

PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT  
MORFEA DITINJAU DARI SEGI  
KEDOKTERAN DAN ISLAM



3300

Oleh :

**IIS DWIYATININGSIH**

**NIM : 1102004109**

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI**

**JAKARTA**

**FEBRUARI 2011**

**ABSTRAK**  
**PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA DITINJAU DARI SEGI**  
**KEDOKTERAN DAN ISLAM**

Morfea merupakan kolagenase kronis yang mengakibatkan sklerosis lokalisata dengan gejala khas bercak-bercak putih kekuning-kuningan dan keras, yang seringkali mempunyai halo ungu disekitarnya. Pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea merupakan salah satu pengobatan pada penyakit morfea yang bentuk sediaannya adalah kapsul 125 mg dan 250 mg dengan dosis 2-5 mg/KgBB/hari selama 15-53 bulan. Pemberian dosis harus ditingkatkan perlahan-lahan selama berbulan-bulan dari 3 mg/kgBB/hari setiap bulan sampai 10-15 mg/kgBB/hari. Karena pemberian dosis rendah, efek samping yang terjadi jarang dilaporkan. Pernyataan tersebut diyakini mengurangi toksisitas dari penisilamin.

Tujuan umum dari skripsi ini adalah mengenal dan memahami tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea ditinjau dari segi kedokteran dan Islam. Secara khusus skripsi ini bertujuan mendapatkan informasi tentang efektifitas pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea dan mendapatkan informasi mengenai pandangan kedokteran dan Islam tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea.

Dari beberapa hasil penelitian yang ada, pemberian penisilamin pada penyakit morfea merupakan kontroversi karena efek samping dari penisilamin yaitu toksisitas ginjal. Pada hasil laporan penelitian, pemberian penisilamin pada penderita morfea dari sebagian besar tidak efektif karena dari penelitian tidakada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan pemberian penisilamin. Laporan kasus pada 11 pasien yang menderita penyakit morfea dengan pemberian penisilamin dinilai efektif dalam penyakit morfea pada 7 pasien (64%) yang ditandai dengan penghentian lesi aktif dalam 7 pasien tersebut, 5 pasien mengalami pelunakan kulit dan 2 dari 3 anak menunjukkan pertumbuhan lebih normal pada ekstremitas yang terkena. Namun kekakuan sendi dan kontraktur juga meningkat. Pemberian penisilamin menyebabkan syndrom nefrotik pada 1 pasien dan proteinuria ringan reversibel pada 3 pasien dan yang lainnya menyebabkan insufisiensi ginjal.

Pada dasarnya, kita dapat menyimpulkan pemberian penisilamin-D pada morfea telah terbukti berhasil, namun dari beberapa penelitian lain pemberian penisilamin dilaporkan tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan. Karena toksisitas pada ginjal, penisilamin digantikan oleh metotreksat (MTX) karena pemberian metotreksat pada penyakit morfea dalam jangka waktu >1 tahun dengan dosis rendah tidak menimbulkan toksisitas yang berat seperti penisilamin. Kedokteran dan Islam sependapat bahwa pemberian penisilamin pada penyakit morfea tidak dianjurkan karena lebih banyak mudharat daripada manfaat.

## PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setuju untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji  
Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Jakarta, Februari 2011

Komisi Penguji,

Ketua,



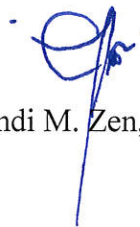
(Dr. Insan Sosiawan Tunru, PhD)

Pembimbing Medik



(DR. Dharma Permana, Apt)

Pembimbing Agama



(H. Irwandi M. Zen, Lc, MA)

## KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**.

Adapun skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Dan dalam penulisan skripsi ini banyak pihak yang telah membantu, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
2. **Dr. Wan Nendra Sp.A** selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
3. **Dr. Insan Sosiawan Tunru, PhD** selaku Ketua Komisi Penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam pembuatan skripsi ini.
4. **DR. Dharma Permana, Apt** selaku pembimbing medik yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan pengarahan serta masukan yang menambah pengetahuan penulis tentang subjek yang ditulis dalam penyelesaian skripsi ini.
5. **H. Irwandi M. Zen, Lc, MA** selaku pembimbing medik yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan pengarahan serta masukan yang menambah pengetahuan penulis tentang subjek yang ditulis dalam penyelesaian skripsi ini.

6. Staff Perpustakaan **Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia** yang telah banyak membantu menyediakan bahan-bahan yang dibutuhkan dalam penulisan skripsi ini.
7. Terutama sekali buat **ayahanda dan ibunda tercinta, kakak-kakak ku, adik-adik ku serta seluruh keluarga**, yang telah memberikan motivasi baik moril maupun material beserta doa sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. **Rekan-rekan di Universitas YARSI Jakarta** yang tidak dapat saya tuliskan satu persatu, terima kasih atas dorongan semangat yang telah diberikan hingga selesai skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan ini dapat lebih baik sesuai dengan hasil yang diharapkan.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah SWT selalu meridhai kita semua dan tulisan ini dapat bermanfaat.

Jakarta, Februari 2011

(Penulis)

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	HALAMAN
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Permasalahan .....	3
1.3. Tujuan .....	3
1.4. Manfaat .....	3
<b>BAB II       PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA               DITINJAU DARI KEDOKTERAN</b>	
2.1 Skleroderma .....	5
2.1.1 Skleroderma Sirkumskripta .....	5
2.1.1.1 Definisi .....	5
2.1.1.2 Sinonim .....	5
2.1.1.3 Epidemiologi .....	6
2.1.1.4 Etiologi .....	6
2.1.1.5 Patogenesis .....	8
2.1.1.6 Manifestasi Klinis .....	9
2.1.1.7 Pemeriksaan Penunjang .....	11
2.1.1.8 Penatalaksanaan .....	12
2.1.1.9 Prognosis .....	14
2.1.2 Skleroderma Difusa Progresiva .....	15
2.1.2.1 Definisi .....	15
2.1.2.2 Sinonim .....	15
2.1.2.3 Etiologi .....	15
2.1.2.4 Patogenesis .....	15
2.1.2.5 Gejala Klinis .....	15
2.2 Penisilamin-D .....	16

2.2.1 Definisi.....	16
2.2.2 Farmakokinetik .....	17
2.2.3 Indikasi.....	18
2.2.4 Kontraindikasi.....	19
2.2.5 Efek Samping.....	19
2.2.6 Dosis.....	19
2.3 Metotreksat.....	20
2.3.1 Definisi.....	20
2.3.2 Mekanisme Kerja .....	20
2.3.3 Indikasi.....	21
2.3.4 Farmakokinetik .....	22
2.3.5 Interaksi Obat.....	22
2.3.6 Dosis.....	23
2.3.7 Efek Samping.....	24
2.4 Pemberian Penisilamin-D Pada Penyakit Morfea.....	27
2.5 Mekanisme Penisilamin-D Pada Penyakit Morfea .....	30
<b>BAB III</b>	<b>PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA</b>
	<b>DITINJAU DARI SEGI AGAMA ISLAM</b>
3.1 Pandangan Islam Tentang Kebersihan.....	32
3.2 Ketentuan Berwudhu dan Shalat Pada Penyakit Morfea .....	33
3.3 Ketentuan Berobat Dalam Islam .....	37
3.4 Pandangan Islam Tentang Pemberian Penisilamin Pada Penyakit Morfea.....	40
<b>BAB IV</b>	<b>KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM</b>
	<b>TENTANG PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT</b>
	<b>MORFEA.....</b>
	<b>43</b>
<b>BAR V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>
5.1 Kesimpulan .....	45
5.2 Saran.....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1.1 Pasien Morfea Linear dengan terapi penisilamin-D.....	29
Tabel 1.2 Efek samping penisilamin-D.....	30



## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1 Morfea plak.....	9
Gambar 2 Morfea Linear.....	10
Gambar 3 Histopatologi morfea.....	12
Gambar 4 Penisilamin.....	17

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Morfea adalah penyakit yang mengakibatkan sklerosis lokalisata dan dikenal sebagai skleroderma lokalisata. Penderita morfea ditemukan sekitar 2,7% per 100.000 penduduk, dengan penderita wanita lebih banyak dari pria. Etiologi sampai saat ini belum diketahui, namun dibuktikan bahwa morfea adalah penyakit autoimun dan kemungkinan genetik. Morfea dapat dipicu oleh infeksi, obat-obatan tertentu, trauma, dan hormonal. Patogenesis morfea belum jelas namun dapat disebabkan oleh adanya peningkatan *transforming growth factor- $\beta$*  (TNF- $\beta$ ) dan IL4 yang dapat menstimulasi fibroblast menghasilkan kolagen, menurunkan penghancuran matriks ekstraseluler, dan disregulasi apoptosis fibroblas sehingga akhirnya menyebabkan fibrosis, pelepasan radikal bebas juga telah dibuktikan pada patogenesis morfea (Bergstrom, 2006).

Terdapat empat manifestasi klinis dari morfea, yaitu morfea plak, morfea gutata, morfea linear, dan morfea segmental. Morfea tidak digolongkan sebagai penyakit menular. Diagnosis morfea biasanya tidak sulit ditegakkan, namun klinis harus dapat membedakan morfea dengan sklerosis sistemik karena kedua penyakit ini memiliki gambaran klinis yang sama (Djuanda, 2007).

Pemeriksaan penunjang pada morfea antara lain pemeriksaan laboratorium dan histopatologik kulit. Pada kasus-kasus yang ada, diketahui bahwa morfea mengalami resolusi spontan walaupun membutuhkan waktu yang lama, namun

penatalaksanaan medikamentosa dan non-medikamentosa dapat dilakukan pada morfea (Mariani, 2009).

