

HUBUNGAN KADAR NITRIT OKSIDA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN DERMATITIS ATOPIK TIPE DEWASA

Wahyu Lestari,* Encep Kusnandar,** Satya Wydy Yenny**

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

*FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

**FK Universitas Andalas/RS. dr. M. Djamil, Padang

ABSTRAK

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit kronik-residif pada kulit topi ditandai dengan lesi eksematosa. Keterlibatan Nitrit oksida (NO) pada DA masih belum diketahui dengan pasti. Peningkatan kadar NO pada DA menyebabkan peningkatan vasodilatasi kapiler, inflamasi dan mempengaruhi keparahan DA.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan cara potong lintang dan analitik dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS. Dr. M. Djamil, Padang dari bulan Desember 2011 – Februari 2012. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar nitrit oksida (NO) dengan derajat keparahan dermatitis atopik (DA) dewasa. Derajat keparahan DA ditetapkan dengan penghitungan indeks SCORAD dan kadar NO dalam serum diukur menggunakan metode enzim linked sorbent assay (ELISA). Hubungan kadar NO dengan keparahan DA diuji dengan tes ANOVA dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Pengolahan dan analisis data memakai program statistik SPSS for windows versi 15,0

Terdapat 17 pasien DA, perempuan (58,8%), laki-laki (41,2%). Rerata kadar NO pada DA: ringan: $(34,4613 \pm 11,74256 \mu\text{Mol/L})$, sedang: $(94,6230 \pm 16,89651 \mu\text{Mol/L})$ dan berat: $(124,9113 \pm 5,57352 \mu\text{Mol/L})$. Berdasarkan ANOVA didapatkan $p < 0,05$ dan hasil uji post hoc terdapat hubungan antara derajat keparahan DA dengan peningkatan kadar NO.

Kata kunci: Dermatitis atopik dewasa, nitrit oksida, keparahan DA

THE RELATIONSHIP BETWEEN NITRIC OXIDE LEVEL WITH SEVERITY LEVEL OF ATOPIC DERMATITIS IN ADULT TYPE

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease, history of atopy and with history of atopy and eczematous lesion. The involvement of nitric oxide (NO) in AD is still unknown. The increasing production of NO in AD will increase capillary vasodilatation, inflammation, and affects the severity of AD.

An observational cross-sectional design with analytic study was done, the new patients AD who came to Outpatient of Dermato-venereology Department of Dr. M. Djamil Hospital from December 2011 - February 2012 was eligible in this study. Aim of this study is to know about the relationship of nitric oxide (NO) levels to adult type atopic dermatitis (AD) severity. The severity of AD was determined by SCORAD and the level of NO in serum were measured by enzyme linked sorbent assay (ELISA). The relationship between NO levels with the severity adult type of AD were tested by ANOVA with level of significance difference $p < 0.05$. Processing and data analysis statistical program SPSS for Windows version 15.0 was used in this study.

Seventeen AD patients consist of female: 58.8%, and male: 41.2%. The mean levels of NO on AD: mild $(34.4613 \pm 11.74256 \mu\text{Mol/L})$, moderate $(94.6230 \pm 16.89651 \mu\text{Mol/L})$, and severe $(124.9113 \pm 5.57352 \mu\text{Mol/L})$, ANOVA test $p < 0.05$ and post hoc test showed a relationship between the severity of AD and increasing levels of nitric oxide.

