., Muchtar, S. V., Amin, S. ., Seweng, A. ., Sjahril, R. ., Adam, A. M. (2018). Serum Iron, Total Iron Binding Capacity and Transferrin Saturation Levels in Leprosy Patients before Multi Drug Therapy – World Health Organization (MDT-WHO) Compared with Healthy Control Group. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 2 (4), 105-108. doi:10.5455/IJMRCR.leprosy-transferrin-saturation
- Tarida I, Sawitri. (2015). Terapi Kortikosteroid Oral Pada Pasien Baru Kusta Dengan Reaksi Tipe 2 Di Divisi Kusta Instalasi Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Soetomo Surabaya Periode 2009-2011. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2015; 27(1):48-54.
- WHO. Global leprosy (Hansen disease) update, (2022). : New paradigm – control to elimination. *Wkly Epidemiol Rec*, 2023; 98(37): 409–430. <http://www.who.int/wer>

Herpes Zoster Diseminata pada Anak Imunokompeten

Fitriana Yusiyantri Dewi¹, Wuri Puspita Rani², Dessika Listiarini², Elis Galuh Atika³, Shofarina Ihza Fadiah Mauluddin³

¹SMF Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal

²RSUD dr. Soeselo Slawi Kab.Tegal

³Universitas Muhammadiyah Purwokerto

RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal, Jl. DR. Soetomo No.63, Slawi Kulon, Slawi,

Kabupaten Tegal, Jawa Tengah 52419

*Email: ananta.fyd@gmail.com

Abstrak

Herpes zoster diseminata (HZD) merupakan komplikasi reaktivasi virus varisela zoster (VVZ) di ganglion dorsalis, terdapat >20 vesikel diluar dermatom primer. Penyakit HZD anak merupakan gejala langka yang biasa terjadi pada immunosupresi. Faktor risiko penyebab reaktivasi HZD adalah paparan VVZ sebelumnya, usia >50 tahun, pengobatan immunosupresif, sistem imunitas seluler imatur, stress psikologis, dan trauma. Kasus: Wanita 8 tahun dengan keluhan lepuh berkelompok di paha kanan nyeri dan plenting hampir seluruh tubuh. Ibu pasien terkena varisela pada kehamilan 21 minggu, pasien menderita varisela usia 2 tahun, dan sedang disibukkan dengan kegiatan sekolah dalam menghadapi ujian. Pemeriksaan dermatologi pada paha kanan dermatom L1-L4 anterior-posterior terdapat bula berkelompok diatas patch eritem dan vesikel diatas makula eritem tersebar hampir seluruh tubuh. Pemeriksaan penunjang didapatkan limfositosis, monositosis, gambaran darah tepi normal, faktor rheumatoid dan ANA Test negatif, serta HIV non-reaktif. Diskusi: Patogenesis HZ dipengaruhi imunitas seluler, VVZ menekan ekspresi kompleks histokompatibilitas utama-1 dan molekul imun lainnya. Stress psikologis menyebabkan penurunan regulasi sel NK, neutrofil,

limfosit, dan melibatkan aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal dan jalur sistem saraf simpatis, sehingga pelepasan hormon stress mengakibatkan perpendekan masa laten VVZ. Kesimpulan: Penyakit HZD dapat terjadi pada anak imunokompeten dengan faktor risiko riwayat varisela usia muda, stresor fisik dan psikologis.

Kata Kunci: Herpes Zoster Diseminata; Imunokompeten; Stress Psikologis; Vaksin; Varisela

Disseminated Herpes Zoster in an Immunocompetent Child

Abstract

Introduction: Disseminated Herpes Zoster (DHZ) is a complication of Varicella Zoster Virus (VZV) reactivation in dorsal ganglion, with >20 vesicles outside the primary dermatome. Childhood DHZ is a rare disease, usually in immunosuppressed conditions. DHZ risk factors include previous exposure of VZV, age >50 years, immunosuppressive treatments, immature cellular immune system, psychological stress, and trauma. Case: An 8-year-old female child with complaints of painful clustered blisters on her right thigh and blisters spread across her whole body. Patient had varicella at 2 years old, and her mother had varicella at 21 weeks of pregnancy. Patient was busy due to upcoming school exam. Physical examination revealed grouped bullae with erythematous patch underneath on the right thigh at L1-L4 anterior-posterior dermatome, as well as vesicles with erythematous base disseminated all over the body. Supporting examinations yielded lymphocytosis, monocytosis, normal peripheral blood smear, negative rheumatoid factor and ANA test, and non-reactive HIV test. Discussion: HZ pathogenesis is closely related to cellular immunity, VVZ suppressed the expression of the primary histocompatibility complex-1 and other immunological components. Psychological stress leads to a decrease in the regulation of NK cells, neutrophils, and lymphocytes, and involves the activation of the hypothalamus-hypofysis-adrenal and sympathetic nervous system pathways, as well as the release of stress hormones, leads a

shortened latency of VVZ. Conclusion: DHZ may appear in immunocompetent children with history of varicella at early age, as well as physical and psychological stress as the risk factors.

Keywords: *Disseminated Herpes Zoster, Immunocompetent, Psychological Stress, Vaccine, Varicella*

PENDAHULUAN

Herpes zoster (HZ), *shingles* atau zoster merupakan reaktivasi virus varisela zoster (VVZ) yang laten di neuron ganglia sensorik setelah terpapar varisela. Herpes zoster merupakan penyakit yang terlokalisir secara dermatomal ditandai nyeri radikuler unilateral dan erupsi vesikuler akut dengan dasar eritematosa (Levin et al., 2019; Paller & Mancini, 2021). Herpes zoster biasanya terjadi pada usia tua atau pada individu imunokompromis, dapat juga terjadi pada masa kanak-kanak (Paller & Mancini, 2021). Insidensi HZ anak usia 0-14 tahun adalah 0,45/1000 dan jarang terjadi pada anak di bawah 10 tahun, rata-rata terjadi HZ pada anak usia 9,8 tahun (Lanker et al., 2015). Prabhu et al melaporkan 10 kasus HZ anak usia di bawah 14 tahun, hanya 3 immunosupresi, 3 dengan riwayat infeksi varisela dan tidak dimunisasi varisela (Prabhu et al., 2009). Pada anak imunokompeten, faktor risiko HZ berupa infeksi primer VVZ intrauterin, varisela akut pada satu tahun pertama kehidupan (paparan saat kelahiran), penyakit kronik dan juga dapat muncul pada anak tanpa faktor risiko (Paller & Mancini, 2021).

Herpes zoster diseminata (HZD) merupakan komplikasi dari HZ yang ditegakkan dengan menemukan >20 lesi ruam vesikular di luar dermatom primer atau area berdekatan menyerupai varisela yang biasanya muncul antara 3-7 hari setelah lesi dermatom primer (Levin et al., 2019). Gerlati et al menyebutkan HZD terjadi pada imunokompromis dengan rata-rata usia 60,5 tahun, sedangkan usia 82 tahun dengan imunokompeten. Sekitar 58,54% pasien yang mengalami immunodepresi dan memiliki penyakit penyerta, transplantasi organ (17,07%), hematologi (14,63%), HIV dengan tumor (9,76%) dan terapi kortikosteroid (41,46%). Takayama et al

melaporkan HZD anak dengan imunokompromis 12,2% dikarenakan leukemia, limfoma ganas dan Louis-Bar Syndrome (Takayama et al., 2000). Penyakit HZD jarang terjadi pada individu imunokompeten (Marra et al., 2020). Munculnya HZD pada imunokompromais lebih banyak dialami individu yang lebih muda dibandingkan imunokompeten (Bollea-Garlatti et al., 2017).

Tujuan laporan kasus ini adalah menjelaskan penyakit HZD pada anak imunokompeten yang dipicu oleh faktor stress fisik & psikologis dengan riwayat varisela saat usia 2 tahun dan Ibu pasien menderita varisela saat usia kehamilan 21 minggu. Laporan kasus ini diharapkan dapat memberikan tambahan wawasan tentang kejadian herpes zoster diseminata pada anak immunokompeten.