Penisilamin adalah D-dimetilsistein dan dibuat dari degradasi hidrolitik penisilin, dan tidak beraktivitas antibakteri. Penisilamin diabsorpsi secara baik dari saluran cerna (40-70%). Kadar puncak dalam darah diperoleh diantara 1-2 jam setelah obat diberikan. Biotransformasi penisilamin sebagian besar terjadi dalam hati, dan sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk asal dan diekskresi dengan cepat melalui urin. Bentuk metabolit dijumpai dalam urin dan tinja (Sulistia, 2005).

Penisilamin digunakan untuk penyakit Wilson, sistinuria, skleroderma, arthritis rheumatoid, keracunan tembaga, merkuri, timbal dan arsen. Penisilamin dikontraindikasikan pada kehamilan, penderita yang pernah mengalami agranulositosis atau anemia aplastik akibat penisilamin, dan insufisiensi ginjal (Sulistia, 2005).

Efek samping dari penisilamin adalah mual, muntah, diare, dyspepsia, anoreksia, hilangnya merasakan rasa manis dan asin untuk sementara, leukopenia, anemia aplastik, agranulositosis, proteinuria yang reversibel, dan glomerulopati membran (Bertram, 2001).

Dari beberapa hasil laporan penelitian, pemberian penisilamin pada penderita morfea dari sebagian besar tidak efektif karena dari penelitian tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan dosis 2-5 mg/KgBB/hari dalam pemberian 15-53 bulan. Karena pemakaian > 1 tahun akan menimbulkan efek samping dari penisilamin yaitu toksisitas pada ginjal, pengobatan penisilamin pada penyakit morfea merupakan kontroversi. Pada tahun 2001 pemberian penisilamin pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat (MTX) karena pemberian metotreksat pada penyakit morfea dalam jangka waktu >1 tahun dengan dosis rendah

tidak menimbulkan toksisitas yang berat seperti penisilamin. Dengan demikian, penulis tertarik untuk membahas pemberian penisilamin pada penyakit morfea ditinjau dari segi kedokteran dan Islam (Moynahan, 2000).

## **1.2 Permasalahan**

1. Bagaimanakah efektifitas pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea?
2. Bagaimanakah pandangan kedokteran dan Islam terhadap pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea?

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menjelaskan dan membantu masyarakat untuk mengenal dan memahami tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea ditinjau dari segi kedokteran dan Islam.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendapatkan informasi tentang efektifitas pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea.
2. Mendapatkan informasi mengenai pandangan kedokteran dan Islam tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea.

## **1.4 Manfaat**

### **1. Bagi Penulis**

Penulisan skripsi ini diharapkan penulis dapat lebih mengetahui cara penulisan skripsi dan tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea.

## **2. Bagi Universitas YARSI**

Diharapkan skripsi ini dapat menjadi bahan masukan dan menambah pengetahuan bagi segenap Civitas Akademika.

## **3. Bagi Masyarakat**

Diharapkan dari skripsi ini masyarakat mengetahui lebih luas lagi tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea yang ditinjau dari segi kedokteran dan Islam.

**BAB II**

**PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA**

**DITINJAU DARI KEDOKTERAN**

**2.1 Skleroderma**

Morfea dikenal sebagai skleroderma sirkumskripta atau skleroderma lokalisata. Skleroderma berasal dari kata Yunani *skleros* (keras atau indurated) dan *derma* (kulit). Skleroderma merupakan kolagenase kronis yang mengarah ke penebalan dermis, jaringan subkutan, atau keduanya yang menyerang pertahanan tubuh dan dibagi dalam dua bentuk yaitu skleroderma sirkumskripta dan skleroderma difusa progresiva (Djuanda, 2007).

**2.1.1 Skleroderma sirkumskripta**

**2.1.1.1 Definisi**

Skleroderma sirkumskripta adalah kolagenase kronis dengan gejala khas bercak-bercak putih kekuning-kuningan dan keras, yang seringkali mempunyai halo ungu disekitarnya. Penyakit mulai dengan stadium inisial yang inflamatorik, yang kemudian memasuki fase sklerodermatik (Djuanda, 2007). Tipe ini merupakan gambaran klinis yang paling sering terjadi (Graham dkk, 2005).

**2.1.1.2 Sinonim**

Skleroderma lokalisata atau morfea.

### **2.1.1.3 Epidemiologi**

Insidens morfea diperkirakan sebesar 2,7-12% per 100.000 penduduk, terdapat rasio pria:wanita sebesar 1:3 kecuali pada morfea linear, dan lebih banyak terjadi pada ras Kaukasia, Hispanik dan Asia, dibandingkan dengan Afrika-Amerika. Morfea dapat terjadi pada semua usia namun lebih banyak terjadi setelah dekade ketiga dibandingkan anak-anak dan remaja (kecuali morfea linear yang terjadi pada ana-anak). Diperkirakan terdapat 500 penderita morfea di usia 18 tahun dan 2200 pada usia 80 tahun (Mariani, 2009).

Frekuensi masing-masing variasi klinis morfea tidak terlalu jelas dan berbeda pada beberapa penelitian yang dilaporkan. Pada dewasa, 35-65% merupakan morfea tipe plak, 8-9% morfea generalisata, 6-46% morfea linear dan kurang dari 1% morfea gutata. Pada salah satu penelitian yang melibatkan 750 anak, morfea linear merupakan subtype yang paling banyak (65%), diikuti oleh morfea plak (26%), morfea generalisata (7%), dan 15% lainnya memiliki subtype campuran (Mariani, 2009).

Durasi klinis morfea aktif bervariasi antara 3-6 tahun. Pada kasus kronis, penyakit ini dapat berkembang secara *slow progressive* dan dapat berlangsung hingga beberapa dekade. Pasien dengan morfea tipe plak memiliki durasi penyakit yang paling singkat, sedangkan morfea generalisata dan morfea linear memiliki kemungkinan berkembang menjadi kronis (Mariani, 2009).

### **2.1.1.4 Etiologi**

Etiologi belum diketahui, sampai saat ini dari penelitian belum ada faktor-faktor penyebab yang pasti (Bergstrom, 2006).

- Terapi radiasi

Morfea dapat terjadi akibat radiasi kanker payudara dan keganasan lain, berkembang dari 1 bulan sampai dengan lebih dari 20 tahun setelah radiasi.

- Infeksi atau vaksinasi

Seperti infeksi virus Epstein-Barr, varicella, campak, dan *Borrelia burgdorferi* telah dilaporkan sebagai penyebab.

- Obat-obatan

Beberapa penelitian menunjukkan obat tertentu dapat memicu timbulnya morfea, seperti, bromokriptin, hidroksitriptofan, pentazosine, docetaxel dan bleomicin.

- Trauma

Riwayat trauma lokal langsung sebelum onset penyakit telah dilaporkan.

- Gangguan hormonal

Hormon dibuktikan mempengaruhi penyakit ini, morfea dapat dipicu oleh kehamilan.

- Radikal bebas

Penelitian oleh Shahin pada tahun 2001, menunjukkan adanya peningkatan kadar lipid peroksidase dan aktivitas superoksidase dismutase (SOD) pada sampel darah dan biopsi kulit penderita morfea.

- Genetika

Pengaruh genetik terhadap morfea belum jelas. Namun, sebuah kasus dari beberapa keluarga telah dilaporkan. Kehamilan dapat menyebabkan presipitasi atau agravasi pada morfea, namun mekanisme patogenik berikut telah hadir:



- Cedera sel endotel
- Fibroblast aktivasi
- Seluler dan kelainan imunologi humoral

#### **2.1.1.5 Patogenesis**

Patogenesis belum jelas (Bergstrom, 2006).

- a. Kemungkinan ada trofonerosis sebagai faktor yang mendasari, sebab penyakit dapat timbul sesudah terdapat kelainan kelenjar tiroid atau penyakit Raynaud.
- b. Penyakit dapat timbul sesudah terdapat faktor-faktor provokatif, yakni trauma di kepala, penyakit infeksi (virus atau yang lain), atau intoksikasi.
- c. Penyakit dapat sebagai manifestasi gangguan psikosomatik, yang menyebabkan spasme vaskuler.
- d. Faktor yang terlibat dalam patogenesis morfea termasuk cedera sel endotel, imunologi (misalnya Limfosit T), aktivasi inflamasi dan disregulasi produksi kolagen.
- e. Penelitian telah menunjukkan peningkatan tingkat sirkulasi molekul adhesi interselular-1 dan 2 fibrogenik T-helper sitokin seperti interleukin (IL)-4 dan mengubah pertumbuhan faktor beta (TGF-beta) pada pasien dengan morfea. Sitokin ini menangkap eosinofil dan sel inflamasi lainnya (pada lesi awal dan di fascitis eosinofilik) dan mendorong fibroblas untuk mensintesis kolagen yang berlebihan dan faktor pertumbuhan jaringan ikat.

### 2.1.1.6 Manifestasi Klinis

Gambaran klinis dapat merupakan sebuah bercak sklerotik atau plak soliter (tersering) atau bercak-bercak multiple, sebagai morfea gutata (terjarang) atau sebagai morfea linear, terutama di badan (Graham dkk, 2005).

#### 1. Morfea soliter (*morfea en plaque*)

Lesi terdiri atas sebuah bercak sklerotik yang numuler mulai dari diameter 1-20 cm atau sebesar telapak tangan. Bercak biasanya berebentuk bulat, berbatas jelas, dan berkilat seperti lilin. Warna bercak merah kebiru-biruan, kadang-kadang seperti daging dengan halo ungu (*violaceous lila ring*). Hal tersebut berarti lesi masih inflamatorik (aktif). Bagian tengah bercak berwarna putih kuning seperti daging (Djuanda, 2007).



