

Laporan Kasus *Pyoderma Gangrenosum* Disertai Kandidiasis Kutis Pada Wanita dengan Sindrom Metabolik

Ambar Aliwardani, Fiska Rosita, Putti Fatiharani, Endra Yustin Ellistasari

Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Pendahuluan: *Pyoderma gangrenosum* (PG) adalah suatu penyakit inflamasi yang jarang terjadi, ditandai dengan infiltrasi steril yang didominasi neutrofil pada kulit maupun organ tubuh lain. PG umumnya dijumpai pada wanita usia 40-60 tahun. Sindrom metabolik dilaporkan memiliki hubungan potensial dalam mencetuskan *pyoderma gangrenosum*.

Kasus: Seorang wanita berusia 45 tahun datang ke RSUD Dr. Moewardi dengan luka di dada dan kaki diawali *blister* kemerahan berisi cairan yang pecah menjadi luka yang terasa nyeri. Riwayat trauma, keluhan saluran pencernaan dan nyeri sendi disangkal. Pemeriksaan dermatologi regio trunkus anterior et ekstremitas inferior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel di atasnya, tepi *irregular* sebagian tertutup krusta hemoragi dan jaringan nekrotik. Hasil tes *pathergy* negatif. Regio aksilaris *dextra et sinistra, inframammae et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis dan lesi satelit, pada pemeriksaan KOH 10% tampak pseudohifa dan *cell budding*. Pasien memiliki kondisi sindrom metabolik. Diagnosis PG memenuhi 2 kriteria mayor dan 2 minor. Tata laksana pada pasien menggunakan *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, analgesik, antibiotik, *antifungal* topikal, dan *debridement* serta *reconstructive breast surgery* setelah respons terapi *steroid* terlihat. Pasien pulang dalam keadaan perbaikan.

Diskusi: Sindrom metabolik dianggap sebagai faktor pencetus PG melalui proses inflamasi kronis sistemik. Pentingnya tata laksana pada faktor pencetus bertujuan untuk menghindari PG berulang.

Kata kunci: *pyoderma gangrenosum*, diabetes melitus, obesitas, sindrom metabolik

ABSTRACT

Introduction: *Pyoderma gangrenosum* (PG) is a rare inflammatory disease characterized by sterile, predominantly neutrophilic infiltration of the skin and other organs. PG is found particularly in women aged between 40-60 years. Metabolic syndrome is reported to have a potential role to induce PG.

Case: A 45-year-old woman came to Dr. Moewardi Hospital with chief complaint of ulcer in the chest and legs that was preceded by reddish fluid filled bump which then broke into painful wound. History of trauma, gastrointestinal, and joint pain was denied. Dermatological examination of anterior trunk region and inferior extremity showed erythematous patches with multiple ulcers with irregular border covered with hemorrhagic crusts and necrotic tissue. *Pathergy* test was negative. In the right and left axillary, *inframammary* and inguinal, there were hyperpigmented patches with scales and satellite lesions, KOH 10% examination obtained pseudohyphae and *cell budding*. The patient also has metabolic syndrome. Diagnosis of PG was made based on the presence of 2 major and 2 minor criteria. Patient was given intravenous *methylprednisolone* 93.75 mg/24 hours, analgesic, antibiotic, topical antifungal, *debridement* and *reconstructive breast*

surgery after response to steroid therapy was seen. The patient was discharged from hospital with improvement.

Discussion: Metabolic syndrome is considered to be a risk factor contributing to the development of systemic chronic inflammatory processes and has been described as one of the precipitating factors for PG and skin candidiasis. Management of metabolic syndrome as the known risk factor aims to minimize the recurrence of PG in the future.

Keywords: pyoderma gangrenosum, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome

PENDAHULUAN

Pyoderma gangrenosum (PG) adalah penyakit inflamasi yang jarang terjadi, dan ditandai dengan infiltrasi steril yang didominasi neutrofil pada kulit maupun organ tubuh lain seperti usus dan paru-paru.¹ Insidensi PG di dunia dilaporkan sebesar 0,3-1/100.000 penduduk, lebih sering terjadi pada wanita dan dapat mengenai semua usia, namun dilaporkan paling sering terjadi pada rentang usia 40-60 tahun.^{2,3}

Beberapa studi melaporkan lebih dari 70% kasus PG berhubungan dengan komorbiditas yang dimiliki oleh penderita seperti penyakit radang usus kronis, gangguan hematologi, keganasan, dan *rheumatoid arthritis*.^{4,5} Jockenhofer dkk. (2016) melaporkan bahwa terdapat hubungan antara PG dan sindrom metabolik sebagai faktor risikonya, di mana PG diduga berkembang melalui jalur mekanisme inflamasi sistemik.⁶ Sindrom metabolik merupakan sekumpulan faktor risiko berupa kelainan metabolik yang bertanggung jawab pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, yang terdiri dari obesitas sentral, hipertrigliseridemia, resistansi insulin, dan hipertensi.⁷ Sejah ini, belum terdapat laporan spesifik mengenai insidensi PG yang disebabkan sindrom metabolik. Sebuah studi yang dilakukan pada 49 orang penderita PG menemukan bahwa 28,6% penderita PG juga memiliki diabetes melitus dan 32,6% memenuhi kriteria obesitas.⁵ Diabetes melitus sebagai bagian dari sindrom metabolik dapat juga menjadi faktor risiko timbulnya penyakit kulit lain seperti kandidiasis kutis.⁸

Penegakan diagnosis PG berdasarkan kriteria spesifik telah ditetapkan untuk mendukung ke arah diagnosis yang tepat, namun kondisi lain terutama infeksi, penyakit pembuluh darah, dan keganasan harus disingkirkan terlebih dahulu. Temuan histopatologi tidak dapat dijadikan sebagai dasar dan hanya dapat digunakan untuk mendukung penegakan diagnosis serta menyingkirkan diagnosis banding. Tata laksana utama dalam kasus PG menggunakan terapi immunosupresif sistemik disertai pengobatan topikal yang sesuai serta mempertimbangkan tindakan pembedahan berdasarkan kondisi klinis pasien.^{1,9}