KASUS

Seorang anak perempuan usia 8 tahun datang ke IGD RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal dengan keluhan melepuh pada kulit di daerah paha kanan yang timbul sejak 1 minggu SMRS. Awalnya pasien mendapatkan imunisasi DT booster di sekolah, selang dua hari pasien mengeluhkan nyeri paha kanan disertai demam. Kemudian di paha kanan tersebut terasa panas, muncul bintil merah yang menjadi lenting dan bertambah banyak berkelompok berubah menjadi lepuh besar. Plenting juga muncul di lengan, badan dan telapak tangan yang menyebar ke seluruh tubuh seperti cacar air. Pasien berobat ke dokter umum dengan diagnosa herpes zoster dan cacar air sehingga diberikan obat antivirus, bedak salisil, dan vitamin, namun keluhan ini tidak membaik. Selanjutnya pasien berobat ke Puskesmas dan langsung dirujuk ke spesialis Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal dengan diagnosis herpes zoster.

Riwayat pasien sebelum opnam dalam kondisi mendapat stresor fisik dan psikologi dikarenakan aktivitas sekolah dasar negeri di pagi hari dan tuntutan sekolah islam sore hari serta sedang diadakan ujian disekolahnya saat pasien opnam. Riwayat pasien mengalami varisela usia 2 tahun dan berobat di puskesmas. Ibu pasien menderita varisela saat usia kehamilan 21 minggu, dan berobat di puskesmas hingga sembuh tanpa komplikasi baik ibu maupun janinnya. Riwayat ibu pasien saat kehamilan pasien selalu tepat periksa ke bidan dan

puskesmas. Perkembangan janin baik dan pasien lahir di puskesmas dengan pertolongan bidan, langsung menangis, aktif dengan berat badan lahir 3200gr. Pemberian ASI eksklusif dan dilanjut hingga usia 1.5th, dengan imunisasi wajib lengkap. Pertumbuhan pasien sesuai kurva pertumbuhan dan perkembangan seperti teman sebayanya. Pasien tidak ada riwayat mengkonsumsi obat immunosupresi, pembedahan, transplanstasi organ, trauma dan keganasan

Pemeriksaan fisik ditemukan keadaan umum baik, kesadaran *compos mentis*, tanda-tanda vital dari suhu didapatkan suhu 38.7°C, berat badan 20 kg. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar limfe. Pada pemeriksaan dermatologi, paha kanan anterior dan posterior medial dermatom L1 – L4 dextra didapatkan vesikel, bula berdinding tegang multipel bergerombol dengan dasar patch eritematososa dan pada hampir seluruh tubuh, sekitar wajah, ekstremitas atas dan bawah dextra-sinistra tampak vesikel diskret dengan dasar makula eritematososa.

Pemeriksaan penunjang Tzanck test dari dasar vesikel menunjukkan *multinucleated giant cell* dan pengecatan gram didapatkan leukosit polimorfonuklear dan tidak ditemukannya bakteri gram kokus maupun batang. Hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan limfositosis, monositosis. Hasil pemeriksaan gambaran darah tepi dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi hati dan ginjal dalam batas normal. Hasil ANA tes dan *Reumatoid Factor* negatif serta anti HIV non reaktif.

Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang maka diagnosis kerja adalah herpes zoster diseminata. Penatalaksanaan pasien diberikan diet tinggi kalori dan tinggi protein, edukasi tidak menggaruk lesi, keseimbangan cairan diberikan infus RL 20 tpm, dilakukan aspirasi cairan bula, kompres terbuka dengan cairan NaCl 0.9% 2x 15 menit di area lenting yang pecah, lalu olesi krim silver sulfadiazine 2 kali sehari setelah, injeksi ranitidine 2x25mg, acyclovir oral 4x600mg/hari selama 5 hari, parasetamol 3x500 mg/hari, caviplex 1x sehari. Penanganan nyeri di konsulkan ke Neurologi mendapatkan terapi gabapentin 1x20 mg dan mecobalamin 1x500mg. Lesi kulit dan klinis membaik tanpa komplikasi pada perawatan hari kelima, sehingga pasien diperbolehkan pulang

dengan terapi acyclovir 4x600mg/hari, ranitidin 2x½tablet/hari, cefixime 2x80mg/hari, paracetamol 3x½tablet/hari, kompres NaCl 2x15 menit. Saat di laporkan kasus ini, kondisi pasien sehat dengan tidak meninggalkan kelainan lesi kulit.



Gambar A. Vesikel bula diatas patch eritema multipel konfluen pada dermatom Lumbal I - IV paha kanan. **B - C.** Vesikel diatas makula eritema multipel discret di luar dermatom primer pada wajah dan perut.
D. *Multinucleated giant cell.*

PEMBAHASAN

Pada VZV dapat menyebabkan dua penyakit yang berbeda secara klinis (Pusponegoro et al., 2014). Infeksi primer berupa varisela/cacar air yang terjadi pada masa kanak-kanak dengan karakteristik erupsi vesikuler generalisata yang dapat menular melalui udara dengan cepat dan berkembang menjadi infeksi laten menetap seumur hidup pada jaringan saraf ganglia trigeminal dan basalis dorsalis (Gershon et al., 2015). Kemudian hari disaat imunitas seluler (sel T spesifik-VZV) turun dibawah level kritis, terjadi reaktivasi VZV laten yang menyebabkan HZ. Virus bermultiplikasi dan menyebar ke saraf sensori menyebabkan neuritis hebat dan dilepaskan dari ujung saraf sensori ke kulit yang berdekatan menghasilkan vesikel zoster berkelompok dengan distribusi secara dermatom yang unilateral. Lesi HZ terjadi paling sering pada dermatom yang lesi varisela mencapai kepadatan tertinggi yaitu pada area yang diinervasi oleh bagian pertama saraf trigeminal dan ganglia sensori spinal torakal 1 – lumbal 2 (Levin et al., 2019).

Manifestasi klinis HZ dibagi dalam 3 fase yaitu, fase pre erupsi (preherpetic neuralgia) terjadi sensasi kulit nyeri pada dermatom yang terkena. Fase eruptif akut adalah timbulnya lesi vesikel dalam

48-72 jam dan selama fase tersebut pasien mengalami gejala malaise, mialgia, sakit kepala, demam yang akan hilang ketika lesi kulit muncul dan dapat terjadi limfadenopati regional. Fase kronik (*post herpetic neuralgia*) ditandai dengan nyeri yang kambuh-kambuhan (Levin et al., 2019; Pusponegoro et al., 2014). Perjalanan penyakit HZ pada anak-anak lebih ringan dengan keterlibatan lesi kulit dan gejala sitemik ringan serta waktu pemulihan lebih cepat dibandingkan pada orang dewasa (Mondal et al., 2019). Pada kasus anak jarang muncul gejala prodromal (Levin et al., 2019; Paller & Mancini, 2021). Dermatome yang terlibat biasanya toraks (53%), serviks (20%), trigeminal (15%), dan lumbosakral (11%) (Nair & Patel, 2023).

Manifestasi klinis HZ dengan sistem imunitas lemah menunjukkan gejala yang tidak khas dikarenakan viremia, dan pada imunokompeten dapat dikendalikan, namun beberapa virus dapat mencapai kulit yang menimbulkan beberapa vesikel tersebar jauh dari dermatome yang terkena dan ini merupakan salah satu komplikasi dari HZ yang disebut HZD. Pada HZD ditegakkan jika ditemukan >20 lesi ruam vesikular di luar dermatome primer atau area berdekatan menyerupai lesi varisela yang biasanya baru muncul antara 3-7 hari setelah lesi dermatome primer (Bollea-Garlatti et al., 2017; Levin et al., 2019).