Gambar 1. Morfea plak  
Sumber; Guris (2008)

Di dalam lesi rambut berkurang, begitu juga respons keringat menurun. Bercak atau plak tersebut keras dan berindurasi, tetapi tidak melekat erat pada jaringan dibawahnya (Djuanda, 2007).

Selama beberapa bulan sampai tahun, kulit akan menjadi halus dan dermis menjadi atrofi (Bergstrom, 2006).

## 2. Morfea gutata

Bentuk ini sangat jarang. Lesi terdiri atas bercak kecil dan bulat yang atrofik (diameter <10mm) dan superfisial. Disekitarnya terdapat halo ungu kebiru-biruan. Beberapa lesi berkelompok, lokalisasi biasanya di dada atau leher.

## 3. Skleroderma linear (*scleroderma en coup de sabre*)

Morfea linier biasanya hanya menyerang satu ekstremitas, dan sering meluas ke sepanjang bagian ekstremitas itu. Lesi soliter dan unilateral. Biasanya lesi di kepala, dahi atau ekstremitas. Pada lesi terdapat atrofi dan depresi. Berbeda dengan morfea biasa, yang terletak superfisial, maka morfea linear menyerang lapisan-lapisan kulit dalam (Djuanda, 2007).



Gambar 2. Morfea linear  
Sumber; Guris (2008)

Bila penyakit mulai pada usia dekade pertama atau kedua, maka seringkali disertai deformitas. Yang dapat dijumpai ialah hemi-atrofi dan sebuah ekstremitas atau muka, kontraktur di muka, atau anomaly kolumna vertebrae (misalnya spina bifida). Pada anak-anak, adanya kelainan ini dapat

merupakan gangguan yang signifikan bagi pertumbuhan ekstremitas, dan menyebabkan terjadinya deformitas yang hebat pada sendi-sendi besar dan jari-jari (Graham dkk, 2005).

#### 4. Morfea segmental

Bentuk ini dapat berlokalisasi di muka dan menyebabkan hemi-atrofi. Bila berada disebuah atau lebih dari sebuah ekstremitas, disamping ada indurasi ada pula atrofi pada lemak subkutis dan otot. Akibatnya ialah kontraktur otot dan tendon, serta ankilosis pada sendi tangan dan kaki (Djuanda, 2007).

### **2.1.1.7 Pemeriksaan Penunjang**

#### Pemeriksaan laboratorium

Hasil pemeriksaan laboratorium tidak terlalu penting pada morfea, kecuali untuk morfea tipe linear dan generalisata. Pemeriksaan laju endap darah dan protein serum biasanya normal namun pada masa aktif penyakit dapat terjadi eosinofilia. Anti SS-DNA sering terdapat pada morfea generalisata (75%) dan morfea linear (53%) dibandingkan dengan morfea tipe lainnya (27,3%). Antibodi antihiston dapat dideteksi pada 32% pasien dengan morfea linear dan 25% pada morfea lokalisata, namun hasil ini tidak berkorelasi dengan berat ringannya gejala klinis (Mariani, 2009).

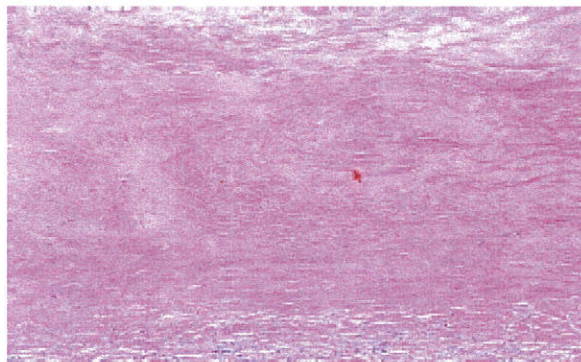
Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan, terdapat peningkatan faktor rheumatoid, peningkatan autoantibodi spesifik organ, juga defisiensi herediter faktor komplemen C2 dibandingkan control. Trombositopenia yang memiliki respon terhadap terapi kortikosteroid juga dilaporkan (Mariani, 2009).

Sekitar 40% pasien dengan morfea linear memiliki antibodi antinuklear yang positif, adanya eosinofilia dan antibodi ini dapat menunjukkan aktivitas penyakit dan

waktu timbulnya komplikasi. *Propeptide carboxy-terminal* dalam serum adalah prokolagen tipe I, meningkat pada pasien dengan morfea lokalisata dan jumlahnya berkaitan dengan banyak lesi. Pada morfea generalisata, zat ini lebih sedikit dan menjadi indikator aktivasi penyakit (Mariani, 2009).

#### Pemeriksaan histopatologi

Lesi awal menunjukkan perubahan histologik tidak spesifik dan membingungkan. Terdapat vakuolisasi dan destruksi sel endothelial dengan reduplikasi lamina basalis, khususnya pada lesi dengan indurasi yang terlihat sebagai tepi persegi pada spesimen biopsi. Sebulan sel radang kadang-kadang terlihat. Lesi paling awal menunjukkan sebulan sel radang pada lapisan dermis bagian dalam jaringan subkutan. Limfosit, makrofag, sel plasma, eosinofil dan sel mast juga dapat terlihat. Deposisi glikosaminoglikan dapat dideteksi pada stadium awal morfea, khususnya bila proses pembuatan preparat histologi dilakukan dengan hati-hati untuk menjaga komponen matriks ini (Mariani, 2009).



Gambar 3. Histopatologi morfea  
Sumber; Mariani (2009)

#### **2.1.1.8 Penatalaksanaan**

Tidak ada pengobatan yang efektif terhadap morfea. Meskipun beberapa obat menunjukkan manfaat dalam beberapa kasus. Secara umum terapi ditujukan untuk

mengurangi aktivitas inflamasi pada awal timbul penyakit lebih berhasil daripada upaya untuk mengurangi sklerosis pada lesi yang lanjut.

Penyakit ini dapat sembuh spontan pada banyak kasus, namun kasus yang berat dapat menyebabkan jaringan fibrotik yang irreversibel pada kulit dan jaringan subkutan. Pengobatan ditujukan untuk mengatasi inflamasi, pelepasan sitokin dan aktivasi-deposisi kolagen. Banyak terapi yang telah digunakan untuk mengobati morfea, dengan keberhasilan yang berbeda (Mariani, 2009).

Morfea soliter sering mengalami resolusi spontan selama 3-5 tahun. Pengobatan lesi aktif dengan kortikosteroid topikal atau intralesi superpoten dapat membantu mengurangi peradangan dan mencegah perluasan lesi. Terapi dengan calcipotriene topikal mungkin juga bermanfaat. Agen topikal lain terbukti menurunkan erytoma dan indurasi dalam lesi kecil pada pasien morfea termasuk ointment 0,1% tacrolimus dan imiquimod krem 5% (Bergstrom, 2006).

Kortikosteroid sistemik dapat membantu dalam fase inflamasi dan fasciitis eosinofilik dan dilaporkan cukup bermanfaat. Keberhasilan pengobatan pada morfea yang progresif dengan kortikosteroid sistemik (misalnya metilprednisolon dosis tinggi intravena selama 1 bulan atau prednison oral pada berbagai interval) di kombinasi dengan metotreksat dosis rendah mingguan (MTX) telah dilaporkan dalam beberapa kasus. Metotreksat (MTX) tunggal juga dapat efektif (Bergstrom, 2006).

Penggunaan hydroxychloroquin dan antibiotik seperti penisilin, azithromycin dan tetrasiklin untuk mengobati morfea telah dianjurkan oleh beberapa dokter, tetapi dalam literatur medis keberhasilannya hanya sedikit (Bergstrom, 2006).

Pemberian penisilamin-D (misalnya > 1 tahun), gangguan produk dari penisilin yang menghambat silang dari serat kolagen, telah dilaporkan sedikit

manfaatnya dengan dosis 2-5 mg/kg/hari dengan atau tanpa pyridoxine 20 mg/hari dengan resiko menimbulkan kerusakan ginjal. Maka, penggunaannya dibatasi oleh karena efek samping seperti toksisitas ginjal (Bergstrom, 2006).

Terapi fisik dapat membantu mencegah deformitas sendi dan kontraktur serta mempertahankan luas gerak sendi dan kekuatan otot juga mencegah sklerosis sekunder karena limfoedema anggota gerak pasien dengan morfea linear. Intervensi bedah dilakukan untuk menyembuhkan kontraktur dan mengoreksi deformitas.

Beberapa penelitian telah membuktikan perbaikan lesi pada sebagian besar pasien morfea dengan menggunakan fototerapi psoralen dan sinar ultraviolet-A, *broad band* ultraviolet-A atau IVAI (Mariani, 2009).

### **2.I.I.9 Prognosis**

Lesi plak menunjukkan perbaikan seiring waktu. Indurasi berkurang dan lesi bergabung dengan kulit didekatnya, meninggalkan warna kecoklatan, bertahan sampai beberapa lama, biasanya 3 sampai 5 tahun, namun bisa sampai 25 tahun (Mariani, 2009).

Lesi linear lebih sulit menghilang dibandingkan plak. Kalsinosis biasanya terjadi pada lesi linear dan beberapa kasus membutuhkan operasi untuk perbaikan. Kontraktur yang terjadi dapat membatasi gerakan sendi dan menyebabkan *clawhand*. Atrofi unilateral juga dapat terjadi. Dari 88 anak yang menderita morfea, 63 diantaranya mengalami kesembuhan dengan gangguan kosmetik minimal. Walaupun jarang, perubahan morfea terlokalisasi menjadi sklerosis sistemik dapat terjadi (Mariani, 2009).