KASUS

Seorang wanita usia 45 tahun, pekerjaan sebagai ibu rumah tangga, datang ke IGD RSUD Dr. Moewardi dengan keluhan utama terdapat luka di dada kiri. Pada autoanamnesis dilaporkan keluhan berupa munculnya luka di bagian dada kiri 1 bulan yang lalu, yang diawali *blister* kemerahan berisi cairan yang terasa nyeri. *Blister* kemudian pecah dan menyatu menjadi luka. Pasien membeli obat minum dan oles namun tidak terjadi perbaikan. Tiga minggu sebelum berobat ke rumah sakit, muncul kembali *blister* di kedua kaki yang kemudian pecah menyerupai luka di dada. Pasien kemudian menjalani rawat inap di RS swasta selama 3 hari, keluhan nyeri dirasakan berkurang dan luka di kaki mengering, akan tetapi luka di bagian dada belum membaik. Pasien diizinkan pulang dan mendapatkan salep *aciclovir* serta obat minum. Sehari sebelum berobat ke RSUD Dr. Moewardi, pasien mengeluh luka semakin meluas dan terus-menerus terasa nyeri. Keluhan demam, nyeri sendi, sesak napas, batuk, rasa kelelahan, kulit sering memar, diare maupun sembelit disangkal. Riwayat konsumsi obat-obatan, trauma, gigitan serangga, maupun trauma lain disangkal. Riwayat penyakit terdahulu seperti hipertensi, jantung, diabetes melitus, asma, artritis, cacar air, alergi obat dan makanan, serta sakit serupa disangkal. Riwayat keluarga yang mempunyai keluhan yang sama dengan pasien juga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit sedang, skala nyeri 4, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 150/90 mmHg, nadi 125/menit, respirasi 21x/menit, suhu 36°C, berat badan 85 kg, tinggi badan 155 cm, indeks massa tubuh 35,4 (kategori obesitas 2). Pemeriksaan dermatologi regio trunkus anterior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel di atasnya dengan ukuran terbesar 20x15x0,1 cm tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, *pus* (+), *slough* (+), darah (+), jaringan nekrotik (+), jaringan granulasi (-). Regio ekstremitas inferior *dextra et sinistra* tampak ulkus multipel ukuran terbesar 3x2x0,1 cm dasar eritem tepi *irregular*, *pus* (-), *slough* (+), krusta (+), jaringan nekrotik (+), jaringan granulasi (-). Pada pemeriksaan ditemukan pula pada regio aksilaris *dextra et sinistra, inframamae et flank et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (+). Hasil pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri (-) (**Gambar 1**).



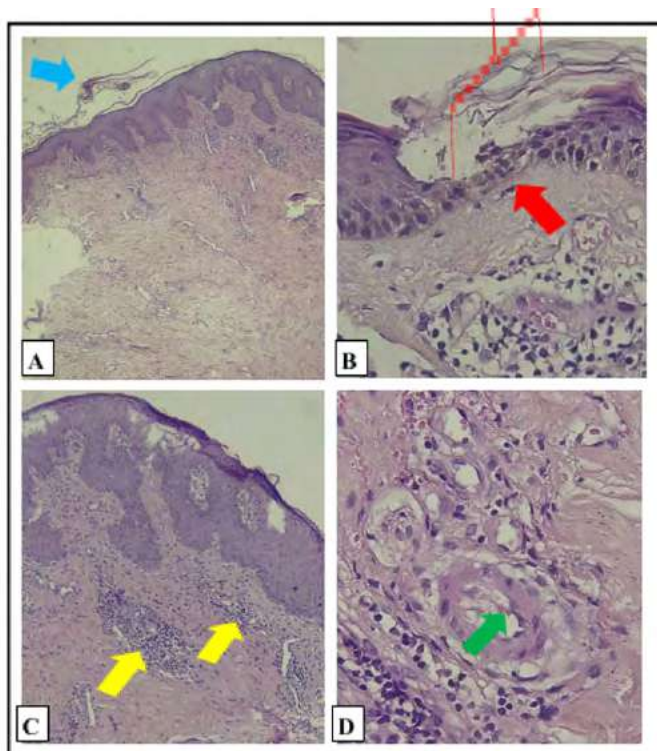
Gambar 1. A, B, D, E, G. Regio trunkus anterior et extremitas inferior tampak patch eritem dengan ulkus multipel di atasnya ukuran terbesar 20x15x0,1 cm tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, pus (+), slough (+), darah (+), jaringan nekrotik (+) (panah biru), jaringan granulasi (-). A, B, F. Regio flank et aksilaris, *inframamae* et *inguinal dextra et sinistra* tampak patch hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (panah kuning). H. Pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri (-) (panah merah).

Diagnosis banding pasien adalah *pyoderma gangrenosum* dengan kandidiasis kutis, *necrotizing fasciitis* dengan kandidiasis kutis, dan *herpes zoster* dengan kandidiasis kutis. Pada pasien dilakukan pemeriksaan penunjang Gram, *potassium hydroxide* (KOH) 10%, kultur pus, laboratorium darah, dan pemeriksaan histopatologi.

Pemeriksaan Gram dari lesi ulkus pada regio trunkus anterior menjumpai sel *polymorphonuclear* (PMN) 50-100/lapangan pandang besar (lpb), *coccus* Gram positif 50-100/lpb dan gram negatif 10-20/lpb. Hasil pemeriksaan kultur bakteri dari pus didapatkan *Staphylococcus aureus ss aureus* yang sensitif terhadap *amoxicillin/clavulanic acid*, *ceftriaxone*, *ampicillin/sulbactam*, dan *erythromycin*, dengan antibiotik yang direkomendasikan adalah *ampicillin/sulbactam*. Pada pemeriksaan KOH di regio aksilaris, *inframammæ* dan inguinal, didapatkan adanya gambaran *pseudohyphae* dan *cell budding*.

Pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan hasil hemoglobin yang normal 12,8 g/dl (nilai rujukan 12,0-15,6 g/dl), leukositosis 15,7 ribu/ μ l (nilai rujukan 4,5-11,0 ribu/ μ l), trombositosis 482 ribu/dl (150-450ribu/dl), hitung jenis eosinofil dalam batas normal 1,00% (nilai rujukan 0,00-4,00%), neutrofilia 82,80% (nilai rujukan 55,00-80,00%), limfositosis 11,10% (nilai rujukan 0,00-7,00%), hipoalbuminemia 2,6 g/dl (nilai rujukan 3,5-5,2 g/dl), ureum, kreatinin, dan SGOT dalam batas normal, SGPT meningkat 93 U/l (nilai rujukan <31 U/l), gula darah sewaktu dalam batas normal 113 mg/dl (nilai rujukan 60-140 mg/dl), gula darah puasa dalam batas normal 81 mg/dl (nilai rujukan 70-110 mg/dl), glukosa 2 jam *postprandial* meningkat 193 mg/dl (nilai rujukan 80-140 mg/dl) dan HbA1C meningkat 7,5% (nilai rujukan 4,8-5,9%). Kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL) dalam batas normal, sedangkan trigliserida mengalami peningkatan 158 mg/dl (nilai rujukan <150 mg/dl). Pemeriksaan serologis HbSAg nonreaktif.

Pemeriksaan histopatologi diambil melalui biopsi jaringan pada dada dan lengan kiri dengan pengecatan *hematoxylin* dan *eosin* (HE) serta *periodic acid-Schiff* (PAS). Gambaran histologis dengan pengecatan HE pada lapisan epidermis tampak abses subkorneal dan daerah erosi, dermis menunjukkan adanya gambaran vaskulitis limfositik, infiltrat perivaskular, ekstrasvasasi eritrosit dan fibrin. Tidak terdapat adanya tanda-tanda keganasan. Kesimpulan pemeriksaan histopatologi sesuai untuk *pyoderma gangrenosum* (**Gambar 2**). Hasil pengecatan PAS tidak didapatkan adanya *pseudohyphae* maupun *cell budding*.



Gambar 2. A-B. Gambaran histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (HE). Pada epidermis terdapat abses subkorneal (panah biru) dan daerah erosi (tanda merah) (HE 10x,100x). **C-D.** Pada lapisan dermis tampak adanya gambaran vaskulitis limfositik dan infiltrat perivaskular (panah kuning), ekstrasvasasi eritrosit dan fibrin (panah hijau) (HE 40x,100x).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis *pyoderma gangrenosum* disertai kandidiasis kutis. Pasien juga dikonsultasikan ke bagian penyakit dalam subendokrin dan didiagnosis dengan diabetes melitus tipe 2, kemudian dikonsultasikan ke bagian jantung terkait penyakit hipertensinya, hasil pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dalam batas normal dan hanya dilakukan observasi tekanan darah. Tata laksana dari bagian kulit dan kelamin pada pasien berupa *intravenous fluid drops* (IVFD) *ringer lactate* 20 tetes per menit, diet diabetes melitus 1.500 kkal, injeksi *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, injeksi *ampicillin/sulbactam* intravena 1 g/8 jam, injeksi *ketorolac* intravena 30 mg/12 jam, medikasi luka dengan kompres NaCl 0,9% selama 10-15 menit dilanjutkan dengan mengoleskan salep *gentamicin* dan ditutup dengan kasa lembab kering, medikasi/24 jam, krim *ketoconazole* 2% dioleskan 2 kali sehari setelah mandi pada daerah ketiak, bawah payudara, dan selangkangan. Pada perawatan hari ke-3, dilakukan rawat bersama dengan bagian bedah plastik dan direncanakan untuk dilakukan nekrotomi serta *breast reconstructive surgery* (Gambar 3). Pada perawatan hari ke-8, dilakukan *reconstructive breast surgery*. Pasien mengalami perbaikan luka berupa tidak ada lesi baru yang muncul, luka mulai mengering, dan lesi pada ketiak, bawah payudara serta selangkangan menipis. Dosis pemberian injeksi *methylprednisolone* intravena diturunkan pada hari ke-9 menjadi 62,5 mg/24 selama 3 hari, dilanjutkan pemberian secara oral 48 mg/24 jam (32-16-0) selama 3 hari, kemudian turun menjadi 32 mg/24 jam selama 7 hari. Pasien dipulangkan dalam kondisi perbaikan.



Gambar 3. A. *Postdebridement*, pada trunkus anterior *sinistra* tampak ulkus dengan dasar jaringan subkutis, darah (+), *slough* (+), jaringan granulasi (-). **B-C.** *Post-reconstructive breast surgery*, regio trunkus anterior *sinistra* tampak jahitan dan beberapa ulkus dengan dasar eritem, darah (+), *slough* (+), jaringan granulasi (-).