Dalam kasus ini anak perempuan usia 8 tahun yang awalnya dengan keluhan seperti terbakar dan mialgia di area paha kanan lalu muncul bintil merah yang berkembang menjadi lepuh kecil disertai demam subfebrile. Kemudian lepuh membesar dan menyebar secara berkelompok di paha kanan, serta muncul plenting menyeluruh ke badan, wajah, kaki, dan lengan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan lesi pada paha kanan anterior dan posterior medial dermatome L1 – L4 dextra berupa vesikel dan bula berding tegang multipel bergerombol dengan dasar patch eritematosa. Pada hampir seluruh tubuh, sekitar wajah, ekstremitas atas dan bawah dextra-sinistra tampak vesikel diskret dengan dasar makula eritematosa. Riwayat varisela usia 2 tahun dan pemeriksaan penunjang terdapat *multinucleated giant cell*, sehingga diagnosis kasus ini adalah Herpes zoster diseminata. Sesuai dengan penelitian Katakam bahwa dari 26 anak terdiagnosis HZ, lebih banyak diderita oleh perempuan berusia

2-12 tahun pada anak yang terdapat riwayat infeksi varisela (Katakam et al., 2016).

Faktor yang menyebabkan reaktivasi adalah paparan VZV sebelumnya (varisela, vaksinasi), penyakit (*Human immunodeficiency Virus* (HIV) & keganasan), usia >50 tahun, transplantasi sumsum tulang, pengobatan immunosupresif (steroid kronis & kemoterapi), sistem imunitas seluler imatur, stress psikologis, trauma, pembedahan dan imunokompromis (Al-Fadhli & Saraya, 2014; Kuchar et al., 2016; Puspongoro et al., 2014). Pada HZD terdapat 6-26% kasus imunokompromis dan sangat jarang terjadi pada immunokompeten (Puspongoro et al., 2014). Terdapat peningkatan insidensi HZ pada anak-anak immunokompeten yang tertular infeksi varisela primer di dalam rahim atau selama masa bayi (tahun pertama kehidupan) (Katakam et al., 2016). Pada anak immunokompeten, penurunan imunitas seluler spesifik mempunyai peranan besar terhadap reaktivasi virus (Al-Fadhli & Saraya, 2014). Semakin muda usia mendapatkan varisela, maka semakin besar kemungkinan HZ muncul pada masa kanak-kanak atau awal remaja (Al-Fadhli & Saraya, 2014; Kuchar et al., 2016; Levin et al., 2019). Pada kasus sesuai dengan pendapat tersebut yaitu salah satu faktor penyebab HZD adalah varisela pada usia 2 tahun.

Dampak infeksi varisela pada janin selama kehamilan tergantung masa kehamilan. Jika ibu hamil terinfeksi sebelum minggu ke 20, maka terdapat risiko tingginya keguguran dan menyebabkan sindrom varisela kongenital. Jika infeksi varisela pada ibu dengan usia kehamilan 21-28 minggu, pada sebagian besar kasus anak tidak menunjukkan gejala saat lahir karena infeksi dikendalikan oleh antibodi IgG ibu. Anak dapat terkena HZ di kemudian hari setelah antibodi tersebut hilang sekitar 1-2 tahun (Ortiz-Brugues et al., 2013). Malik et al melaporkan dari 42 anak menderita HZ rentang usia 18 hari-12 tahun, dengan riwayat paparan varisela 31% yang mayoritas terpapar pada usia di bawah 2 tahun. Enam pasien riwayat varisela pada ibu selama kehamilan, tiga pasien hepatitis C, dua pasien Tuberkulosis, satu pasien terapi steroid, satu pasien leukemia dan mayoritas pasien tidak menunjukkan bukti immunosupresi pada pelacakan (Malik et al., 2013). Pada usia kehamilan 21 minggu ibu

pasien mengalami varisela dan saat terkena HZD pasien berusia 8 tahun, dikarenakan antibodi IgG dari ibu sudah hilang.

Patogenesis HZ erat kaitannya dengan imunitas seluler bahwa VVZ menekan ekspresi kompleks histokompatibilitas utama 1 (MHC-1), CD80, CD86, dan molekul imun lainnya pada permukaan sel. Pada VVZ dapat menghambat ekspresi jalur sinyal yang berhubungan dengan aktivasi sel T yaitu membatasi aktivasi dan proliferasi limfosit T yang membuat sel terinfeksi VVZ lolos dari pengenalan kekebalan sel T (CD4 limfosit T & CD8 limfosit T), sehingga mengaktifkan kembali VVZ yang menyebar dari ganglia sensorik ke kulit, menginfeksi keratinosit dan fibroblas yang mengakibatkan peradangan kuat dan rasa nyeri pada kulit (Chen et al., 2023).

Stress psikologis selama tekanan beban kerja, ketakutan menghadapi ujian telah dilaporkan terkait dengan penurunan regulasi sel NK, neutrofil, dan limfosit. Kondisi stress tersebut membuat tingkat biomarker imun berfluktuasi seperti indeks kemotaksis limfosit, neutrofil, fagositik neutrofil, dan proliferasi limfosit. Stress lebih banyak memengaruhi imunitas spesifik tubuh, sehingga stress diperkirakan mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh. Stress psikologi dianggap sebagai salah satu faktor risiko reaktivasi VVZ yang melibatkan aktivasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal berhubungan dengan stress dan jalur sistem saraf simpatis yang menyebabkan pelepasan hormon stress (kortisol & katekolamin) sehingga dapat menurunkan imunitas yang akan memperpendek masa laten VVZ (Ranghadale et al., 2022). Hal ini sesuai dengan kondisi pasien sebelum muncul keluhan, didapatkan stesor fisik dan psikologi dikarenakan aktivitas sekolah dasar negeri di pagi hari dan tuntutan sekolah islam sore harinya. Saat pasien opname sedang diadakan ujian di sekolahnya. Terapi yang diberikan pada pasien sama dengan tatalaksana HZ.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus anak wanita usia 8 tahun mengalami HZD. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Riwayat pasien mendapatkan varisela pada usia 2 tahun, stesor fisik dan psikologi

serta riwayat Ibu pasien terpapar varisela saat usia kehamilan 21 minggu yang merupakan faktor risiko terjadinya HZD. Kelemahan laporan kasus ini adalah tidak dilakukan skrining lebih lengkap dengan pemeriksaan penunjang terkait faktor risiko lainnya dan tidak dilakukan pemeriksaan *self Rating Quesioner* untuk mendeteksi gangguan mental emosional.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah berkontribusi pada laporan kasus ini. Terima kasih kami sampaikan kepada pasien, keluarga pasien, perawat bangsal Cempaka RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal, dokter dan perawat IGD RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal, *co-assistant* Universitas Muhammadiyah Purwokerto, dokter internship RSUD dr. Soeselo Slawi Kab. Tegal.

TINJAUAN PUSTAKA

- Al-Fadhli, M. & Saraya, M. (2014). Herpes Zoster Infection in An Infant. *Kuwait Med J*, 46(3), 256–7.
- Bollea-Garlatti, M., Bollea-Garlatti, L. & Vacas, A. (2017). Clinical Characteristics and Outcomes in A Population with Disseminated Herpes Zoster: A Retrospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr*, 108(2), 145–152.
- Chen, W., Zhu, L., Shen, L.-L., Si, S.-Y. & Liu, J.-L. (2023). T Lymphocyte Subsets Profile and Toll-Like receptors response in Patients with Herpes Zoster. *Journal of Pain Reserach*, 17(16), 158194.
- Gershon, A., Breuer, J. & Cohen, J. (2015). Varicella Zoster Virus Infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1.
- Katakam, B., Kiran, G. & Kumar, U. (2016). A Prospective Study of Herpes Zoster in Children. *dian J Dermatol*, 61(5), 534–39.
- Kuchar, E., Szenborn, L., Lis, I., Jaroszevska, A. & Czeladzka, J. (2016). Clinical Presentation of Herpes Zoster in Immunocompetent and Immunocompromised Hospitalized Children Treated with Acyclovir. *J Pediatr Hematol Oncol*, 38(5), 394–7.
- Lanker, A., Jaelani, S. & Jaelani, N. (2015). Herpes Zoster in The Pediatric Age Group: Study From A Tertiary Care Hospital. *Int J*

kontemp pediater, 2(4), 321–324.