## **2.1.2 Skleroderma difusa progresiva**

### **2.1.2.1 Definisi**

Menggambarkan suatu penyakit sistemik yang ditandai dengan indurasi penebalan kulit dan disertai dengan fibrosis jaringan dan infiltrasi inflamasi kronis pada organ visceral, vasculopathy fibroproliferatif, dan perubahan imun humoral dan seluler. Kelainan kulit terutama menyerang wajah dan tangan (Djuanda, 2007).

### **2.1.2.2 Sinonim**

Skleroderma sistemik.

### **2.1.2.3 Etiologi**

Etiologinya tidak diketahui.

### **2.1.2.4 Patogenesis**

Patogenesis seperti pada skleroderma sirkumskripta.

### **2.1.2.5 Gejala Klinis**

Penyakit ini melalui tiga stadium, yakni (1) menyerupai morbus Raynaud, (2) mukosa terserang, dan (3) alat-alat dalam terkena pula.

#### **- Stadium I**

Kelainan vasomotorik sebagai akrosianosis dan akroasfiksi, terutama pada jari tangan. Di muka terdapat telangiektasia. Tampak juga bercak-bercak edematosa yang berbatas tidak jelas. Kemudian terlihat bercak-bercak yang berindurasi, yang berwarna agak putih kekuning-kuningan. Pengerasan kulit dan keterbatasan pergerakan berakibat timbulnya muka



topeng, mikrostomia, sklerodaktili pada jari tangan dengan ulserasi pada ujung, akrosklerosis dengan hiperpigmentasi dan depigmentasi, serta atrofi.

- Stadium II

Mukosa oral terkena terdapat indurasi di lidah dan gingival, serta terdapat paroksisma vasomotorik dan kelainan sensibilitas.

- Stadium III

Alat-alat visera terserang. Disfungsi dan penurunan motilitas esophagus mengakibatkan disfagia dan malabsorpsi. Lambung dan usus kecil mengalami kelainan yang sama. Fibrosis di paru membuat penderita dispnea, bahkan kor pulmonal dengan akibat payah jantung. Perikarditis dan efusi perikardium dapat terjadi pula.

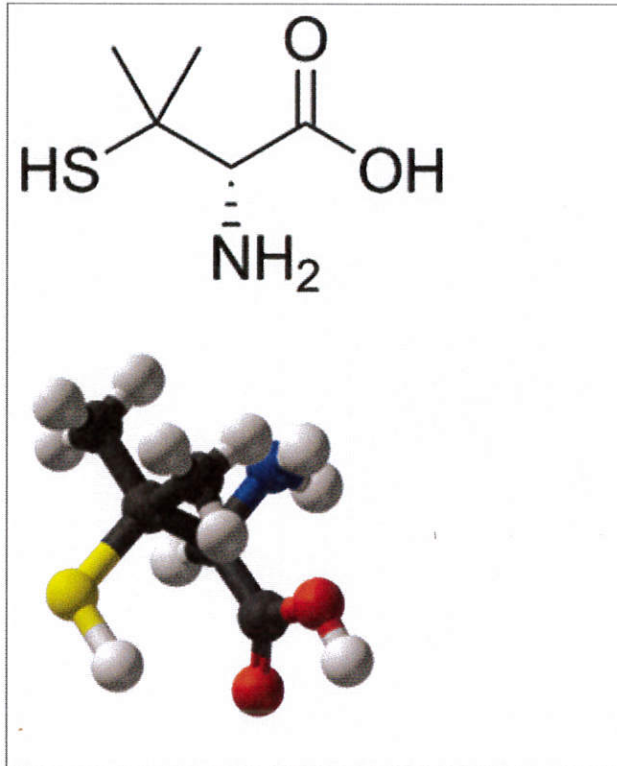
Secara perlahan-lahan ginjal mengalami kegagalan faal yang disertai uremia dan hipertensi. Hanya pada sebagian kecil kasus ternyata penyakit dapat berhenti secara spontan, *Survival rate* dalam 10 tahun ternyata 35-47% (Djuanda, 2007).

## 2.2 Penisilamin-D

### 2.2.1 Definisi

Tahun 1953 penisilamin diisolasi untuk pertama kali dari urin penderitanya penyakit hati yang menerima penisilin. Penemuan sifat kelatornya mengakibatkan obat ini digunakan untuk terapi penyakit Wilson dan intoksikasi logam berat (Sulistia, 2005)

Penisilamin adalah D-dimetilsistein dengan struktur sebagai berikut



Gambar 4. Penisilamin  
Sumber; Whalse JM (2003)

Penisilamin dibuat dari degradasi hidrolitik penisilin, tetapi tidak beraktivitas antibakteri dan merupakan analog asam amino. Yang digunakan di klinik adalah bentuk D-isomer. Penisilamin membentuk kelat dengan tembaga, merkuri, seng dan timbal serta meningkatkan ekskresi logam-logam ini dalam urin (Sulistia, 2005).

### 2.2.2 Farmakokinetik

Penisilamin diabsorpsi secara baik dari saluran cerna (40-70%), ini merupakan kelebihan penisilamin dari kelator lain. Kadar puncak dalam darah diperoleh diantara 1-2 jam setelah obat diberikan. Penisilamin diekskresi dengan cepat melalui urin. Berbeda dengan sistein desulfhidrase atau L-asam amino oksidase. Akibatnya penisilamin relative stabil in vivo. Hal ini menjelaskan

efektifitas penisilamin dan kurang efektifnya sistein dalam meningkatkan ekskresi logam, meskipun in vitro kedua senyawa ini membentuk kelat logam yang stabil. Penjelasan ini diperkuat oleh fakta bahwa N-asetilpenisilamin bahkan lebih efektif daripada penisilamin dalam memberikan perlindungan terhadap efek toksik merkuri, karena derivat asetil lebih resisten terhadap degradasi metabolik daripada senyawa induknya. Biotransformasi penisilamin sebagian besar terjadi dalam hati, dan sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk asal. Bentuk metabolit dijumpai dalam urin dan tinja (Sulistia, 2005).

### **2.2.3 Indikasi**

Penisilamin digunakan untuk mengobati untuk keracunan tembaga, merkuri, timbal, pengobatan lini 2 untuk keracunan arsenik, setelah dimercaprol (BAL) dan mengobati penyakit Wilson (degradasi hepatolikuler karena kelebihan tembaga), sistinuria dan arthritis rheumatoid. Penisilamin digunakan pada sistinuria karena penisilamin membentuk senyawa disulfid dengan sistein, zat ini relatif mudah larut, dengan demikian menurunkan pembentukan batu ginjal yang mengandung sistein. Penisilamin telah digunakan untuk mengobati skleroderma.

Mekanisme kerja penisilamin pada arthritis rheumatoid belum diketahui dengan pasti, meskipun supresi terhadap penyakit bisa diakibatkan oleh penurunan kadar faktor IgM rheumatoid secara berarti. Uniknya, penurunan ini tidak disertai oleh penurunan kadar immunoglobulin dalam plasma. Penggunaan eksperimental lainnya dari penisilamin meliputi pengobatan sirosis bilier primer dan skleroderma. Mekanisme kerja penisilamin pada penyakit ini bisa juga melibatkan efek terhadap immunoglobulin dan kompleks imun (Sulistia, 2005).

#### **2.2.4 Kontraindikasi**

Penisilamin dikontraindikasikan pada kehamilan, penderita yang pernah mengalami agranulositosis atau anemia aplastik akibat penisilamin, dan insufisiensi ginjal (Bertram, 2001).

#### **2.2.5 Efek samping**

Efek samping dapat berkurang dengan pemberian dosis yang lebih rendah dan dengan kemajuan yang lambat untuk dosis pemeliharaan.

Efek samping dari penisilamin adalah mual, muntah, diare, dyspepsia, anoreksia, alopesia, perubahan psikologis, hilangnya merasakan rasa manis dan asin untuk sementara, leukopenia, anemia aplastik dan agranulositosis, proteinuria yang reversibel, glomerulopati membran dan perforans elastosis serpigiosa (Goodman & Gilman's, 2001).

#### **2.2.6 Dosis**

Pengobatan dengan penisilamin harus dimulai dengan dosis 125 mg/hari selama 4-8 minggu, kemudian dosis dapat dinaikkan dengan dosis yang sama sampai ada perbaikan yang nyata atau dapat diberikan dosis harian 750 mg. Penisilamin diberikan secara oral dan bentuk sediaan dalam kapsul 125 mg dan 250 mg (Caravati, 2004).

Pengobatan dengan penisilamin dianjurkan melakukan pemeriksaan laboratorium sebagai evaluasi pengobatan, adapun pemeriksaan yang dianjurkan adalah jumlah sel darah lengkap, kreatinin, dan urin dipstick untuk protein. Sel darah lengkap dan protein urin harus diperiksa setiap 2 minggu sampai dosis yang stabil

tercapai. Setelah itu, evaluasi tersebut dapat dilakukan 1 sampai 3 bulan (Mariani, 2009).

## **2.3 Metotreksat**

### **2.3.1 Definisi**

Metotreksat disingkat MTX dan sebelumnya dikenal dengan amethopterin, adalah antimetabolit dan obat anti folat yang digunakan dalam pengobatan kanker, penyakit autoimun dan abortifacient dalam induksi medis aborsi. Ini bekerja dengan menghambat metabolisme asam folat (Bertino JR, 2000).

### **2.3.2 Mekanisme kerja**

Metotreksat kompetitif menghambat reduktase dihydrofolat (DHFR), sebuah enzim yang berpartisipasi dalam tetrahydrofolate sintesis. Afinitas metotreksat untuk DHFR sekitar seribu kali lipat dari folat untuk DHFR. Reduktase mengkatalisis dihydrofolate konversi dihydrofolat ke saluran aktif tetrahydrofolate. Asam folat diperlukan untuk sintesis *de novo* dari nukleosida timidin, diperlukan untuk sintesis DNA. Juga folat diperlukan untuk sintesis basa purin, sehingga semua sintesis purin akan terhambat. Metotreksat oleh karena itu, menghambat sintesis DNA, RNA, thymidylates dan protein.