DISKUSI

Pyoderma gangrenosum (PG) merupakan penyakit inflamasi kulit yang ditandai dengan ulkus yang bersifat progresif dan cepat berkembang menjadi jaringan nekrotik disertai nyeri yang intens. Data mengenai prevalensi PG tidak diketahui secara pasti sampai saat ini, namun diperkirakan PG terjadi pada sekitar 3 orang per 1 juta penduduk di seluruh dunia setiap tahunnya. Penyakit ini dilaporkan dapat terjadi pada semua kelompok umur, terutama orang dewasa yang berusia 40-60 tahun dan dilaporkan lebih banyak terjadi pada wanita dibanding pria dengan rasio 3:1.^{1,2,3} Pasien pada kasus ini berjenis kelamin wanita dan berusia 45 tahun, sesuai dengan studi literatur yang melaporkan bahwa PG lebih banyak terjadi pada wanita di usia dewasa. Jenis kelamin wanita lebih banyak terkena PG diduga terkait pengaruh faktor hormonal dan genetik terhadap respons imun.⁵

Pyoderma gangrenosum diklasifikasikan menjadi empat sub tipe klinis, yaitu klasik (ulseratif), bulosa, pustular, dan vegetatif.^{1,4,9} Sub tipe ulseratif sering dimulai sebagai pustul atau furunkel nodular eritematosa yang meradang. Lesi secara progresif membesar membentuk ulserasi dalam waktu yang relatif cepat (hari sampai minggu) disertai peningkatan intensitas nyeri. Ulkus mengeluarkan eksudat purulen dan hemoragik. Eksudat purulen dapat berbau busuk karena adanya kolonisasi bakteri. Tepi ulkus berbatas tidak jelas dengan tepi yang meninggi menjadi berwarna *violaceous*/keunguan akibat proses inflamasi dan nekrosis. Kedalaman ulkus dapat mengenai tendon, fascia, maupun otot. Lesi *pyoderma gangrenosum* sub tipe ulseratif muncul pada kulit yang sehat dan dapat dipicu oleh adanya trauma (reaksi *pathergy*) seperti gigitan serangga atau di area pascaoperasi dengan predileksi terutama di kaki ataupun dapat terjadi di bagian tubuh yang lain.^{1,3,4} Berdasarkan hasil autoanamnesis pada pasien ini, terdapat luka pada kaki dan dada yang diawali dengan *blister* kemerahan berisi cairan yang berkembang cepat menjadi luka dalam waktu 1 minggu disertai rasa nyeri. Permukaan luka menjadi kehitaman dan semakin nyeri meskipun sudah mendapat perawatan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan status dermatologi regio trunkus anterior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel tepi *irregular*, sebagian tertutup krusta hemoragi, *pus* (+), *slough* (+), darah (+), jaringan nekrotik (+),

jaringan granulasi (-) dan pada regio ekstremitas inferior *dextra et sinistra* tampak ulkus multipel dengan batas *irregular* disertai krusta dan jaringan nekrotik. Perjalanan klinis dan lesi pada pasien kasus ini menyerupai PG subtype ulseratif, di mana ulkus diawali dengan adanya pustul eritematosus multipel yang terasa nyeri. Ulkus yang terbentuk disertai eksudat purulen dan hemoragi dengan jaringan nekrotik. Predileksi lesi terdapat di dada dan di kaki berjumlah multipel.^{1,5,9} Hasil pemeriksaan *pathergy* pada lengan kiri pasien negatif, yaitu tidak didapatkan lesi baru yang muncul setelah dilakukan provokasi suntikan larutan *saline*. Reaksi *pathergy* didefinisikan sebagai hipereaktivitas kulit sebagai respons terhadap trauma minimal dan ditemukan pada 25% penderita PG. Reaksi *pathergy* mengacu pada meluasnya lesi oleh trauma maupun pembedahan. Hal ini disebabkan oleh respons lokal yang dimediasi oleh sel efektor *host* pada jaringan kulit sebagai akibat dari trauma pada penderita dengan sistem imun yang reaktif.¹⁰

Etiologi dan patogenesis PG hingga saat ini masih kurang dipahami dan diketahui secara pasti. Berdasarkan adanya infiltrat limfositik pada perbatasan lesi aktif PG, diperkirakan bahwa aktivasi antigen limfositik terjadi melalui adanya pelepasan *cytokines* dan perekrutan neutrofil. Hal ini terjadi tidak hanya pada kulit, melainkan juga pada jaringan lain seperti paru-paru, usus, dan sendi. Infiltrasi neutrofil yang dominan pada lesi PG menyebabkan penyakit PG masuk dalam klasifikasi penyakit kulit neutrofilik. Literatur mencatat bahwa lebih dari 50% kasus PG terkait dengan komorbiditas berupa penyakit sistemik yang dimiliki oleh penderita.^{1,5} Penyakit radang usus kronis (kolitis ulseratif, penyakit Crohn's), gangguan hematologi (trombositopenia esensial, polisitemia vera, limfoma non-Hodgkin, leukemia mieloid kronis), gammopati monoklonal, keganasan, serta penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* dan artritis psoriatik dilaporkan berkaitan dengan kasus PG.^{1,5,10}

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa sindrom metabolik berhubungan dengan terjadinya PG.^{2,6} Sindrom metabolik adalah kumpulan faktor risiko metabolik yang terdiri dari obesitas sentral, hipertrigliseridemia, resistansi insulin, dan hipertensi. Seseorang dikatakan menderita sindrom metabolik apabila mengalami obesitas sentral (lingkar perut >90 cm untuk pria Asia dan lingkar perut >80 cm untuk wanita Asia) ditambah setidaknya 2 dari 4 faktor berikut, yaitu hipertrigliseridemia (kadar trigliserida >150 mg/dl) atau sedang dalam pengobatan untuk hipertrigliseridemia, penurunan kadar HDL (HDL <40 mg/dl pada pria dan <50 mg/dl pada wanita), tekanan darah tinggi (sistolik >130 mmHg atau diastolik >85 mmHg) atau sedang dalam pengobatan dengan obat antihipertensi, gula darah tinggi yang ditandai dengan kadar gula darah puasa (GDP) >100 mg/dl atau sudah terdiagnosis diabetes tipe 2.⁷ Jockenhofer dkk. (2016) dalam studinya mengenai keterkaitan PG dengan sindrom metabolik melaporkan terdapat 64,9% kasus obesitas, 57,9% kasus hipertensi dan 33,9% kasus diabetes melitus dari seluruh populasi PG yang diteliti.⁷ Studi Al Ghazal dkk. (2012) melaporkan bahwa 32,6% pasien PG mengalami obesitas dengan BMI lebih dari 30 kg/m² saat terdiagnosis PG.⁵ Keterkaitan PG dengan sindrom metabolik dapat dijelaskan melalui mekanisme inflamasi sistemik. Sindrom metabolik dianggap sebagai faktor yang berpengaruh dalam terjadinya proses inflamasi sistemik kronis, yang diawali oleh kondisi obesitas yang menyebabkan peningkatan sekresi protein dan *adipokine* dari sel adipose, yang bersifat *cytokine* proinflamasi dan selanjutnya bertanggung jawab terhadap terjadinya resistansi insulin. Peningkatan kadar *cytokine* proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, atau ketidakseimbangan Th1/Th2 serum serta kelebihan produksi Th17 dapat memediasi aktivasi inflamasi endotel sehingga terjadi migrasi leukosit pada dermis kulit yang kemudian termanifestasi sebagai PG.⁶ Pasien pada kasus ini memenuhi kriteria menderita sindrom metabolik, di mana dijumpai obesitas sentral, hipertrigliseridemia, diabetes melitus tipe 2, dan hipertensi. Kondisi sindrom metabolik pada pasien diduga berperan dalam proses inflamasi sistemik yang kemudian memicu terjadinya PG.