- Levin, M. J., Schmader, K. E. & Oxman, M. N. (2019). Varicella and Herpes Zooster. In M. Kang, M. Amagai & A. Bruckner (Ed.), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (9th ed., hal. 3035–3058). McGraw Hill.
- Malik, L., Azfar, N., Khan, A., Hussain, I. & Jahangir, M. (2013). Herpes Zoster in Children. *J Pak Asosiasi Dermatol*, 23(3), 2267–2271.
- Marra, F., Parhar, K., Huang, B. & Vadlamudi, N. (2020). Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Forum Infect Dis*.
- Mondal, A., Kumar, P., Swathi, G. & Dasarathan, S. (2019). A Comparative Study of Herpes Zoster: Adult Versus Paediatric Patients. *Journal of Pakista Association of Dermatology*, 29(3).
- Nair, P & Patel, B. (2023). Herpes Zoster. *Statpearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
- Ortiz-Brugues, A., Soria-gili, X. & Casanova-Seuma, J. (2013). Disseminated Pediatric Herpes Zoster. *Actas dermosifologr*, 104(5), 441–442.
- Paller, A & Mancini, A. (2021). *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence* (6th ed.).
- Prabhu, S., Sripathi, H., Gupta, S. & Prabhu, M. (2009). Childhood Herpes Zoster: a Clustering of Ten Cases. *Indian J Dermatol*, 54(1), 62–64.
- Pusponegoro, E., Nilasari, H., Lumintang, H., Niode, N., Daili, S. & Djausi, S. (2014). *Buku Panduan Herpes Zoster Indonesia*. Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
- Ranghadale, R., Tender, T., Balireddy, S., Pasupuleti, M. & Hariharapura, C. R. (2022). Interplay Stress and Immunity Triggers Herpes Zoster Infection in Covid-19 Patients: A Review. *Canadian Journal of Microbiology*, 68(5), 303–314.
- Takayama, N., Yamada, H. & Kaku, H. (2000). Herpes Zoster in Immunocompetent and Immunocompromised Japanese Children. *Pediatr Int*, 42(3), 275–279.

Atopic Dermatitis Correlates with Anxiety, Depression, and Suicidal Thoughts in Adults and Children: A Systematic Review & Meta-analysis

Prinka Subandrio¹, Dwi Intan Yuniasih², Diana Tri Ratnasari³

¹General Practitioner, Prima Husada Hospital, Malang, Indonesia

²Resident, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Brawijaya University/dr. Saiful Anwar Hospital, Malang, Indonesia

³Staff, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University, Surabaya, Indonesia

Jl. Dukuh Kupang XXV No. 54, Dukuh Kupang, Kecamatan Dukuh Pakis, Surabaya, Indonesia

*Email: diana.tri@uwks.ac.id

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin condition characterized by eczematous lesions, itching, and a chronic, relapsing disease. It is suggested that AD may affect the quality of life and may be linked to mental health issues for both children and adult patients. However, studies discussing the correlation between AD and anxiety, depression, and suicidal thoughts are still limited. Objectives: To determine the correlation between atopic dermatitis and the incidence of anxiety, depression, and suicidal thoughts in children and adult patients. Methods: The literature search was conducted in four databases. The outcome of interest was measuring the total events of anxiety, depression, and suicidal thoughts per total sample as an odds ratio (OR). Correlation analysis was performed by comparing the incidence of anxiety, depression, and suicidal thoughts in the AD patient group versus the control group in pediatric and adult patients. Quality appraisal was done using JBI Critical Appraisal Tools for cohort, case-control, and cross-sectional studies, while meta-analysis using RevMan 5.4 with OR data. Results & Discussion: In adults with AD, the odds of experiencing anxiety, depression, and suicidal thoughts were increased up to 1.65, 1.67, and 1.3 times higher than those without AD (OR 1.65, 1.67, 1.30, 95%

CI 0.94-2.40, $P < 0.05$). Meanwhile, children with AD were also found to suffer nearly two times more prevalent to suffer from anxiety, depression, and suicidal thoughts than those without AD (OR 1.67, 2.20, 1.70, 95% CI 0.78-6.26, $p = 0.05$). Hopefully, it could raise awareness among healthcare providers and family caretakers regarding the coexistence of mental health issues in patients with atopic dermatitis. Conclusion: Patients with atopic dermatitis are at a high risk of experiencing anxiety, depression, and suicidal thoughts for both children and adults.

Keywords: Atopic Dermatitis, Depression, Anxiety, Suicidal Thoughts, Adult and Children

Dermatitis Atopik Berkorelasi dengan Kecemasan, Depresi, dan Pikiran Bunuh Diri pada Orang Dewasa dan Anak-anak: Tinjauan Sistematis & Meta-analisis

Abstrak

Dermatitis atopik (DA) adalah kondisi peradangan kulit yang ditandai dengan lesi eksim, gatal, dan penyakit kronis yang dapat kambuh. Diperkirakan bahwa DA dapat mempengaruhi kualitas hidup dan mungkin terkait dengan masalah kesehatan mental bagi pasien anak-anak dan orang dewasa. Namun, penelitian yang membahas korelasi antara DA dan kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri masih terbatas. Tujuan: Mengetahui hubungan dermatitis atopik dengan kejadian kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri pada pasien anak dan dewasa. Metode: Pencarian literatur dilakukan pada empat database dengan mengukur total kejadian kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri per total sampel sebagai odds ratio (OR). Analisis korelasi dilakukan dengan membandingkan kejadian kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri pada kelompok pasien AD dibandingkan kelompok kontrol pada pasien anak dan dewasa. Penilaian kualitas dilakukan dengan menggunakan JBI Critical Appraisal Tools untuk studi cohort, case-control, dan cross-sectional, sedangkan meta-analisis menggunakan

RevMan 5.4 dengan data OR. Hasil & Diskusi: Pada orang dewasa dengan DA, kemungkinan mengalami kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri meningkat hingga 1.65, 1.67, dan 1.3 kali lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak menderita DA (OR 1.65, 1.67, 1.30, 95% CI 0.94-2.40, $P < 0,05$). Sementara itu, anak-anak penderita DA juga ditemukan menderita kecemasan, depresi, dan pikiran bunuh diri hampir dua kali lebih besar dibandingkan anak-anak tanpa DA (OR 1.67, 2.20, 1.70, 95% CI 0.78-6.26, $p=0.05$). Diharapkan, hal ini dapat meningkatkan kesadaran di antara penyedia layanan kesehatan dan pengasuh keluarga mengenai masalah kesehatan mental yang ada pada pasien dengan dermatitis atopik. Kesimpulan: Penderita dermatitis atopik berisiko tinggi mengalami kecemasan, depresi, dan pikiran untuk bunuh diri baik pada anak-anak maupun orang dewasa.