Struktur mirip asam folat dan metotreksat menunjukkan methotrexate sebagai inhibitor kompetitif. Methotrexate tindakan khusus selama sintesis DNA dan RNA, dan dengan demikian itu adalah sitotoksik selama fase-S dari siklus sel. Logikanya, karena itu memiliki efek toksik lebih besar pada cepat membagi sel-sel (seperti ganas dan myeloid sel, dan GI & mukosa oral), yang meniru DNA lebih

sering, sehingga menghambat pertumbuhan dan proliferasi dari sel-sel non kanker serta menyebabkan efek samping (Gordon G, 2002).

### **2.3.3 Indikasi**

#### **1. Pada kemoterapi kanker**

Methotrexate awalnya digunakan sebagai bagian dari kombinasi kemoterapi regimen untuk mengobati berbagai jenis kanker. Hal ini masih menjadi andalan untuk pengobatan banyak neoplastik gangguan termasuk leukemia akut lymphoblastic (Karel dkk, 2006).

#### **2. Kedokteran terminasi kehamilan**

Metotreksat umumnya digunakan (biasanya dalam kombinasi dengan misoprostol) untuk mengakhiri kehamilan pada tahap awal (yaitu, sebagai abortifacient). Hal ini juga digunakan dalam kasus awal tidak terjawab keguguran (khususnya blighted ovum), dimana kematian janin telah terjadi tapi tubuh janin belum keluar, metotreksat dapat digunakan untuk membantu tubuh mulai proses keguguran (Karel dkk, 2006).

#### **3. Kegunaan lain**

Digunakan sebagai pengobatan untuk beberapa penyakit autoimun, termasuk myasthenia gravis, polymyositis, dermatomyositis, tubuh myositis inklusi, ankylosis, spondylitis, Crohn's disease, psoriasis, lupus eritematosus sistemik, arthritis psoriasis, rheumatoid arthritis, granulomatosis, Syndrom Wegener, dan scleroderma (karel dkk, 2006).

#### **2.3.4 Farmakokinetik**

Methotrexate adalah asam dikarboksilat lemah dengan pKa 4,8 dan 5,5, dan dengan demikian maka sebagian besar terionisasi pada pH fisiologis. penyerapan oral saturatable dan dengan demikian dosis-tergantung, dengan dosis kurang dari 40 mg / m<sup>2</sup> yang memiliki bioavailabilitas 42% dan dosis yang lebih besar dari 40 mg / m<sup>2</sup> hanya 18%. Mean bioavailabilitas oral adalah 33% (kisaran 13-76%), dan tidak ada manfaat yang jelas untuk pengelompokan dosis oral. Mean bioavailabilitas intramuskular adalah 76%. Methotrexate dimetabolisme oleh bakteri usus untuk asam 4-amino-4-deoksi-N-methylpteroic tidak aktif metabolit (DAMPA) dan menyumbang kurang dari 5% dari dosis oral (Gordon G,2002).

Faktor-faktor yang menurunkan penyerapan termasuk makanan, antibiotik menyerap non-oral (misalnya vankomisin , neomisin , dan bacitracin ), dan transit cepat lebih melalui saluran gastrointestinal(GI) saluran seperti diare , sedangkan lambat waktu transit dalam saluran GI dari sembelit akan meningkat penyerapan. Methotrexate juga diberikan dalam akreta plasenta , menghambat sirkulasi darah ke situs target (Bertino JR, 2000).

#### **2.3.5 Interaksi obat**

Ada risiko reaksi merugikan parah jika penisilin atau antibiotik istimewa digunakan bersama metotreksat. Ada berbagai laporan kasus kencing ekskresi methotrexate menurun kemungkinan karena persaingan dengan beberapa obat asam seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, carbapenems, dan monobactams) untuk sekresi di tubulus ginjal, dengan toksisitas yang dihasilkan karena metotreksat peningkatan konsentrasi darah (PJ, 2008).

Obat-obat yang mempengaruhi metotreksat yaitu:

- azathioprine (Imuran);
- kloramfenikol (Chloromycetin);
- hydroxychloroquine (Plaquenil, Quineprox);
- retinol, tretinoin (Retin-A), isotretinoin (Accutane);
- steroid (prednison dan lainnya);
- obat-obatan seperti sulfa Azulfidine, Bactrim, atau Septra;
- phenytoin (Dilantin);
- probenesid (Benemid);
- tetrasiklin (Brodspec, Panmycin, Sumycin, Tetracap);
- teofilin (Elixophyllin, Slo-Bid, Theobid, Theo-Dur);
- emas terapi seperti auranofin (Ridura);
- oral diabetes obat-obatan seperti acetohexamide (Dymelor), klorpropamid (Diabinese), Glipizide (Glucotrol), glimepiride (Amaryl), atau tolbutamid (Orinase);
- penisilin antibiotik seperti ampicilin (Principen), amoxicillin (Amoxil, Trimox), dicloxacillin (Dynapen), nafcillin (Unipen), oksasilin (Bactocill), penicillamine (Cuprimine, Depen), atau Bee-Pen, Pen-Vee K, Veetids ;
- salisilat seperti aspirin, Disalcid, Pills, Dolobid, Salflex, Tricosal, dan Doank lain; atau
- NSAID (obat anti-inflamasi non-steroid) seperti ibuprofen (Motrin, Advil), diklofenak (Cataflam, Voltaren), etodolac (Lodine), indometasin (Indocin), naproxen (Aleve, Naprosyn), meloxicam (Mobic), piroksikam (Feldene), dan lain-lain.



### 2.3.6 Dosis

Metotreksat dapat diberikan secara oral maupun melalui suntikan (subkutan, intramuscular, intravena atau intratekal). Koriokarsinoma 15 mg/m<sup>2</sup> oral/im untuk 5 hari, leukimia : anak 2,5-5 mg, dewasa 2,5-10 mg ; mempertahankan remisi: 30 mg/m<sup>2</sup> im, 2 x seminggu; metastase: 0,2-0,5 mg/kg Bbit dosis tunggal atau tiap 2-5 hari, psoriasis & arthritis rheumatoid: 1 x 7,5 mg /minggu dosis terbagi tiga maksimal 20 mg/minggu. Sediaan tablet 2,5 mg (sebagai garam Na), 5 mg vial, 25 mg/vial (Antoine dkk, 2000) .

Walaupun persiapan sehari-hari itu sering digunakan, kebanyakan pasien mengambil dosis mingguan yang mengurangi resiko efek samping tertentu. Orang yang memakai obat ini harus mendapatkan tes yang sesuai dilakukan secara teratur, khususnya orangtua untuk memastikan tidak ada kerusakan fatal berpotensi sedang dilakukan untuk sel darah dan system kekebalan tubuh (Gordon r (1995).

### 2.3.7 Efek samping

Berikut adalah daftar menyeluruh tentang potensi efek samping untuk metotreksat (Scheinfeld N, 2006). :

- Paling sering

Ulcerative stomatitis , leukopenia , mual, perut marabahaya.

- Lain-lain sering

Rambut rontok, malaise, kelelahan berlebihan, menggigil dan demam, sariawan, pusing dan menurunkan resistensi terhadap infeksi.

- Reaksi jarang Lain

(Berkaitan dengan atau disebabkan oleh metotreksat) nodulosis, vaskulitis, arthralgia/mialgia, kehilangan libido/impotensi, diabetes, osteoporosis, osteonekrosis, kematian mendadak, limfoma reversibel, sindrom lisis tumor, nekrosis jaringan lunak, reaksi anaphylactoid.

Dengan sistem organ:

#### 1. Sistem pencernaan

Anoreksia, mual, muntah, diare, faringitis, stomatitis, hematemesis, melena, gastrointestinal/ ulserasi perdarahan, enteritis, pancreatitis dan gingivitis.

#### 2. Darah / sistem limfatik

Anemia, anemia aplastik, pansitopenia, leukopenia, neutropenia, trombositopenia, limfadenopati dan gangguan lymphoproliferative serta hypogammaglobulinemia.

#### 3. Sistem Kardiovaskular

Perikarditis, efusi perikardial, hipotensi, kejadian tromboemboli (trombosis cerebral, deep vein thrombosis, trombosis vena retina, tromboflebitis, dan embolus pulmonary).

#### 4. Sistem saraf Tengah

Sakit kepala, mengantuk, penglihatan kabur, kebutaan sementara, gangguan berbicara termasuk dysarthria dan afasia, hemiparesis, paresis dan kejang-kejang. Seseekali laporan disfungsi kognitif sementara, perubahan mood (depresi), leukoencephalopathy, ensefalopati.

#### 5. Sistem Hepatobiliary

Hepatotoksisitas, hepatitis akut, fibrosis kronik / sirosis, penurunan albumin serum, peningkatan enzim hati.

#### 6. Sistem kekebalan tubuh (infeksi)

Infeksi oportunistik (pneumocystis carinii pneumonia, pneumonia, sepsis, nacordiosis, histoplasmosis, kriptokokosis, herpes zoster, hepatitis, herpes simpleks)

#### 7. Sistem otot

Stres fraktur.

#### 8. Mata

Konjungtivitis, perubahan visual yang serius (tanpa diketahui penyebabnya).

#### 9. Sistem Pernafasan

Pernapasan fibrosis, gagal pernafasan, pneumonitis interstisial, dan penyakit paru interstisial kronis obstruktif. batuk kering mungkin menjadi gejala dari kondisi tersebut.