Sindrom metabolik juga dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya berbagai penyakit dermatosis seperti kandidiasis kutis.⁸ *Candida albicans* merupakan penyebab kandidiasis kutis, di mana predileksinya terdapat di lipatan kulit seperti ketiak, bawah payudara, selangkangan, maupun area tubuh lainnya, sehingga disebut juga sebagai kandidiasis intertriginosa. Secara klinis tampak bercak merah yang gatal diawali vesikulopustul yang membesar dan pecah, menjadi maserasi serta membentuk fisura. Lesi satelit dijumpai dan dapat menyatu serta meluas menjadi lesi yang lebar. Faktor risiko infeksi jamur *Candida* antara lain adalah usia lanjut, kehamilan, kondisi *immunocompromised*, obesitas, dan diabetes melitus.^{8,11} Pada penderita diabetes melitus, kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan tingginya kadar glukosa pada jaringan kulit yang memudahkan terjadinya kolonisasi dan pertumbuhan *Candida*, serta menyebabkan berkurangnya kemampuan kemotaksis, fagositosis dan bakterisidal dari leukosit.⁸ Pada pemeriksaan fisik pasien ini didapatkan regio aksilaris *dextra et sinistra, inframammæ et flank et inguinal* tampak *patch* hiperpigmentasi dengan skuama tipis di atasnya dan lesi satelit (+). Pasien mengakui bahwa bercak kehitaman di ketiak, bawah payudara, dan selangkangan telah lama muncul dan terasa gatal, namun pasien tidak memperhatikan awal munculnya keluhan tersebut, serta tidak berusaha mengobati sebelumnya. Pasien memiliki faktor predisposisi yaitu obesitas dan diabetes melitus. Hasil pemeriksaan kerokan kulit yang diberikan KOH 10% didapatkan adanya *pseudohyphae* dan *cell budding*, sehingga diagnosis kandidiasis kutis intertriginosa juga ditegakkan pada pasien.

Diagnosis banding pada kasus ini adalah *necrotizing fasciitis* (NF) dan *herpes zoster* (HZ).¹ *Necrotizing fasciitis* adalah penyakit polimikroba yang dapat disebabkan oleh sejumlah bakteri fakultatif anaerob dan aerob, yang ditandai oleh infeksi jaringan lunak yang parah dan progresif menyebabkan nekrosis jaringan subkutan dan fasia.¹² Awal lesi dapat berupa bula hemoragik yang dengan cepat menjadi luka

disertai jaringan nekrosis. *Necrotizing fasciitis* seperti halnya pada PG, dapat dipicu oleh cedera atau kondisi patologis lokal, termasuk trauma, infeksi luka, luka bakar, bisul, abses, lesi yang disebabkan oleh tato, gigitan serangga, ataupun akupunktur.¹³ Secara klinis NF dibedakan dengan PG pada tampilan lesi PG yang berwarna keunguan disertai skar kribiformis.¹² *Herpes zoster* (HZ) merupakan penyakit yang disebabkan oleh reaktivasi infeksi laten virus *varicella zoster* (VZV). Mekanisme reaktivasi VZV belum diketahui secara pasti, namun dihubungkan dengan kondisi *immunocompromised* seperti infeksi HIV, keganasan, penggunaan *corticosteroid*, dan diabetes melitus.^{14,15} Manifestasi klinis berupa lesi kulit unilateral pada area yang diinervasi satu ganglion sensoris berupa vesikel berkelompok di atas kulit yang eritematosa, disertai gejala prodromal berupa demam serta malaise. Lesi kemudian mengering membentuk krusta yang dapat menetap hingga 2-3 minggu.¹⁴

Berdasarkan anamnesis pada pasien ini, didapatkan riwayat awal muncul lesi berupa *blister* kemerahan berisi cairan, hasil pemeriksaan fisik menunjukkan pada regio trunkus anterior dan ekstremitas inferior tampak *patch* eritem dengan ulkus multipel, tepi *irregular* dan sebagian tertutup krusta hemoragik, disertai *pus*, *sloough*, darah, dan jaringan nekrotik. Pemeriksaan hasil kultur didapatkan *Staphylococcus aureus ss aureus*. Gambaran klinis perjalanan penyakit pada pasien tampak menyerupai NF dan HZ, namun hasil pemeriksaan hasil kultur tidak menunjukkan adanya polimikroba seperti pada NF dan pada pasien kasus ini pemeriksaan histopatologi mendukung diagnosis PG.