Kata Kunci: Dermatitis atopik, kecemasan, depresi, pikiran bunuh diri, orang dewasa, anak-anak

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a common inflammatory skin condition characterized by eczematous lesions, itching, and a chronic, relapsing disease. (Reed and Blaiss, 2018) The global frequency of AD has been rising rapidly, with estimates of up to 20 percent in children and about 5 percent in adults. (Lifschitz, 2015) In over 50% of patients, the age of onset occurs within a year, whereas in approximately 90% of cases, it occurs after five years. The skin lesions usually disappear before the patient turns 12 years old. (Sanclimente et al., 2021) However, if the lesions persist throughout adulthood, patients typically exhibit worse quality of life, increased psychosocial disruption, and lower treatment compliance and adherence levels. (Talamonti et al., 2021)

According to recent research, AD may affect adults as well as children, but it is unclear which condition is more severe in each group. (Thyssen et al., 2018; Hsu, Smith and Silverberg, 2019) Most AD patients criticize that their symptoms impair their quality of life

(QoL) due to severe pruritus, unaesthetic lesions, disturbed sleep, low self-esteem, and high treatment costs as contributing factors. (Koszorú et al., 2019) For this reason, one-third of people with AD are thought to have at least one depressive symptom and meet the criteria for major depressive disorder. It is suggested that AD may be linked to anxiety, depression, and even suicide. (Wan et al., 2023)

In a prior study, adolescents were found to have a slightly higher incidence of suicidal thoughts, planning, and attempts among AD patients. Other studies found that major depressive disorder was more common in adolescents and adults with AD than in those without AD (10.4 vs. 5.3 percent). (Kern et al., 2021) Likewise, in the United States, children diagnosed with AD had far greater rates of depression in the past (6.5%) and present (3.9%) than children without AD (3.4% and 1.8%, respectively). (Chiesa Fuxench et al., 2019)

Currently, systematic reviews and meta-analyses discussing the relationship between AD and the incidence of anxiety, depression, and suicidal thoughts, especially in children and adult populations, are still limited. (Rønnstad et al., 2018) The earlier study, conducted in 2021 by Armario-Hita et al., is still designed as a systematic review with qualitative analysis only. (Armario-Hita et al., 2022) Meanwhile, the meta-analysis study by Rønnstad et al., 2018, still relies on older literature spanning more than the last ten years. (Rønnstad et al., 2018) Thus, utilizing the most recent literature, this systematic review and meta-analysis aim to determine the relationship between atopic dermatitis and the incidence of anxiety, depression, and suicidal thoughts in children and adult patients.

METHODS

This review was based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines.

Eligibility Criteria

Before the literature search was conducted, inclusion and exclusion criteria were determined to increase the specificity of the review. The inclusion criteria included studies with a control group as a comparison and were published within the last ten years. The

sample population was atopic dermatitis patients, including adults (>18y.o) and children (<18y.o). As part of the observation, patients will be monitored for incidents of anxiety, depression, and suicidal thoughts, then analyzed in the form of odds ratio (OR).

The PICOS framework is used for inclusion criteria consisting of 1) Population: atopic dermatitis patients (children and adults); 2) Intervention: none; 3) Comparison: control group; 4) Outcome: total events of anxiety, depression, and suicidal thoughts; 5) Study design: Case-control, cross-sectional, cohort studies. Exclusion criteria were adopted: 1) not relevant to the study's aim; 2) non-human trials and studies; 3) does not have a control group as a comparison; 4) non-English studies; 5) review studies.

Search strategy

Two independent researchers (NA and CY) conducted the literature search from January 3 to 12, 2023. Several databases were used, including PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, and Google Scholar. The keywords used ("Atopic dermatitis" OR "Eczema" OR "Dermatitis Exfoliative") AND ("Anxiety" OR "Depression" OR "Suicidal thoughts" OR "Mental Health").

Data extraction and analysis

The selected studies were extracted independently by two authors (NA and CY) into a Google Sheet, after which all authors assessed their eligibility and accuracy. Subsequently, they were analyzed and reported by NA. Continued by CY supervising the process. Disagreements that occurred during the writing process were resolved through discussions.

Risk of Bias Assessment

Risk of bias assessment was conducted on the selected studies using JBI Critical Appraisal Tools for cross-sectional, case-control, and cohort studies by NA. The other authors supervised the process to assess the study's quality. The tool considers nine domains divided into three categories: low, moderate, and high risk of bias.

Quantitative analysis

It is suggested that AD could be linked to depression, anxiety, or even suicide in both adults and children. AD leads to poor Quality of Life (QoL) caused by intense pruritus, unaesthetic lesions, sleep

disturbance, low self-esteem, and the burden of treatment costs.(Talamonti et al., 2021) However, the correlation remains unclear. As a result, the primary focus of this review is to determine the correlation of atopic dermatitis with anxiety, depression, and suicidal thoughts in children and adults population. Quantitative analysis is conducted by examining the odds ratio (OR) based on the occurrence of anxiety, depression, and suicidal thoughts per total sample.

Outcome of interest

The primary outcome of this review focuses on the odds ratio (OR) derived from the occurrences of anxiety, depression, and suicidal thoughts per total sample. The secondary outcome is to compare the risk of anxiety, depression, and suicidal thoughts in children versus adult patients with atopic dermatitis.

RESULTS

Study selection and identification

After the literature search, 22.689 articles were published in the last ten years in four databases. Several articles were excluded due to duplication of studies (n = 478). There are 4,325 articles excluded due to ineligible data, such as review articles and books, and inaccessible articles due to subscriptions. Then, many journals do not adhere to the intended study design with inclusion criteria (n = 618). Fig. 1 shows the PRISMA flowchart. Thus, 21 articles were included in the systematic review.

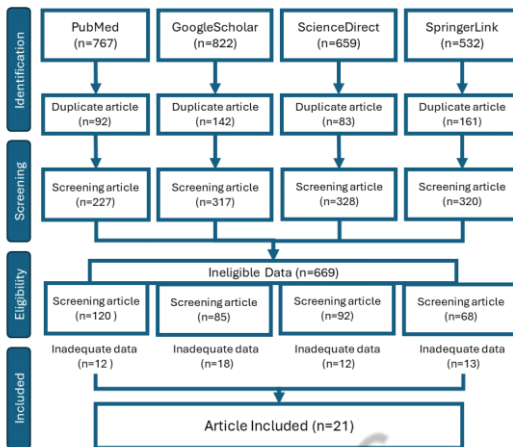


Figure 1. PRISMA Flowchart

Risk of Bias Assessment

According to the assessment, all studies have a low risk of bias. Based on the questions from the JBI critical appraisal tool for Cohort, Case-Control, and Cross-sectional studies, many studies meet six out of eight criteria due to unclear statements and explanations regarding confounding factors and strategies to deal with them. They did not meet the demands of the fifth and sixth domains of the JBI Critical Appraisal Tools. (Appendix Table. 4). Although the included studies have varying degrees of bias, most of the data analyzed has been thoroughly discussed. According to reviewers, this means they are sufficiently suitable for this analysis.

Summaries of the Included Studies

This review included twenty-one studies consisting of three types of study design: cross-sectional (n=19), case-control (n=1), and cohort studies (n=1). The total number of AD patients reached 66.283.239, divided by analyzing children (n=2.291.045), adults (n=3.211.709), and both patients (n=60.764.069) from various centers. In this review, there are three studies assessing the events of depression and suicidal thoughts, ten studies assessing depression and anxiety, and two studies assessing anxiety, depression, and suicidal thoughts. Meanwhile, the remaining studies observe them separately. In

general, the number and characteristics of the patients and the outcomes are globally representative. The summary of the study results is presented in Appendix Table 5.

Atopic Dermatitis Correlates to Depression

Odds ratios (OR) for the correlation between atopic dermatitis (AD) and depression in children and adults are demonstrated in Table 1. Depression was 1.71 times more prevalent in children with AD than in the control groups (OR 1.71, 95% CI 1.15-2.53, $p < 0.0001$). It was also found that adults with AD were 1.67 times more likely to suffer from depression than those without AD (OR 1.67, 95% CI 1.16-2.40, $p < 0.0001$). Adults tend to have a higher risk of suffering depression than children. However, no significant differences were found between each group ($p = 0.93$).