#### 10. Kulit

Acne, ruam (erythematous ruam), pruritus, urtikaria, fotosensitivitas, perubahan pigmen, alopecia, ecchymosis, telangiectasia, furunculosis, eritema multiforme, nekrolisis epidermal toksik, letusan papular, Stevens-Johnson Syndrome, kulit nekrosis, ulserasi kulit dan dermatitis exfoliative.

#### 11. Sistem urogenital

Nefropati atau gagal ginjal, azotemia, cystitis, hematuria, kecacatan oogenesis atau spermatogenesis, dan oligospermia sementara, disfungsi menstruasi, keputihan, ginekomastia, infertilitas, aborsi, kristaluria, cacat janin.

#### 2.4 Pemberian Penisilamin-D pada Penyakit Morfea

Telah dilaporkan kasus seorang wanita dengan usia 48 tahun menderita morfea plak. Setelah 1 tahun pengobatan dengan penisilamin 250 mg setiap hari untuk arthritis erosif seronegatif tipe rheumatoid, timbul beberapa bercak berwarna merah dan gatal, kemudian menjadi menebal dan mengkilap selama  $\pm$  3 bulan.

Pada pemeriksaan histologi tampak fibrosis dermal meningkat dengan dikelilingi inflamasi infiltrasi kapiler. Namun, perubahan epidermis pada morfea tidak khas. Lesi tersebut menghilang setelah penisilamin dihentikan, dan setelah 1 tahun semua lesi menjadi berkurang gejalanya dan menjadi pucat (Bernstein dkk, 1981).

Morfea tidak melibatkan organ dalam tetapi pada anak-anak mungkin setelah lesi meluas dapat mengenai organ dalam dan dapat menimbulkan kecacatan. Tidak ada pengobatan untuk morfea yang diterima atau terbukti (Bernstein dkk, 1981).

Laporan kasus pada 11 pasien yang menderita penyakit morfea yang luas dan berat yang diberikan pengobatan dengan penisilamin. Obat ini dinilai efektif dalam penyakit morfea pada 7 pasien (64%) dari 11 pasien tersebut. Penyembuhan lesi dalam jangka waktu 3 sampai 6 bulan yang ditandai dengan penghentian lesi aktif dalam 7 pasien tersebut, 5 pasien mengalami pelunakan kulit dan 2 dari 3 anak menunjukkan pertumbuhan lebih normal pada ekstremitas yang terkena. Kekakuan sendi dan kontraktur juga meningkat. Dosis penisilamin yang memberikan efek yang baik yaitu dengan dosis rendah 2-5 mg/kgBB/hari diberikan selama 15-53 bulan. Pemberian penisilamin menyebabkan sindrom nefrotik pada 1 pasien dan proteinuria ringan reversibel pada 3 pasien dan yang lainnya menyebabkan insufisiensi ginjal. Data ini menunjukkan bahwa penisilamin mungkin efektif dalam kasus-kasus morfea yang berat (Falanga dkk, 1990).

Pemberian penisilamin pada penyakit morfea (>1 tahun), telah dilaporkan sedikit manfaatnya dengan dosis 2-5 mg/kgBB/hari dengan atau tanpa pyridoxine 20 mg/hari dengan resiko menimbulkan kerusakan ginjal. Maka, penggunaannya dibatasi oleh karena efek samping seperti toksisitas ginjal (Bergstrom, 2006).

Pengobatan penisilamin pada penyakit morfea adalah kontroversi. Dari laporan hasil penelitian pemberian penisilamin pada penderita morfea dari sebagian besar tidak efektif karena dari penelitian tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan pemberian penisilamin. Efek samping yang terjadi dari penisilamin dalam jangka waktu yang lama (> 1 tahun) yaitu toksisitas ginjal seperti proteinuria yang reversibel, glomerulopati membran, dan trombositopenia (Moynahan, 2000).

Pada beberapa kasus kematian terjadi akibat toksisitas ginjal. Toksisitas umum adalah dengan dosis sedang sampai tinggi (500-1000 mg/hari). Dalam 47% pasien dengan pengobatan penisilamin, 29% memerlukan penghentian pengobatan tersebut. Dengan pemberian dosis rendah, efek samping yang terjadi jarang dilaporkan. Dengan demikian, dosis harus ditingkatkan perlahan-lahan selama berbulan-bulan dari 3mg/kgBB/hari setiap bulan sampai 10-15 mg/kgBB/hari. Pernyataan tersebut diyakini mengurangi toksisitas dari penisilamin (Moynahan, 2000)

**Tabel 1.1** Pasien Morfea Linear dengan terapi penisilamin-D

Umur dan jenis kelamin	Lokasi lesi dan ukuran lesi	Hasil pemeriksaan penunjang	Dosis dan lama pemberian	Efek samping
9 tahun, Perempuan	kaki kanan, meluas hingga ke pertengahan paha, tidak mampu memfleksikan sendi lutut, ukuran 5 cm.	ANF (-) Sel LE (-)	250 mg/hari dalam 6 bulan	Tidak ada
6 tahun, perempuan	pergelangan kaki kanan, memanjang sampai paha dan dinding perut. Ketidakmampuan untuk menekuk lutut. lingkaran paha 2,5 cm dan kanan 2,5 cm tungkai bawah	ANF (+) Sel LE (+)	250 mg/hari dalam 5 bulan	Toksisitas ginjal: oliguria, proteinuria, hematuria, urea dalam darah 80%, kreatinin 2,2 mg%
8 tahun, perempuan	Kaki kanan sampai paha, pemendekan ekstremitas kanan bawah. Lingkaran paha 5,5 cm dan kaki bagian bawah 4,5 cm. Pansclerotic morphea.	ANF (+) Sel LE (+)	250 mg/hari dalam 4 bulan, dihentikan selama 1 bulan, ulangi dan dilanjutkan selama 5 bulan lebih	Ulserasi dan perdarahan pada lesi. Platelets $40.000/mm^3$ . Setelah normal, diberikan lagi pada dosis yang sama

Sumber; (Serrano dkk, 2002).

Pada tahun 2001 pemberian penisilamin pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat (MTX) karena tidak efektif dan dari beberapa penelitian tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan efek sampingnya yaitu toksisitas ginjal. Beberapa kasus terjadi kematian akibat efek samping dari penisilamin tersebut (Serrano dkk, 2002).

**Tabel 1.2** Efek samping penisilamin-D

<b>Sistem yang terlibat</b>	<b>Efek samping</b>
Kulit dan membrane mukosa	Urtikaria, gatal; oral ulcer dan stomatitis; pemfigus
Darah	Trombositopenia (dapat terjadi secara cepat); neutropenia; anemia aplastik
Ginjal	Proteinuria; glomerulonefritis membranosa atau proliferative; nefrotik (jarang); glomerulonefritis progressif, Goodpasture syndrome atau SLE drug induced
Gasrointestinal	Nausea; rasa metalik
Paru-paru	Bronkiolitis obliterans
Autoimun	Drug-induced SLE; pemfigus; Goodpastur syndrome; myasthenia gravis
Reproduksi	Teratogenik

Sumber; (Bernstein dkk, 1981)

## 2.5 Mekanisme Penisilamin-D pada Penyakit Morfea

Ada beberapa bukti yang meyakinkan dan mengatakan bahwa fibrosis kulit dalam sklerosis adalah karena kelebihan produksi kolagen dan aktivasi dari fibroblas kulit. Dengan demikian, salah satu terapi dengan menggunakan obat yang menghambat pembentukan kolagen (Medsger Jr dkk, 2001).

Penisilamin memiliki beberapa efek pada metabolisme kolagen. Cara kerjanya adalah dengan menghambat aldehyd yang terlibat dalam hubungan lintas antar dan intra molekular kolagen yang larut. Penisilamin juga dapat dapat mempercepat omset kolagen yang larut dengan membelah ikatan antar molekul yang menstabilkan struktur yang berserat. Selain itu penisilamin telah dilaporkan menghambat biosintesis kolagen dan memiliki aktivitas immunosupresif (Jimenez SA, 1991).

Sejumlah penelitian penggunaan penisilamin pada sklerosis telah diterbitkan sebelum tahun 1980 dan telah diringkas dalam sebuah laporan. Sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa penisilamin adalah obat yang bermanfaat yang mengakibatkan ketebalan kulit menurun, tetapi pengamatan tidak terkendali. Pada tahun 1982 telah diterbitkan sebuah penelitian retrospektif terhadap 73 pasien

sklerosis dengan keterlibatan difus kulit (dc) yang menerima pengobatan penisilamin dibandingkan dengan 45 pasien yang tidak diberikan pengobatan penisilamin, semua pasien memiliki durasi penyakit kurang dari 3 tahun. Dosis harian penisilamin rata-rata 750 mg diberikan selama rata-rata 24 bulan. Setelah perbaikan, tindak lanjut sampai 38 bulan. Ada skor rata-rata total ketebalan kulit pada pasien yang dirawat dengan penisilamin dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan penisilamin ( $p = 0,07$ , Anova) (Medsger Jr dkk, 2001).



### BAB III

#### PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA

#### DITINJAU DARI SEGI AGAMA ISLAM

##### 3.1 Pandangan Islam Tentang Kebersihan

Salah satu faktor penyebab penyakit morfea adalah infeksi dan autoimun, dengan demikian untuk mencegah terjadinya penyakit morfea kita harus menjaga kebersihan diri ataupun kebersihan lingkungan.