Penegakan diagnosis PG berdasarkan anamnesis didukung hasil pemeriksaan penunjang berupa hasil pemeriksaan laboratorium dan histopatologi. Pemeriksaan penunjang laboratorium darah tidak spesifik namun dapat membantu dalam mencari hubungan penyakit sistemik dan tata laksana kondisi penderita. Hasil yang sering ditemukan berupa anemia, leukositosis, limfositosis, eosinofilia, penurunan albumin serum, dan peningkatan tingkat sedimentasi eritrosit. Kehilangan cairan dapat menyebabkan gangguan elektrolit dan fungsi ginjal yang abnormal berupa peningkatan kadar kreatinin.¹ Pada kasus ini hasil laboratorium pasien didapatkan leukositosis, limfositosis dan hipalbuminemia.

Pemeriksaan histopatologi melalui biopsi kulit pasien tampak abses subkorneal dan daerah erosi pada lapisan epidermis, dermis menunjukkan adanya gambaran vasculitis limfositik, infiltrat perivaskular, ekstrasvasi eritrosit dan fibrin, yang mendukung diagnosis PG.¹⁶ Berbeda dengan NF yang pada pemeriksaan histopatologi akan memberikan gambaran inflamasi *lymphohistiocytic* pada dermis, nekrosis dan supurasi pada fascia, sedangkan pemeriksaan histopatologi pada HZ akan ditemukan celah intraepidermal, akantolisis, degenerasi nuklear serta dapat dijumpai sel raksasa berinti banyak (*multinucleated giant cell*).^{14,17}

Diagnosis PG dapat ditegakkan dengan dipenuhinya 2 kriteria mayor dan minimal 2 kriteria minor berdasarkan kriteria diagnostik Von Den Driesch. Kriteria mayor meliputi: (1) Terjadi ulserasi kulit dengan progresivitas yang cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis serta (2) Diagnosis banding ulkus yang relevan telah disingkirkan. Kriteria minor meliputi: (1) Pada pemeriksaan fisik didapatkan lesi dengan skar kribiformis dan atau pemeriksaan *pathergy* positif, (2) Adanya penyakit sistemik yang berhubungan dengan PG, (3) Hasil pemeriksaan histopatologi dari perbatasan ulserasi berupa infiltrasi neutrofil yang banyak pada dermis dengan tanda-tanda vasculitis dan deposit imunoglobulin dan atau faktor komplemen dalam pembuluh darah, serta (4) Adanya respons terhadap pengobatan dengan terapi immunosupresif sistemik dan sedikit atau tidak ada respons terhadap terapi ulkus konvensional.^{1,3} Berdasarkan kriteria diagnosis PG ini, pasien pada kasus ini memenuhi 2 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, pada kriteria mayor terdapat ulserasi kulit yang progresif cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis, serta diagnosis banding berupa NF dan HZ telah disingkirkan. Pada kriteria minor didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi yang mendukung diagnosis PG dan menunjukkan respons pada terapi *corticosteroid*.

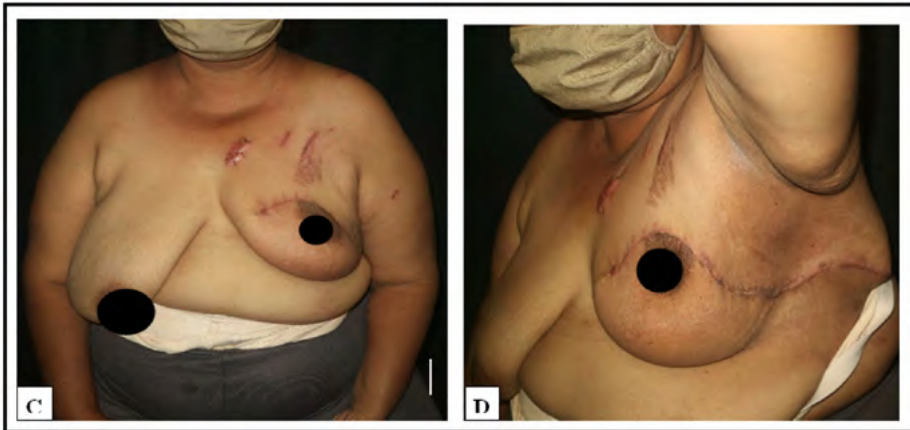
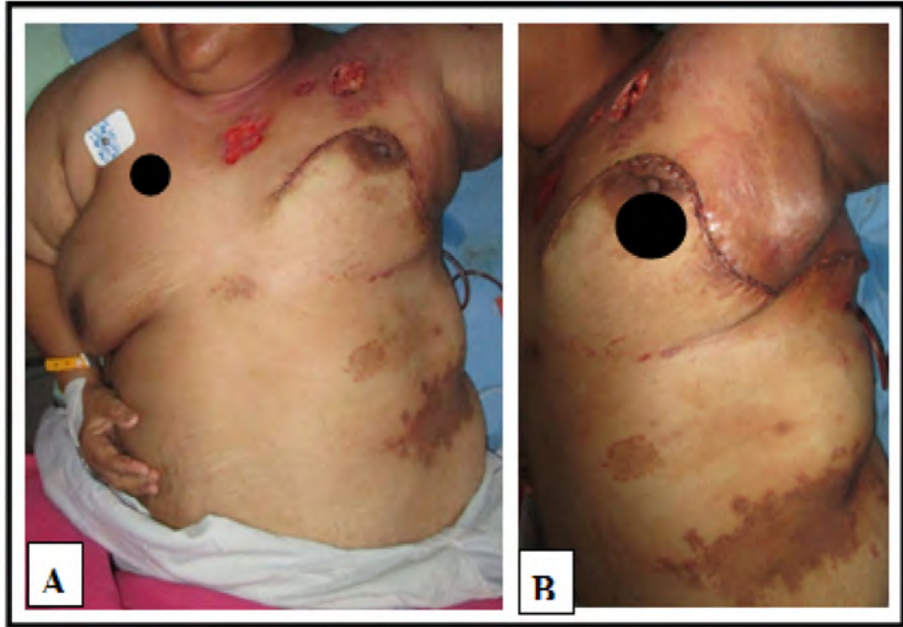
Tata laksana PG dapat mengandalkan beberapa pilihan agen topikal dan sistemik. *Corticosteroid* sistemik telah menjadi pengobatan yang paling efektif untuk penyakit akut dan progresif. *Prednisone* dengan dosis 0,5-1 mg/kgBB/hari atau *methylprednisolone* sampai dengan dosis 0,8 mg/kgBB/hari direkomendasikan sebagai terapi lini pertama.^{1,3} Respons dapat dilihat dari penurunan rasa nyeri, perkembangan lesi yang melambat, dan tidak muncul lesi baru. Terapi *corticosteroid* harus dilanjutkan pada dosis yang sama sampai lesi menunjukkan penyembuhan, kemudian penurunan dosis secara bertahap dapat dilakukan. Terapi *steroid-sparing agent* harus ditambahkan sesegera mungkin sebagai upaya perlindungan untuk mengurangi risiko osteoporosis pada tulang akibat terapi jangka panjang. *Corticosteroid* intravena dalam dosis besar (*pulse*) telah digunakan untuk menginduksi remisi PG, namun laporan efek samping yang serius menjadikan terapi ini dibatasi penggunaannya. Pada PG yang resistan terhadap *steroid* dapat digunakan agen-agen immunosupresif seperti *cyclosporine* yang tidak menyebabkan mielosupresi secara signifikan. Agen immunosupresif tersebut telah terbukti dapat menjadi terapi alternatif untuk *steroid*. Dosis *cyclosporine* yang digunakan pada penderita PG dengan penyakit radang usus kronis (*irritable bowel syndrome*) yaitu 4 mg/kgBB/hari secara intravena dilanjutkan dosis oral 4-7 mg/kgBB/hari. Studi terbaru melaporkan agen biologi *tumor necrosis factor - alpha* (*TNF-alpha*) *blocker* telah terbukti efektif dalam terapi PG. *Infliximab* (5 mg/kg/minggu secara intravena pada minggu ke-0, 2, 6 dan setiap 6-8 minggu) serta *adalimumab* (40 mg secara subkutan setiap minggu) dilaporkan efektif pada kasus PG.^{1,2,3,18} Agen antimikroba dilaporkan memiliki hasil yang baik dalam pengobatan pasien PG, antara lain *rifampicin*, *tetracycline*, *vancomycin*, *mezlocillin*, *clofazimine*, dan