Table 1. Correlation between Atopic Dermatitis (AD) and Depression

Study or Subgroup	AD		Control		Weight	Odds Ratio		Year	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI			
1.1.1 Depression Levels in Children									
Cheng et al., 2015	273	8208	48	8208	5.4%	5.85	[4.30, 7.96]	2015	
Lee et al., 2017	1813	20617	3091	46914	5.7%	1.37	[1.29, 1.45]	2019	
Ahn et al., 2019	30	1052	116	4728	5.2%	1.17	[0.78, 1.75]	2019	
Wan et al., 2023	970	409431	4318	1809029	5.7%	0.99	[0.93, 1.06]	2023	
Subtotal (95% CI)		439308		1866879	22.0%	1.71	[1.15, 2.53]		
Total events	3086		7573						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.14$; $\text{Chi}^2 = 146.80$, $\text{df} = 3$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$ Test for overall effect: $Z = 2.67$ ($P = 0.007$)									
1.1.2 Depression Levels in Adults									
Cheng et al., 2015	273	8208	48	8208	5.4%	5.85	[4.30, 7.96]	2015	
Kim et al., 2015	70	484	225	2170	5.4%	1.66	[1.24, 2.22]	2015	
Hirche et al., 2017	16	181	1	64	1.7%	6.11	[0.79, 47.03]	2017	
Kwak et al., 2017	31	157	1516	11756	5.2%	1.66	[1.12, 2.47]	2017	
Lee et al., 2018	125	677	4760	36901	5.6%	1.53	[1.26, 1.86]	2018	
Thyssen et al., 2018	112	1044	456	8612	5.5%	2.15	[1.73, 2.67]	2018	
Ahn et al., 2019	543	1052	2499	4728	5.6%	0.95	[0.83, 1.09]	2019	
Cheng et al., 2019	228574	436918	613641	2341285	5.7%	3.09	[3.07, 3.11]	2019	
Eckert et al., 2019	70	434	225	2170	5.4%	1.66	[1.24, 2.22]	2019	
Fuzenich et al., 2019	13	93	71	1185	4.6%	2.55	[1.35, 4.80]	2019	
Silverberg et al., 2019	194	602	421	2291	5.6%	2.11	[1.73, 2.58]	2019	
Schonmann et al., 2020	31322	2354118	102882	8935934	5.7%	1.16	[1.14, 1.17]	2020	
Ferrucci et al., 2021	134	300	166	300	5.4%	0.65	[0.47, 0.90]	2021	
Zhang et al., 2023	642	5196	4567	51174	5.7%	1.44	[1.32, 1.57]	2023	
Deviani et al., 2023	225	2170	70	434	5.4%	0.60	[0.45, 0.90]	2023	
Subtotal (95% CI)		2811584		11407212	79.0%	1.67	[1.16, 2.40]		
Total events	262344		731548						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.47$; $\text{Chi}^2 = 18576.13$, $\text{df} = 14$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 100\%$ Test for overall effect: $Z = 2.76$ ($P = 0.006$)									
Total (95% CI)		3250892		13276091	100.0%	1.68	[1.22, 2.31]		
Total events	285430		739121						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.46$; $\text{Chi}^2 = 19653.30$, $\text{df} = 18$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 100\%$ Test for overall effect: $Z = 3.20$ ($P = 0.001$) Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.93$), $I^2 = 0\%$									

Atopic Dermatitis Correlates to Anxiety

Likewise, anxiety prevalence was found to be higher in children than in adults with AD (OR 1.86, 95% CI 1.49-2.31, $P = 0.6$). In children with AD, the odds of experiencing anxiety are found to increase up to 2.20 times compared to the control group (OR 2.20,

95% CI 0.78-6.26, $P=0.14$). The pooled random effects also proved that adults with AD have a greater risk of suffering from anxiety 1.65 times compared to those without AD (OR 1.65, 95% CI 1.40-1.96, $P<0.0001$). The results are summarized in Table 2.

Atopic Dermatitis Correlates to Suicidal Thought

Suicidal thought risk in children with dermatitis increased significantly by 1.7 times compared to the control group (OR 1.7, 95% CI 1.01-2.89, $P=0.05$). Meanwhile, analysis results in adult patients also indicated a 30% (1.30 times) increase in the risk of suicidal thoughts, but not statistically significant compared to adults without AD (OR 1.3, 95% CI 0.94-1.82, $P=0.12$). For both groups, the prevalence of suicidal thoughts was not different ($P=0.40$).

Table 2. Correlation between Atopic Dermatitis (AD) and Anxiety

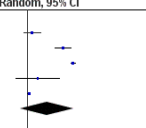
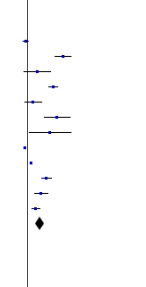
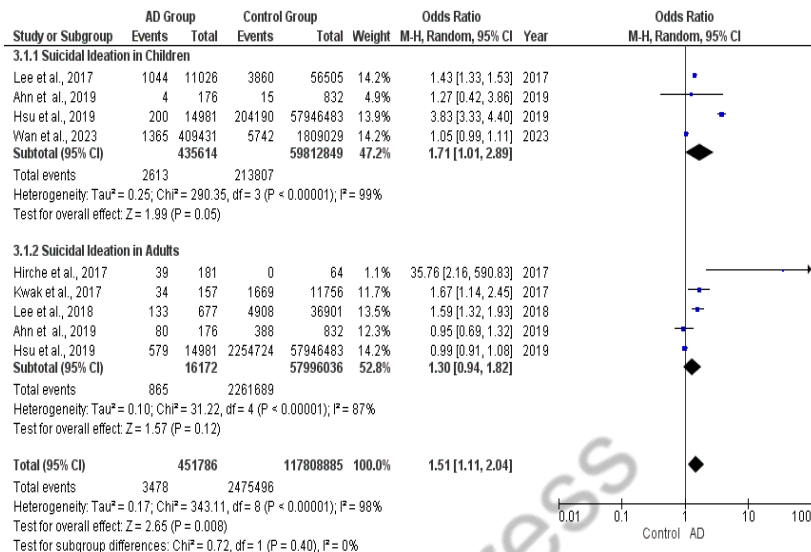
Study or Subgroup	AD		Control		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random	95% CI	
2.1.1 Anxiety in Children								
Ahn et al., 2019	43	1448	158	6510	5.8%	1.23	[0.87, 1.73]	
Cheng et al., 2015	180	8208	45	8208	5.9%	4.07	[2.93, 5.66]	
Hsu et al., 2019	499	14981	329232	57946483	6.7%	6.03	[5.51, 6.60]	
Muzzolon et al., 2021	25	100	9	50	3.4%	1.52	[0.65, 3.56]	
Wan et al., 2023	2146	409431	8752	1809029	6.8%	1.08	[1.03, 1.14]	
Subtotal (95% CI)	434168		59770280		28.6%	2.20	[0.78, 6.26]	
Total events	2893		338196					
Heterogeneity: $\tau^2=1.37$; $\text{Chi}^2=1200.75$, $df=4$ ($P<0.00001$); $I^2=100\%$ Test for overall effect: $Z=1.48$ ($P=0.14$)								
2.1.2 Anxiety in Adults								
Ahn et al., 2019	758	1448	3482	6510	6.7%	0.96	[0.85, 1.07]	
Cheng et al., 2015	180	8208	45	8208	5.9%	4.07	[2.93, 5.66]	
Devjani et al., 2023	30	69	137	403	4.9%	1.49	[0.89, 2.51]	
Eckert et al., 2019	593	1860	268	1860	6.6%	2.78	[2.36, 3.27]	
Ferrucci et al., 2021	159	300	141	300	5.9%	1.27	[0.92, 1.75]	
Fuxench et al., 2019	23	93	109	1185	5.0%	3.24	[1.95, 5.40]	
Hirche et al., 2017	47	181	8	64	3.5%	2.46	[1.09, 5.53]	
Hsu et al., 2019	2735	14981	11392665	57946483	6.8%	0.91	[0.88, 0.95]	
Schönmann et al., 2020	24283	2543384	82137	10187499	6.8%	1.19	[1.17, 1.20]	
Silverberg et al., 2019	262	602	611	2291	6.5%	1.12	[1.76, 2.55]	
Thyssen et al., 2018	77	1044	377	8612	6.2%	1.74	[1.35, 2.24]	
Zhang et al., 2023	198	5196	1386	51174	6.6%	1.42	[1.22, 1.66]	
Subtotal (95% CI)	2577366		68214589		71.4%	1.65	[1.40, 1.96]	
Total events	29345		11481366					
Heterogeneity: $\tau^2=0.07$; $\text{Chi}^2=393.05$, $df=11$ ($P<0.00001$); $I^2=97\%$ Test for overall effect: $Z=5.81$ ($P<0.00001$)								
Total (95% CI)	3011534		127984869		100.0%	1.86	[1.49, 2.31]	
Total events	32238		11819562					
Heterogeneity: $\tau^2=0.19$; $\text{Chi}^2=1742.86$, $df=16$ ($P<0.00001$); $I^2=99\%$ Test for overall effect: $Z=5.48$ ($P<0.00001$) Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2=0.28$, $df=1$ ($P=0.60$), $I^2=0\%$								