Islam adalah agama yang bersih, baik itu bersih secara lahiriah maupun batiniah, seperti tercantum dalam Al-Qur'an surat Az-Zumar ayat 3 yaitu

أَلَّا لِلَّهِ الرَّيِّبِ مِنَ الْخَالِصِ <sup>ند</sup> وَالَّذِينَ اتَّخَذُوا مِنْ دُونِهِ أَوْلِيَاءَ مَا  
نَعْبُدُهُمْ إِلَّا لِيُقَرِّبُواكَ إِلَى اللَّهِ زُلْفَى إِنَّ اللَّهَ يَحْكُمُ بَيْنَهُمْ  
فِي مَا هُمْ فِيهِ يَخْتَلِفُونَ <sup>ند</sup> إِنَّ اللَّهَ لَا يَهْدِي مَنْ هُوَ كَاذِبٌ كَفَّارٌ

Artinya: Ketahuilah hanya bagi Allah agama yang suci. Dan orang-orang yang mengadakan pelindung-pelindung selain-Nya (berkata) : "Kami tidak menyembah mereka melainkan supaya mereka lebih mendekatkan kami kepada Allah". Sesungguhnya Allah akan memutuskan diantara mereka tentang apa yang mereka mempersilakannya. Sesungguhnya Allah tidak memberikan petunjuk kepada orang yang dia dustai lagi sangat ingkar. (QS. Az-Zumar (39) : 3)

Juga dalam surat Al-Mudatsir ayat 4 yang memerintahkan kita untuk menjaga kebersihan fisik kita yaitu :

وَتَيِّبَاكَ فَطَهِّرْهُ

Artinya: "Dan pakaianmu maka bersihkanlah". (QS Al-Mudatsir (74) : 4)

Bahkan Rasulullah SAW pernah menyatakan dalam haditsnya bahwa menjaga kebersihan itu merupakan salah satu bentuk keimanan juga, yaitu:

الطُّهُورُ شَرْحُ الْإِيمَانِ (رواه مسلم)

Artinya: *Kebersihan/kesucian itu merupakan sebagian dari iman* (HR. Muslim).

Dalam Islam juga disyariatkan mandi untuk menjaga kebersihan seluruh badan kita. Dalam surat Al-Maidah ayat 6 Allah SWT berfirman:

وَإِنْ كُنْتُمْ جُنُبًا فَاطَّهَّرُوا

Artinya: "...dan jika kamu junub maka hendaklah bersuci (mandi junub)." (QS. Al-Maidah (5) : 6).

Adapun yang terpenting dari semua itu adalah dengan menjaga hati dan jiwa dari perbuatan-perbuatan syirik juga dari sifat-sifat yang buruk yang akan menjerumuskan kita. Dalam sebuah hadits Rasulullah SAW bersabda :

إِنَّ فِي الْجَسَدِ مُضْغَةً إِذَا صَلَمَتْ صَلَمَ الْجَسَدِ كُلِّهِ وَإِذَا فَسَدَتْ فَسَدَ الْجَسَدُ كُلُّهُ إِلَّا وَهْيَ الْقَلْبِ

Artinya: *Sesungguhnya dalam setiap jasad ada segumpal darah, jika ia baik maka baiklah seluruh tubuh. Dan apabila ia buruk maka buruklah seluruh tubuh. Ketahuilah bahwa ia adalah hati.* (HR. Bukhari).

### 3.2 Ketentuan Berwudhu Dan Shalat Pada Penyakit Morfea

Shalat merupakan ibadah yang terdiri dari perkataan dan perbuatan tertentu yang dimulai dengan takbir kepada Allah dan disudahi dengan salam. Shalat hukumnya wajib bagi umat Islam, meskipun dalam keadaan sakit (Sabiq,1996).

Morfea adalah penyakit yang mengakibatkan sklerosis lokalisata dan dikenal sebagai skleroderma lokalisata. Penyakit morfea dapat mengenai anak-anak, remaja maupun dewasa. Adapun syarat-syarat wajib shalat adalah pada orang yang sudah

mencapai akil baligh, oleh karena itu pada penderita morfea yang sudah akil baligh hukumnya wajib melaksanakan shalat (Mudjib, 2001).

Namun bila kondisi penyakit ini sangat parah sehingga menyebabkan tidak kuasa berdiri maka ia boleh duduk, kalau tidak kuasa duduk boleh berbaring atau terlentang, kalau juga tidak kuasa demikian, shalat sekuasanya/semampunya, yaitu dengan isyarat dan bila dengan isyarat tidak mampu juga dengan hati/niat saja. Yang penting shalat tidak boleh ditinggalkan selagi iman masih ada, begitu pentingnya shalat maka orang sakit dalam keadaan bagaimanapun tetap diwajibkan untuk shalat semampu mereka karena shalat apabila dikerjakan akan mendapat pahala dan apabila ditinggalkan akan mendapat dosa seperti firman Allah SWT dalam Al-Qur'an:

فَإِذَا قَضَيْتُمُ الصَّلَاةَ فَادْكُرُوا اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِكُمْ  
فَإِذَا أَطْمَأْنَنْتُمْ فَأَقِيمُوا الصَّلَاةَ إِنَّ الصَّلَاةَ كَانَتْ عَلَى الْمُؤْمِنِينَ  
كِتَابًا مَّوْقُوتًا

Artinya : "Maka apabila kamu telah menyelesaikan shalatmu, ingatlah Allah di waktu berdiri, waktu duduk, atau berbaring. Kemudian apabila kamu telah merasa aman maka dirikanlah shalat itu (sebagaimana biasa). Sesungguhnya shalat itu adalah kewajiban yang ditentukan waktunya atas orang-orang yang beriman." (Q.S. An-Nisa (4): 103.

Yang dimaksud tidak dapat atau tidak kuasa ialah bila ada kesukaran atau takut bertambah sakit atau lama sembuhnya, atau kuasa tapi atas anjuran dokter demi kesembuhan sakitnya. Cara duduk yang dipakai sebagai pengganti berdiri adalah dengan bersimpuh atau dengan duduk (Mudjib, 2001).

Bagi seorang muslim, dalam kondisi apapun, shalat tetaplah merupakan suatu kewajiban, sesuai dengan firman Allah SWT dalam Al-Quran :

اقِمِ الصَّلَاةَ إِنَّ الصَّلَاةَ تَنْهَى عَنِ الْفَحْشَاءِ وَالْمُنْكَرِ

Artinya : *"Kerjakanlah shalat, sesungguhnya shalat itu mencegah perbuatan keji dan munkar."* (Q,S. Al-Ankabut (29): 45).

Untuk mengerjakan shalat, seorang muslim harus terlebih dahulu mensucikan dirinya dari hadast dan najis. Cara seorang muslim mensucikan dirinya adalah dengan cara berwudhu. Dengan berwudhu berarti seorang muslim telah melaksanakan salah satu syarat sah shalat. Hal ini sesuai dengan Sabda Rasulullah S.A.W bersabda :

لَا يَقْبَلُ اللَّهُ صَلَاةَ أَحَدِكُمْ إِذَا أَحْدَثَ حَتَّى يَتَوَضَّأَ

Artinya: *"Allah tidak menerima shalat salah seorang diantara kamu, apabila ia berhadast, sehingga ia berwudhu."* (HR. Al-Bukhari-Muslim)

Bersuci (Thaharah) bisa menggunakan dua cara, yaitu:

- a. Dengan menggunakan air (berwudhu)
- b. Dengan menggunakan tanah atau debu (bertayammum)

Bagi orang yang sehat dan tidak mempunyai halangan apapun, berwudhu merupakan suatu kewajiban, yaitu berwudhu dengan menggunakan air. Sedangkan tayammum, merupakan suatu keringanan (rukshah) bagi orang yang tidak dapat menggunakan air saat bersuci (Mudjib, 2001). Rasulullah S.A.W bersabda:

وَجَعَلْتُ لِي الْأَرْضَ مَسْجِدًا وَطَهُورًا

Artinya: *"Dan telah dijadikan bumi tempat bersujud dan bersuci."* (HR. Al-Bukhari-Muslim).

Cara bertayammum menggunakan debu secukupnya, dan ditepukkan pada tangan dan wajah, adapun perintah tayammum dijelaskan seperti firman Allah SWT :

وَإِنْ كُنْتُمْ مَرَضَىٰ أَوْ عَلَىٰ سَفَرٍ أَوْ جَاءَ أَحَدٌ مِنْكُمْ مِنَ الْغَائِطِ أَوْ لَمَسْتُمُ  
النِّسَاءَ فَلَمْ تَجِدُوا مَاءً فَتَيَمَّمُوا صَعِيدًا طَيِّبًا فَامْسَحُوا بِوُجُوهِكُمْ  
وَأَيْدِيكُمْ مِنْهُ

Artinya: *"Dan apabila kamu dalam keadaan sakit atau dalam perjalanan atau kembali dari tempat buang air, atau bersentuh dengan perempuan, jika kamu tidak mendapat air, maka hendaklah kamu bertayammum dengan tanah yang suci. Sapulah muka dan kedua tanganmu dengan tanah tersebut."* (Q.S. Al-Ma'idah (5):6)

Sebelum mengerjakan shalat diwajibkan berwudhu terlebih dahulu sebagai salah satu syarat sahnya shalat, tidak terkecuali dengan penderita morfea. Terdapat empat manifestasi klinis dari morfea, yaitu morfea plak, morfea gutata, morfea linear, dan morfea segmental (Djuanda,2007).

Penderita morfea yang lesinya parah adalah morfea linear dan morfea segmental. Morfea linear menyerang lapisan-lapisan kulit dalam yang ditandai dengan lesi kulit berbentuk pita dengan perubahan pigmen yang menyebabkan kontraktur. Pada tipe tersebut lesi tersering pada ekstremitas, terutama ekstremitas bawah, bisa juga pada thoraks anterior, abdomen dan bokong. Morfea segmental dapat berlokalisasi di muka dan menyebabkan hemi-atrofi dan bila mengenai pada satu ekstremitas atau lebih dapat menyebabkan kontraktur otot dan tendon karena atrofi pada lemak subkutis dan otot (Djuanda, 2007).