Key words: Atopic dermatitis of adult, nitric oxide, the severity of AD

Korespondensi:

Jl. Tgk Daud Beureu'eh No. 18, Aceh 23126

Telp. 0651 34562; ext. 250

Email: wahyu_lestari2000@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan peradangan kulit spesifik yang bersifat kronik residif, terjadi pada kulit atopi yang diikuti dengan timbulnya lesi eksematosa.^{1,2} Dermatitis atopik menjadi masalah global dimana terjadi peningkatan prevalensi dermatitis atopik dua - tiga kali lipat dalam tiga dekade terakhir yaitu 10-20% pada anak serta 1-3% pada orang dewasa.^{3,4}

Etiologi dan patogenesis DA sampai saat ini masih belum pasti. Terjadinya DA merupakan hasil interaksi yang kompleks antara faktor genetik, disfungsi sawar kulit, imunologik, psikologis, dan lingkungan. Gambaran klinis DA yang utama adalah gatal, yang berhubungan dengan kronisitas penyakit, morfologi dan distribusi lesi.^{1,3} Dermatitis atopik dapat dibagi dalam 3 tipe berdasarkan umur penderita dan gambaran klinis, yaitu: 1) Tipe bayi (infantil type : 0-2 tahun), 2) Tipe anak (childhood type: 2-12 tahun), dan 3) Bentuk dewasa (adult type : >12 tahun).¹ Diagnosis DA tidak sulit dan dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik sesuai kriteria Hanifin dan Rajka tahun 1989. Scoring for Atopic Dermatitis atau SCORAD index digunakan untuk mengevaluasi derajat keparahan DA.⁴

Nitrit oksida (NO) merupakan gas radikal bebas yang sangat reaktif, berperan dalam reaksi kimia dan biologi sel. Gas yang tidak berwarna ini merupakan molekul sinyal yang penting dalam tubuh mamalia termasuk manusia.⁵⁻⁷ Sejak tahun 1988 penelitian mengenai biologi dan fungsi NO terus meningkat. NO juga berperan penting sebagai signalling molecule pada proses fisiologi sel.^{5,6} Mitchell pada tahun 1916 di Inggris melaporkan NO dapat dihasilkan oleh mamalia sedangkan Stuehr pada tahun 1985 di Jerman melaporkan sintesis NO dapat dihasilkan aktivitas makrofag.^{5,7}

Nitrit oksida dihasilkan dari asam amino L-arginine melalui proses enzimatik yang diperantarai oleh enzim nitric oxide synthase (NOS).⁶ NOS meng katalisis oksidasi L-arginin untuk menghasilkan L-citrulline dan NO. Nitrit oksida endogen dapat diproduksi oleh berbagai sel makhluk hidup. Aktivitas NOS dapat diidentifikasi pada endotel, serebelum, saraf neuroadrenergik-nonkolinerjik, makrofag, neutrofil, ginjal, sel epitel paru, mukosa gaster dan miokardium.⁵⁻⁶

Nitrit oksida pada kadar optimal akan melindungi sel terhadap efek yang merugikan akibat ROS (*reactive oxygen species*), namun sampai saat ini belum ada kepustakaan yang menyatakan angka standar normal. Cicinelli (Italia, 1999) melaporkan bahwa kadar normal NO dalam serum pada dewasa adalah 22,5 µMol/L.⁸

Kadar NO dapat ditentukan dengan menggunakan cara sederhana yang melibatkan ozon. Nitrit oksida bereaksi dengan ozon dan menghasilkan oksigen dan N₂O. Reaksi ini akan menghasilkan cahaya (chemilu-

minescence) yang dapat diukur dengan absorban. Jumlah cahaya yang dihasilkan merupakan proporsi NO dalam sampel.⁷ Metode lainnya dengan electrode analysis (pendekatan amperometer) dimana NO bereaksi dengan elektroda menginduksi arus perubahan voltase. Deteksi NO dalam jaringan biologi dan urin manusia sangat sulit karena usia yang singkat serta sifat nitrat yang mudah terdegradasi.⁹ Produksi NO yang berlebihan akan bersifat toksik terhadap sel sehingga menyebabkan kerusakan pada sel. Keterlibatan NO dalam patogenesis dermatitis atopik masih belum diketahui dengan pasti.¹⁰⁻¹²

Beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan kadar nitrit oksida dengan dermatitis atopik.¹² Taniuchi S, dkk. pada tahun 2001 di Japan melaporkan bahwa kadar serum nitrat pada 135 pasien DA adalah meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kontrol dan ini berhubungan dengan keparahan penyakit. Nitrit oksida diduga terlibat dalam patogenesis DA, yaitu pada vasodilatasi dan eritema.¹³ Guzik, dkk. (Jerman, 2003) melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar NO plasma dengan keparahan DA. Namun, pada kelompok dengan DA yang berulang ditemukan kadar NO dalam plasma meningkat secara bermakna.¹⁴

Penelitian mengenai hubungan kadar NO dengan keparahan dermatitis atopik dewasa masih terbatas dan belum dapat ditarik kesimpulan dengan pasti.^{11,15} Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar NO pada DA tipe dewasa dihubungkan dengan derajat keparahan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan cara observasional dengan disain potong lintang dan analitik. Total sampel dalam penelitian ini adalah 17 orang. Kriteria inklusi adalah pasien DA tipe dewasa, usia > 18 tahun (kriteria Hanifin dan Rajka) yang datang ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RS.Dr. M. Djamil, Padang dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien DA yang telah mendapat terapi kortikosteroid sistemik dalam 1 bulan terakhir dan topikal dalam 1 minggu terakhir dan beberapa penyakit yang mempengaruhi kadar NO, yaitu psoriasis vulgaris, dermatitis kontak alergi dan iritan, pemfigus vulgaris, dan arthritis reumatoid.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus berikut:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel

Zα = Tingkat kepercayaan = CI 95%, maka Zα = 1,96.

P = Proporsi DA di RS. Dr. M. Djamil : 0,01

$$Q = 1 - P = 1 - 0,01 = 0,99$$

d = Tingkat kepercayaan yang dikehendaki 5%

$$n = \frac{1,962 \times 0,01 \times 0,99}{0,052} = 15$$

Jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah $15 \pm 10\% = 17$ orang.

Penetapan derajat keparahan DA berdasarkan SCORAD adalah: ringan: < 25, sedang: 25-50, dan berat: >50.4 Kadar NO dalam serum ditentukan sebagai berikut: ringan (29,6 – 55,6 µMol/L), sedang (55,7 – 115,5 µMol/L) dan berat (>115,5 µMol/L).¹³

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS dr M Djamil Padang untuk pemeriksaan klinis DA dewasa dan pengambilan sampel darah. Diambil darah vena sebesar 3 ml untuk pemeriksaan kadar NO dengan metode ELISA di lakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang. Pengumpulan data subjek penelitian dilakukan dari bulan Desember 2011 – Februari 2012.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini menyertakan 17 pasien DA, perempuan 10 (58,8%) dan lelaki 7 pasien (41,2%), meliputi derajat keparahan DA, kadar NO dan hubungan antara keduanya.

Tabel 1. Karakteristik penderita DA dewasa berdasarkan derajat keparahan DA (SCORAD).

Derajat keparahan DA (indeks SCORAD)	Frekuensi	Persentase (%)	Nilai rerata SCORAD
Ringan (< 25)	6	35,3 %	20.4666±2.8334
Sedang (25-50)	7	41,2 %	31.4765±13.69720
Berat (>50)	4	23,5 %	54.3241±3.6531
Total	17	100%	

Tabel 1. memperlihatkan sebanyak 17 pasien DA dewasa dengan derajat keparahan ringan, sedang, dan berat, yang terbanyak adalah DA derajat sedang.

Tabel 2. Hubungan kadar nitrit oksida dengan keparahan DA dewasa.

Derajat keparahan DA (indeks SCORAD)	Frekuensi	Persentase (%)	Nilai rerata SCORAD
Ringan (< 25)	6	35,3 %	20.4666±2.8334
Sedang (25-50)	7	41,2 %	31.4765±13.69720
Berat (>50)	4	23,5 %	54.3241±3.6531

Berdasarkan tabel 2. perbedaan bermakna pada $p < 0,05$ dengan standar nilai kadar NO meningkat (lebih tinggi) daripada keadaan normal pada pasien DA dewasa.