minocycline. Terapi antimikroba diberikan dalam kombinasi dengan terapi sistemik lainnya seperti *corticosteroid*. Hasil pengobatan yang baik terutama dengan *clofazimine* dan *minocycline* (100-200 mg per hari). Agen antimikroba relatif ditoleransi dengan baik, memungkinkan pengurangan dosis *steroid* sistemik, dan dapat memperpanjang remisi pada sebagian pasien.¹

Terapi lokal merupakan terapi tambahan yang penting terhadap terapi sistemik dan dapat membantu meringankan gejala pada kasus PG. Balutan luka direkomendasikan karena pada sebagian besar ulkus terdapat eksudat yang banyak, dan dapat dilakukan dengan kompres basah dengan *dressing* larutan *saline* dan *alginate*. Pembedahan pada kasus PG masih merupakan hal yang kontroversial, karena 25-50% kasus menunjukkan timbulnya reaksi *pathergy* dan secara teoritis berpotensi memburuk jika diberi intervensi bedah. Secara umum, intervensi bedah harus dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus dan hanya digunakan sebagai tambahan pada terapi antiinflamasi. Strategi untuk mencegah *pathergy* atau eksaserbasi penyakit adalah memastikan pasien PG secara klinis dalam kondisi stabil. Beberapa studi melaporkan hasil yang sangat baik setelah operasi, termasuk operasi *debridement* yang dilakukan dengan hati-hati, *flap* untuk menutupi lesi besar, dan penggunaan keratinosit yang dikultur secara autograf. Terapi sistemik harus dikurangi secara bertahap pascaoperasi, karena penghentian tiba-tiba terbukti mengakibatkan kekambuhan.³ Beberapa agen topikal seperti *tacrolimus*, *corticosteroid* potensi tinggi, dan *cyclosporine* telah dilaporkan penggunaannya, namun hasil uji klinik masih kurang mendukung. *Triamcinolone acetonide* intralesi dengan dosis 5-10 mg/ml yang disuntikkan dua kali seminggu ke perbatasan lesi PG vegetatif atau peristomal dilaporkan dapat memberikan perbaikan serta berguna pada pasien dengan PG ulserasi jika terbukti sulit disembuhkan dengan terapi lainnya.^{1,10}

Pasien pada kasus ini diberikan terapi dengan *corticosteroid* sistemik berupa injeksi *methylprednisolone* intravena 93,75 mg/24 jam, antibiotik untuk infeksi sekunder berdasarkan hasil kultur sensitivitas berupa injeksi *ampicillin/sulbactam* intravena 1 g/8 jam, dan analgesik *ketorolac* intravena 30 mg/12 jam. Sebagai terapi lokal diberikan medikasi luka dengan kompres NaCl 0,9% selama 10-15 menit kemudian dioleskan salep *gentamicin* lalu ditutup dengan kasa lembap kering setiap 24 jam. Pada hari ketiga perawatan tampak respons berupa lesi yang tidak meluas dan tidak muncul lesi baru. Pada pasien ini dilakukan rawat bersama dengan bagian bedah plastik dan dilakukan *debridement* luka serta dilakukan *breast reconstructive surgery* pada perawatan hari ke-8. Dosis pemberian *methylprednisolone* diturunkan pada hari ke-9 menjadi 62,5 mg/24 selama 3 hari dilanjutkan pemberian secara oral 48 mg/24 jam (32-16-0) selama 3 hari, dan turun menjadi 32 mg/24 jam selama 7 hari. Untuk menangani kandidiasis intertriginosa pada pasien ini, diberikan terapi dengan krim *ketoconazole* 2% yang dioleskan di ketiak, bawah payudara, dan selangkangan 2 kali sehari setelah mandi. Terjadi perbaikan yang ditandai dengan lesi yang tampak menipis dan hasil pemeriksaan KOH ulang pada perawatan hari ke-14 tidak lagi didapatkan adanya *pseudohyphae* maupun *cell budding*. Pasien diperbolehkan pulang pada hari ke-15 dalam kondisi perbaikan.