Table 3. Correlation between Atopic Dermatitis (AD) and Suicidal Thought



DISCUSSION

Predominantly, a growing number of previous studies have supported the high comorbidity prevalence of AD and psychiatric disorders. It was suggested that AD employs a higher risk of psychiatric disorders and impaired quality of life due to itching, pain, sleep disturbance, and skin lesions.(Paul et al., 2023) However, several studies showed inconsistent results because they failed to gain statistically significant data for psychiatric outcome differences of each AD severity level.(Cheng et al., 2015; Silverberg, 2019; Talamonti et al., 2021; Hsu et al., 2022; Telia, Machavariani and Telia, 2022) Besides, the earlier systematic review and meta-analysis emphasized less on the relationship of AD and psychiatric disorders on child onset. Thus, this study aims to confirm the relationship between atopic dermatitis and the incidence of anxiety, depression, and suicidal thoughts, especially in a larger population and wider age range.

Approximately 204 million people worldwide suffer from AD.(Silverberg et al., 2019; Muzzolon et al., 2021) AD is a skin disorder characterized by inflammatory, relapsing, noncontagious, and itchy skin disorder.(Lifschitz, 2015) The common symptomatic complaints

of AD patients are the presence of dry and scaly patches on the scalp, forehead, and face, particularly the cheeks, flexor surfaces of the arm, torso, etc. (Silverberg, 2019) AD patients suffer from severe pruritus and tend to scratch their skin. Scratching could lead to erosion, ulcerations, and bleeding, aggravating the disease. (Koszorú et al., 2019) The symptoms disturb almost all aspects of an individual's life, such as emotional, social, cognitive, work- or role-related, and even spiritual aspects, as well as physical symptoms, treatments, and financial aspects. (Kage et al., 2020) This chronic illness will affect their daily productivity, quality of life, social interaction, and life decisions. Children and infant onset could also affect parents' daily lives. (Song et al., 2023) They often suffered from lack of sleep and emotional fatigue, resulting in poor work performance, getting reprimanded or even fired, and worsening a patient's psychological condition. A dermatology study by Basra et al. found that 98% of family members recruited reported a degree of emotional distress due to a patient's complaint. (Basra and Finlay, 2007).

Due to the high prevalence of psychiatric disorder-induced AD, antidepressants were commonly used concomitantly with corticosteroids. (Kiecka and Szczepanik, 2022) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are a well-known therapy for affective and anxiety disorders. Interestingly, besides psychological remedies, SSRIs are also believed to alleviate pruritus, proinflammatory cytokine, and intestinal microbiota dysbiosis. (Kiecka and Szczepanik, 2022) Although certain pathological mechanisms of AD have not yet been understood, there is a strong correlation between genetic, environmental, and psychological factors. Several studies proved SSRIs induced higher serotonin (5-HT) levels on central action rather than peripheral by inhibiting serotonin reuptake transporter (SERT). 5-HT is a neurotransmitter known for its pleiotropic effect, including skin fibroblast growth and lymphocyte proliferation. SSRIs also inhibit the 5-HT₃ receptor, which would alleviate pruritic symptoms. SSRIs help lower the increasing IgE, IL-4, and IL-13 levels in AD patients. Although the mechanism is unclear, the growing hypothesis suggested SSRIs could reduce lymphocyte proliferation due to higher

5-HT concentration.(Kulthanan et al., 2021) Recent studies on gut microbiota show dysbiosis in intestinal AD patients with a higher prevalence of gram-negative bacteria.(Tan et al., 2021) SSRIs have been shown to have antimicrobial effects, especially on the intestinal ecosystem, especially on Staphylococcus, Enterococcus, Pseudomonas, Bacillus, and Clostridium strains.(Kulthanan et al., 2021) Psychological and psychosomatic interventions in AD patients successfully hire A-level strength of recommendation.

In any skin disease, emotions play a significant role. Depressive symptoms, suicidal thoughts, sleep disturbances, and psychological stress are all considered psychological issues related to AD, and the evidence for these issues is growing.(Kern et al., 2021) In over one-third of dermatology patients, psychological issues affect the management of skin problems; for this reason, psychological elements should be considered while treating chronic dermatological conditions.(Patel et al., 2019) Psychological care is crucial because there are still no curative treatments, and many individuals live with the disease their entire lives. Numerous research studies have demonstrated that individuals diagnosed with AD typically have a history of chronic stress and severely impaired their quality of life (QoL), leading to significant emotional distress.(Koszorú et al., 2019) Emotional distress itself triggers and frequently worsens the itching and scratching behavior, which can lead to severe impairment in QoL.(Kern et al., 2021)

In this study, we discovered that adults and children with atopic dermatitis had much greater levels of anxiety, depression, and suicidal ideation. The disease can have a significant mental and financial impact on patients, even those with mild presentations of AD.(Baurecht et al., 2021) The functioning level of the patient and any psychological stressors that may affect it should be assessed by the physician. Several psychosocial test tools can be utilized to evaluate the patient, such as the Beck Depression Inventory, Dermatology Life Quality Index, and Skindex questionnaire.(Talamonti et al., 2021) Future research must focus on understanding atopic dermatitis pathophysiology to reduce the psychosocial impact of the disease. Based on these data, it is critical to treat and care for AD patients, as

the disease's primary concern is morbidity rather than mortality, like other chronic dermatological conditions that are not life-threatening. (Reed and Blaiss, 2018) Dermatologists should also concentrate more on long-term approaches to enhance QoL and psychological issues, particularly anxiety, depression, and suicide attempts, for both children and adult AD patients. (Ferrucci et al., 2021)

This study had several strengths. First, it was based on data from a nationwide multicenter study with a large population sample, thus reducing the selection bias. Second, because this study covered adults and children's patients, the results may better reflect comprehensive and holistic psychological health. Third, the literature included in this analysis was updated within the last ten years. However, several limitations need to be recognized. First, most studies were cross-sectional, making it difficult to demonstrate causal relationships between AD and mental health definitively. Second, significant disparities in the number of patients between studies can result in high heterogeneity, leading to bias. Third, we do not provide information on the disease severity of AD patients. Therefore, we could not assess the relationship between disease severity and QoL. Nonetheless, this study comprehensively demonstrated the association between AD and psychological health status, including anxiety, depression, and suicidal thoughts for both children and adult patients.

CONCLUSION

This study presents findings that patients with atopic dermatitis are at a high risk of experiencing depression, anxiety, and suicidal thoughts for both children and adults. Hopefully, this information could raise awareness among healthcare providers and family caretakers regarding the coexistence of mental health issues in patients with atopic dermatitis. For further research, it is recommended to assess the prevalence of anxiety, depression, and suicidal thoughts across different countries.