Tabel 3. Hubungan antara kadar NO dengan derajat keparahan DA.

Derajat keparahan DA	Perbedaan rerata nilai NO µMol/L	Kadar NO (95% Confidence interval)		p* (Uji Benferroni)
		Minimum	Maksimal	
Berat vs sedang	30.28825	7.5451	53.0341	0,008
Berat vs ringan	90.44992	67.0278	113.8721	0,000
Sedang vs ringan	60.16167	39.9743	80.3490	0,000

* Perbedaan bermakna pada $p < 0,05$

Analisis post hoc pada tabel 3. menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai kadar NO secara bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok DA derajat ringan, sedang, dan berat.

DISKUSI

Berdasarkan derajat keparahan DA terbanyak adalah derajat sedang 7 dari 17 pasien. Pada penelitian Nurdin AR pada tahun 2011 di Makasar, dilaporkan peningkatan jumlah kasus DA dewasa dari 2004 sampai 2006, yaitu 47 pasien, 106 pasien, dan 108 pasien dengan derajat keparahan DA terbanyak adalah derajat sedang 56,7% dan derajat ringan 43,3%.¹⁵ Katoh N, dkk. pada tahun 2008 di Jepang melaporkan 65 pasien DA dewasa dengan derajat keparahan DA terbanyak adalah derajat sedang (30 pasien), derajat ringan (20 pasien), dan derajat berat (15 pasien).¹⁶

Hasil penelitian ini berbeda dengan Zeppa L, dkk. pada tahun 2011 di Italia, melaporkan 332 pasien DA dewasa dengan derajat keparahan DA terbanyak adalah derajat berat (182 pasien, 54,8%), derajat ringan (88 pasien, 26,5%), dan derajat sedang (62 pasien, 18,7%).¹⁴ Perbedaan derajat keparahan DA terjadi karena pengaruh banyak faktor baik faktor eksogen atau endogen, maupun keduanya, misalnya faktor genetik, disfungsi sawar kulit, imunologis, lingkungan, dan psikologis. Interaksi antara faktor tersebut sangat menentukan kemungkinan seseorang mendapat atopi atau tidak. Faktor lingkungan, misalnya bahan alergen, iritan, mikroba, iklim, dan stres

emosional diketahui berperan besar sebagai pemicu sensitisasi pada seseorang dengan atopi dan akan menentukan perkembangan gejala klinis serta derajat keparahan.^{1,16} Kadar NO pada derajat keparahan (ringan, sedang, dan berat) DA dewasa dibandingkan dengan standar nilai kadar NO sedikit meningkat. Hasil analisis ANOVA didapatkan $p < 0,05$, artinya terdapat hubungan antara derajat keparahan DA dengan peningkatan kadar NO. Kemudian dilanjutkan dengan uji Bonferroni yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar NO secara bermakna pada semua kelompok DA berdasarkan derajat keparahan DA.

Mohsen AHA, dkk. pada tahun 2011 di Jepang melaporkan hasil penelitian pada 40 kasus DA anak ditemukan hubungan bermakna antara peningkatan kadar NO dengan derajat keparahan DA anak. Kadar NO pasien DA derajat ringan ($46,62 \pm 9,16$), derajat sedang ($85,62 \pm 6,41$), dan derajat berat ($130,3 \pm 60,7$).¹⁷ Asch CJ, dkk. pada tahun 2008 di Belanda melaporkan 361 pasien DA, terdapat peningkatan bermakna antara kadar NO pada pasien dengan eksema dibandingkan dengan tanpa eksema, yaitu 23,6%: 18%, dengan $p < 0,05$.¹⁸