Prognosis yang buruk dari PG dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat keparahan penyakit, usia yang lebih tua saat diagnosis, varian ulseratif dan bulosa, tidak responsif terhadap pengobatan penyakit terkait, penyakit sistemik yang mendasari, serta kondisi sepsis. Prognosis jangka panjang PG tidak dapat diprediksi karena kondisi ini seringkali menunjukkan fenomena kekambuhan dan cenderung bersifat kronis. Seseorang yang telah memiliki riwayat PG harus menghindari trauma pada kulit karena terdapat kemungkinan mempercepat timbulnya lesi baru (fenomena *pathergy*).¹ Pasien pada kasus ini segera memberikan respons pada pemberian terapi *steroid* serta antibiotik yang digunakan untuk mengatasi infeksi sekunder berdasarkan hasil kultur sensitivitas. Pada pasien terdapat kondisi sindrom metabolik yang diduga kuat sebagai faktor pencetus, sehingga diperlukan tata laksana kondisi tersebut dengan strategi rawat bersama bagian penyakit dalam dan konsultasi bagian gizi. Pada pengamatan pascaperawatan bulan ke-2, tampak jaringan parut hipertrofi pada bekas luka (**Gambar 3**). Pasien diberikan edukasi untuk melakukan injeksi *corticosteroid* intralesi namun pasien menolak datang ke RS akibat kondisi pandemi Covid-19.



Gambar 3. A-B. Follow-up perawatan hari ke-14. Regio trunkus anterior tampak jahitan pasca-reconstructive breast surgery dan beberapa ulkus dengan dasar eritem. **C-D.** Follow-up 2 bulan pascaperawatan. C-D. Regio trunkus anterior tampak jaringan parut hipertrofi. D. Regio aksilaris sinistra tampak patch hiperpigmentasi (perbaikan).

RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus *pyoderma gangrenosum* (PG) disertai kandidiasis kutis pada wanita berusia 45 tahun dengan sindrom metabolik. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Sindrom metabolik pada pasien ini ditandai dengan adanya obesitas sentral, hipertrigliseridemia, diabetes melitus, dan hipertensi. Pasien memenuhi kriteria diagnosis PG berupa ditemukannya 2 kriteria mayor (ulserasi kulit yang progresif cepat disertai rasa nyeri dan jaringan nekrosis, serta diagnosis banding telah dapat disingkirkan) dan 2 kriteria minor (hasil pemeriksaan histopatologi yang mendukung diagnosis PG dan respons pada pemberian terapi *corticosteroid*). Pada pasien dilakukan *debridement* dan *reconstructive breast surgery*. Terapi PG dilakukan dengan pemberian injeksi intravena *methylprednisolone*, *ampicillin/sulbactam*, dan *ketorolac*, sedangkan untuk menangani kandidiasis kutis diberikan krim

ketoconazole 2%. Terapi bedah konservatif dapat dilakukan pada pasien dengan lesi stabil yang telah merespons terapi sistemik seperti pemberian *steroid*. Dengan diketahuinya sindrom metabolik sebagai pemicu utama PG pada pasien ini, diperlukan tata laksana yang tepat untuk kondisi sindrom metabolik tersebut sehingga dapat menekan peluang kekambuhan PG pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jourabchi N, Lazarus GS. Pyoderma Gangrenosum. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:600-15.
2. Ye Mingwei J, Ye Mingsheng J. Pyoderma Gangrenosum: A Review of Clinical Features and Outcomes of 23 Cases Requiring Inpatient Management. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014(00):1-7.
3. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: A retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1244–50.
4. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):191–211.
5. Al Ghazal P, Körber A, Klode J, Dissemond J. Investigation of new co-factors in 49 patients with pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2012;10(4):251–6.
6. Jockenhöfer F, Herberger K, Schaller J, Hohaus KC, Stoffels-Weindorf M, Ghazal P Al dkk. Tricenter analysis of cofactors and comorbidity in patients with Pyoderma gangrenosum. *JDDG* 2016;14(10):1023–30.
7. Rini S. Sindrom metabolik. *J Majority* 2015;4(4):88-93.
8. Powers A, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus : Complications. Dalam Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editor. *Harrison's Internal Medicine*. Edisi ke-20. USA: McGraw Hill. 2018: 398.
9. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med J R Coll Physicians London* 2019;19(3):224–8.
10. Bhat R. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):7.
11. Ahronowitz I, Leslie K. Yeast infections. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:2952-7.
12. La Chance A, Kroshinsky D. Necrotizing fasciitis, Necrotizing Cellulitis, and Myonecrosis. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019:2770-5.
13. De Souza EFA, Da Silva GAR, Dos Santos GR, Motta HLDSN, Cardoso PANM, De Azevedo MCV, et al. Pyoderma gangrenosum simulating necrotizing fasciitis. *Case Rep Med*. 2015;2015:504970.
14. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and Herpes Zoster. Dalam : Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Marholis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editor. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Education. 2019: 3035-64.
15. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes zoster and diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):545-50.
16. Patterson JW. Section 2: Tissue Reaction Patterns. Dalam: Hosler GA, editor. *Weedon's Skin Pathology*. Edisi ke-4. Virginia: Elsevier; 2016:269-71.
17. Patterson JW. Infections and Infestations. Dalam: Hosler GA, editor. *Weedon's Skin Pathology*. Edisi ke-4.. Virginia: Elsevier; 2016: 644-5.
18. Saracino A, Kelly R, Liew D, Chong A. Pyoderma gangrenosum requiring inpatient management: A report of 26 cases with follow up. *Australas J Dermatol*. 2011; 52(00): 218-21.