REFERENCES

- Ahn, H. J. et al. (2019) 'Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, pp. 1469–1478. doi: 10.2147/NDT.S191509.
- Armario-Hita, J. C. et al. (2022) 'Patient-Reported Outcome Measures in Real-World Atopic Dermatitis Studies in Spain: A Systematic Review', *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 113(7), pp. 685–704. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.025.
- Basra, M. K. A. and Finlay, A. Y. (2007) 'The family impact of skin diseases: The greater patient concept', *British Journal of Dermatology*, 156(5), pp. 929–937. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07794.x.
- Baurecht, H. et al. (2021) 'Relationship between atopic dermatitis, depression and anxiety: a two-sample Mendelian randomization study', *British Journal of Dermatology*, 185(4), pp. 781–786. doi: 10.1111/bjd.20092.
- Cheng, B. T. and Silverberg, J. I. (2019) 'Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 123(2), pp. 179–185. doi: 10.1016/j.anai.2019.06.002.
- Cheng, C. M. et al. (2015) 'Risk of developing major depressive disorder and anxiety disorders among adolescents and adults with atopic dermatitis: A nationwide longitudinal study', *Journal of Affective Disorders*, 178, pp. 60–65. doi: 10.1016/j.jad.2015.02.025.
- Chiesa Fuxench, Z. C. et al. (2019) 'Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population', *Journal of Investigative Dermatology*, 139(3), pp. 583–590. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028.
- Dieris-Hirche, J. et al. (2017) 'Suicidal ideation in adult patients with atopic dermatitis: A German cross-sectional study', *Acta*

- Dermato-Venereologica, 97(10), pp. 1189–1195. doi: 10.2340/00015555-2741.
- Duran, S. and Atar, E. (2020) ‘Determination of depression, anxiety and stress (DAS) levels in patients with atopic dermatitis: a case-control study’, *Psychology, Health and Medicine*, 25(9), pp. 1153–1163. doi: 10.1080/13548506.2019.1710545.
- Eckert, L. et al. (2019) ‘Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(1), pp. 187–195. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.037.
- Ferrucci, S. M. et al. (2021) ‘Factors Associated with Affective Symptoms and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis’, *Acta Dermato-Venereologica*, 101(11), pp. 1–6. doi: 10.2340/00015555-3922.
- Hsu, C. J. et al. (2022) ‘Correlation between anxiety and depression risk and atopic dermatitis severity in Taiwan: A cross-sectional study’, *JAAD International*, 7, pp. 22–30. doi: 10.1016/j.jdin.2021.12.008.
- Hsu, D. Y., Smith, B. and Silverberg, J. I. (2019) ‘Association between atopic dermatitis and hospitalization for mental health disorders in the United States’, *Mary Ann Liebert, Inc*, 176(1), pp. 139–148. doi: 10.1097/DER.0000000000000418.Association.
- Kage, P. et al. (2020) ‘Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities – What’s new?’, *Allergologie select*, 4(01), pp. 86–96. doi: 10.5414/alx02174e.
- Kern, C. et al. (2021) ‘Association of Atopic Dermatitis and Mental Health Outcomes across Childhood: A Longitudinal Cohort Study’, *JAMA Dermatology*, 157(10), pp. 1200–1208. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2657.
- Kiecka, A. and Szczepanik, M. (2022) ‘The potential action of SSRIs in the treatment of skin diseases including atopic dermatitis and

- slow-healing wounds', *Pharmacological Reports*, 74(5), pp. 947–955. doi: 10.1007/s43440-022-00423-7.
- Kim, S. et al. (2015) 'The association between atopic dermatitis and depressive symptoms in Korean adults: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012', *Korean Journal of Family Medicine*, 36(6), pp. 261–265. doi: 10.4082/kjfm.2015.36.6.261.
- Koszorú, K. et al. (2019) 'Quality of life in patients with atopic dermatitis', *Cutis*, 104(3), pp. 174–177.
- Kulthanan, K. et al. (2021) 'Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis', *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 39(3), pp. 145–155. doi: 10.12932/AP-010221-1050.
- Kwak, Y. and Kim, Y. (2017) 'Health-related Quality of Life and Mental Health of Adults With Atopic Dermatitis', *Archives of Psychiatric Nursing*, 31(5), pp. 516–521. doi: 10.1016/j.apnu.2017.06.001.
- Lee, S. and Shin, A. (2017) 'Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: The 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey', *BMC Psychiatry*, 17(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12888-016-1160-7.
- Lee, Sul Hee et al. (2018) 'Psychological health status and health-related quality of life in adults with atopic dermatitis: A nationwide cross-sectional study in South Korea', *Acta Dermato-Venereologica*, 98(1), pp. 89–97. doi: 10.2340/00015555-2797.
- Lifschitz, C. (2015) 'The impact of atopic dermatitis on quality of life', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66, pp. 34–40. doi: 10.1159/000370226.
- Muzzolon, M. et al. (2021) 'Mental disorders and atopic dermatitis in children and adolescents', *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 38(6), pp. 1099–1104. doi: 10.5114/ada.2021.112280.

- Patel, K. R. et al. (2019) 'Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), pp. 402–410. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
- Paul, C. et al. (2023) 'Factors Predicting Quality of Life Impairment in Adult Patients with Atopic Dermatitis: Results from a Patient Survey and Machine Learning Analysis', *Dermatology and Therapy*, 13(4), pp. 981–995. doi: 10.1007/s13555-023-00897-0.
- Reed, B. and Blaiss, M. S. (2018) 'The burden of atopic dermatitis', *Allergy and Asthma Proceedings*, 39(6), pp. 406–410. doi: 10.2500/aap.2018.39.4175.
- Rønstad, A. T. M. et al. (2018) Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.017.
- Sanclemente, G. et al. (2021) 'Epidemiologic features and burden of atopic dermatitis in adolescent and adult patients: A cross-sectional multicenter study', *World Allergy Organization Journal*, 14(12), p. 100611. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100611.
- Schonmann, Y. et al. (2020) 'Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(1), pp. 248-257.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.030.
- SHIVALI DEVJANI, MS; BRANDON SMITH, BA; GEORGE HAN, MD, PhD; and JASHIN J. WU, M. (2023) 'Dermatitis, Anxiety, and Symptoms of Panic Among United States Adults in the 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey', *J Clin Aesthet Dermatology*, 16(6), pp. S10–S12. doi: 10.1111/j.1438-8677.1966.tb00246.x.

- Silverberg, J. I. (2019) 'Comorbidities and the impact of atopic dermatitis', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 123(2), pp. 144–151. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020.
- Silverberg, J. I. et al. (2019) 'Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults', *British Journal of Dermatology*, 181(3), pp. 554–565. doi: 10.1111/bjd.17683.
- Song, J. et al. (2023) 'Assessment of Anxiety, Depression, and Sleep Quality in Mothers of Children with Atopic Dermatitis: A Qualitative Questionnaire Study', *Journal of Asthma and Allergy*, 16(August), pp. 879–887. doi: 10.2147/JAA.S422534.
- Talamonti, M. et al. (2021) 'Quality of life and psychological impact in patients with atopic dermatitis', *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), pp. 1–9. doi: 10.3390/jcm10061298.
- Tan, Q. et al. (2021) 'Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review', *Autism Research*, 14(9), pp. 1820–1836. doi: 10.1002/aur.2560.
- Telia, Z., Machavariani, K. and Telia, A. (2022) 'The association of atopic dermatitis (AD) with anxiety and depression', *Georgian Scientists*, 4(4), pp. 261–267. doi: 10.52340/g.s.2022.04.04.29.
- Thyssen, J. P. et al. (2018) 'Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with hospitalization or suicide', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 38(1), pp. 42–49. doi: 10.1111/ijlh.12426.
- Vinh, N. M. et al. (2023) 'The anxiety and depression disorder in adults with atopic dermatitis: Experience of a dermatology hospital', *Dermatology Reports*, 15(1). doi: 10.4081/dr.2022.9524.
- Wan, J. et al. (2023) 'Atopic dermatitis and risk of major neuropsychiatric disorders in children: A population-based cohort study', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(1), pp. 114–122. doi: 10.1111/jdv.18564.

Zhang, J. et al. (2023) 'Beyond Anxiety and Depression: Loneliness and Psychiatric Disorders in Adults with Atopic Dermatitis', *Acta Dermato-Venereologica*, 103(11), pp. 1–7. doi: 10.2340/actadv.v103.9378.

UWKSpress