Taniuchi S, dkk. pada tahun 2001 di Jepang melaporkan 88 pasien DA anak dan 12 pasien anak tanpa DA, bahwa kadar serum NO meningkat secara bermakna pada pasien DA dan berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.¹³ Nakai, dkk. pada tahun 2009 di Jepang melaporkan 21 pasien DA dan 20 pasien tanpa DA, terdapat peningkatan kadar NO pasien DA dan secara bermakna, berhubungan dengan derajat keparahan penyakit.¹⁰ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Dash dan Taniuchi, yaitu terjadi peningkatan kadar NO pada pasien DA sesuai dengan derajat keparahan penyakit.^{9,13}

Antioksidan merupakan senyawa yang berfungsi melindungi tubuh dari bahaya radikal bebas.¹⁵ Nikita ET, dkk. pada tahun 2002 di Italia melaporkan penggunaan vitamin E 400 IU sehari sekali selama 8 bulan pada 50 pasien DA, terjadi perbaikan klinis dan penurunan kadar serum IgE 62%.¹⁹

Analisis post hoc pada tabel 3, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara nilai kadar NO antar kelompok DA derajat ringan, sedang, dan berat. Peningkatan kadar NO diduga disebabkan oleh karena proses enzimatik iNOS yang diinduksi oleh berbagai faktor termasuk berbagai sitokin pro inflamasi yang menyebabkan peningkatan vasodilatasi pembuluh darah kapiler sehingga terjadi eritema dan edema pada kulit serta akan mempengaruhi keparahan DA.^{9,13}

SIMPULAN

Pada penelitian ini terdapat adanya hubungan bermakna antara derajat keparahan DA dewasa dengan peningkatan kadar NO. Semakin parah DA semakin tinggi

kadar NO. Dianjurkan penelitian lanjut derajat keparahan DA dengan obat antioksidan, misalnya pemberian vitamin E 400 IU/hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. Dalam: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Pengarang. *Dermatology in general medicine*. Edisi ke-7. New York: The McGraw Hill Companies; 2008.h.147-57.
2. Sawitri. Atopic dermatitis: new therapeutic consideration. Makalah lengkap temu ilmiah: Dermatitis atopik. Surabaya, 2008:98-122.
3. Djuanda A. Dermatitis atopik. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, penyunting. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2015.h.200-3.
4. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-2. London: Mosby; 2004.h.199-211.
5. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Human Reproduction Update*. 1998;4:3-24.
6. Pacher P, S Joseph, Beckman, Liaudet. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87:315-424.
7. Maccada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-42.
8. Cicinelli E, J Louis, M luca, Schonauer, Maria I. Different plasma levels of nitric oxide in arterial and venous blood. *Clin Physiol J*. 1999;19:440-2.
9. Dash P, George's. Nitric oxide. Basic medical sciences. University of London. 2009. Tersedia di www.sgul.ac.uk/dept/immunology/~dash.
10. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, Moriue J, Moriue T, Kosaka H, Kubota Y. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2009;23:1405-8.
11. Zeppa L, Bellini V, Lisi P. Atopic Dermatitis in Adults. *J Dermatol*. 2011;22:40-6.
12. Rowe A, Farrel AM, Bunker CB. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol*. 1997;136:18-21.
13. Taniuchi S, Kojima T, Hara K, Yamamoto A, Sasai M. Increased serum nitrate level in infants with atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol*. 2001;56:693-5.
14. Guzik TJ, Korb R, Adamek GT. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54:469-87.
15. Nurdin AR. Kolonisasi mikroorganisme pada lesi kulit penyakit dermatitis atopik anak di Makasar. Tesis. Makasar. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Universitas Hasanuddin. 2011.
16. Katoh N, Hirano S, Kishimoto. Prognostic factor of adult patients with atopic dermatitis. *JJAD*. 2008;35:477-83.
17. Mohsen AHA, Wahab HA, Allam E. New markers of disease activity in children with atopic dermatitis. *J American Science*. 2011;7:404-8.
18. Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allerg, Asth & Immunol J*. 2008; 100:59-66.
19. Nikita ET, Hercogova J, Lotti T. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum level. *Int J Dermatol*. 2002;41:146-50.