Pada penderita diatas apabila mendapatkan masalah bila berwudhu baik berwudhu dengan menggunakan air maupun dengan bertayammum dengan menggunakan debu, karena bila berwudhu maka penyakit ini akan semakin parah, dalam hal ini maka bersuci tidak perlu dilakukan, jadi penderita langsung shalat saja tanpa berwudhu dengan menghadap kiblat.

Jadi shalat pada penderita morfea yang sudah parah dibolehkan dalam keadaan tidak bersuci, dan jika lesinya tidak parah dan tidak mendapatkan masalah yang besar jika berwudhu, maka diharuskan untuk tetap berwudhu.

Karena itu, seorang muslim hendaknya menyadari bahwa Islam selalu memberikan kemudahan dalam setiap kesulitan yang sedang dihadapi, sesuai dengan sabda Rasulullah S.A.W:

وَإِذَا أَمَرْتُكُمْ بِأَمْرٍ فَأَفْعَلُوا مِنْهُ مَا سَتِطَعْتُمْ

Artinya: *"Dan apabila aku perintahkan kamu mengerjakan sesuatu urusan, maka kerjakanlah seberapa yang kamu sanggup daripadanya."*  
(H.R. Muslim)

Dengan demikian, bagi seorang muslim yang menderita penyakit morfea yang parah maka shalatnya dianggap sah tanpa berwudhu, sehingga seberat apapun penderita itu tidak perlu menghalangi shalat.

### **3.3 Ketentuan Berobat Dalam Islam**

Dalam Islam, berobat termasuk tindakan yang dianjurkan. Dalam berbagai riwayat Nabi pernah berobat untuk dirinya sendiri, serta pernah menyuruh keluarga serta kerabatnya agar berobat ketika sakit (Zuhroni dkk, 2003).

عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ  
الدَّاءَ وَالذَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَتَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Artinya: “Dari Abu Darda. Dari Nabi Muhammad SAW sabdanya: Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat dan Dia menjadikan setiap penyakit ada obatnya, karena itu berobatlah, kalian akan tetapi janganlah berobat dengan sesuatu yang diharamkan.” (HR. Abu Dawud).

Nabi juga menyatakan:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَجْعَلْ شِفَاءَكُمْ فِي مَا حُرِّمَ عَلَيْكُمْ

Artinya: “Allah tidak menjadikan penyembuhan dengan apa yang diharamkan atas kamu.” (HR. Al-Baihaqi).

Ulama menyatakan yang dimaksud dengan *al-muharram*, sebagaimana dinyatakan dalam hadits Nabi diatas, bukan hanya khamr tetapi juga menyangkut segala sesuatu yang membahayakan kepala, otak dan menghilangkan ingatan baik dari bahan tumbuh-tumbuhan atau obat-obatan yang membahayakan, zat-zat adiktif lain yang meliputi penggunaan obat bius (*al-mukhaddirat*) seperti ganja, kokain, heroin dan sebagainya. Diharamkan karena unsur zat itu memabukkan, akan merusak fungsi otak, melalaikan dzikir kepada Allah dan membahayakan tubuh, ulama sepakat mengharamkannya (Zuhroni,2000).

Dari uraian diatas, sudah jelas ditegaskan bahwa dalam upaya pengobatan, Islam melarang menggunakan sesuatu yang diharamkan walaupun hanya sedikit. Akan tetapi bila satu-satunya obat yang tersedia untuk menyembuhkan suatu penyakit ternyata haram menurut Islam, maka situasi demikian disebut darurat, berdasarkan kaidah hukum Islam berikut ini: (Akbar,1998)

## الضَّرُورَاتُ تُبِيحُ الْمَحْظُورَاتِ

Artinya: “*Sesungguhnya yang dipandang darurat (tidak dapat dielakkan) membolehkan sesuatu yang dilarang*”.

Hal ini juga diterangkan dalam Firman Allah:

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهْلِيَ لغيرِ اللَّهِ  
بِهِ فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ

Artinya: “*Sesungguhnya Allah hanya mengharamkan kepada kamu bangkai, darah, daging babi dan apa-apa yang disembelih dengan nama selain Allah.*

*Maka barangsiapa yang terpaksa tidak karena keinginan dan tidak pula melampaui batas, maka sesungguhnya Allah Maha Pengampun dan Penyayang*” (Q.S An-Nahl (16): 115).

Dari ayat dan hadist diatas, para pakar ulama fiqih menentukan dasar bahwa dalam keadaan darurat seseorang dibebaskan dari berbagai larangan. Keadaan darurat ditetapkan sekedar sesuai dengan kepentingannya dan akan berubah atau menjadi gugur bila keadaan itu telah berubah. Tetapi penggunaan obat-obat haram bagi penderita penyakit, para ulama fiqih tersebut masih berselisih pendapat. Walaupun demikian, membolehkan penggunaan obat-obat haram itu dengan dua syarat, yaitu: (Akbar, 1998).

1. Dokter yang menangani pengobatan itu haruslah seseorang yang ahli yang dapat dipercaya dan memegang amanah.
2. Tidak ada obat-obat lain kecuali yang haram itu sendiri, digunakan dengan takaran yang tidak melampaui batas, harus sesuai dengan kebutuhannya saja.



Sehat jasmani dan rohani adalah suatu nikmat dan anugerah dari Allah SWT yang harus disyukuri, sehingga apabila kita sakit dianjurkan untuk berobat karena semua penyakit ada obatnya kecuali penyakit tua. Hal tersebut sesuai dengan dalil berikut :

عَنْ أُسَامَةَ بْنِ شَرِيكٍ قَالَ كُنْتُ عِنْدَ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ وَجَاءَتِ الْأَعْرَبُ فَقَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ أَنْتَ دَاوِي فَقَالَ نَعَمْ يَا عَبْدَ اللَّهِ تَدَاوَوْا فَإِنَّ اللَّهَ لَمْ يُضْعِدْ دَاءً إِلَّا وَضَعُ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاءٍ وَاحِدٍ قَالُوا مَا هُوَ؟ قَالَ: الْهَرَمُ

Artinya : "Pada waktu saya berada bersama Rasulullah SAW, datanglah beberapa orang pegunungan lalu mereka berkata, Ya Rasulullah, Apakah kita mesti berobat? Maka Beliau menjawab Ya, wahai hamba Allah, berobatlah kamu, karena Allah tidak menurunkan penyakit melainkan Dia menurunkan juga obatnya, kecuali satu penyakit, maka bertanya lagi: penyakit apakah itu? Beliau menjawab: Tua" (Riwayat Ahmad).

### 3.4 Pandangan Islam Tentang Pemberian Penisilamin Pada Penyakit Morfea

Dalam Islam, selama manusia hidup tidak pernah luput dari berbagai masalah, sesuai dengan syariat agama Islam maka masalah yang ada harus dipecahkan, misalnya bila menderita sakit maka solusinya adalah berobat. Islam mengajarkan dalam memecahkan masalah serta menetapkan apa tujuan suatu tindakan, sebagaimana sabda Nabi Muhammad SAW (Akbar, 1998).

## إِنَّمَا الْأَعْمَالُ بِالنِّيَّاتِ، وَإِنَّمَا لِكُلِّ أَمْرٍ مَّا نَوَى

Artinya: "Sesungguhnya setiap amal perbuatan itu tergantung dari niat dan tujuannya, dan manusia akan memperoleh apa yang diniatkannya." (H.R. Al- Bukhari).

Pemberian penisilamin yang merupakan D-dimetilsistein yang dibuat dari degradasi hidrolitik penisilin, tetapi tidak beraktivitas anti bakteri dan merupakan analog asam amino sistein untuk mengobati penyakit morfea diperbolehkan dalam Islam karena diketahui bahwa unsur dari D-dimetilsistein sendiri juga merupakan sesuatu yang diperbolehkan dalam Islam karena tidak mengandung alkohol.

Banyak terapi yang telah digunakan untuk mengobati morfea dengan keberhasilan yang berbeda. Obat-obat yang telah terbukti berhasil salah satunya yaitu penisilamin-D. Namun, pengobatan penisilamin pada penyakit morfea adalah kontroversi. Dari hasil laporan penelitian, pemberian penisilamin pada penderita morfea telah dilaporkan sedikit manfaatnya dan tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan pemberian penisilamin karena efek samping dari penisilamin yaitu toksisitas ginjal (Serrano dkk, 2001).

Jika efek samping yang terjadi pada pemberian penisilamin seperti terjadinya agranulositosis, proteinuria yang reversibel, glomerulopati membran dan perforans elastosis serpiginosa, leukopenia dan anemia aplastik maka pemberian penisilamin harus dipertimbangkan karena dapat memperburuk keadaan pasien. Maka dari itu pada tahun 2001 penggunaan penisilamin pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat yang efek sampingnya lebih ringan. Menurut pandangan agama Islam, pemberian penisilamin pada morfea tidak dianjurkan karena lebih banyak mudharat dibandingkan manfaat.

Islam menganjurkan jangan berlebih-lebihan dalam berobat, dalam hal ini memberikan obat-obatan (medikamentosa) pada penderita morfea, jangan melebihi dosis aturan yang digunakan, maka akan timbul efek samping yang membahayakan, oleh karena itu janganlah berlebih-lebihan dalam bertindak karena sesuatu yang bersifat berlebihan itu tidak baik dihadapan Allah SWT.

Allah berfirman dalam Al-Qur'an:

يَبْنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ

Artinya: "Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah setiap memasuki masjid (ibadah lain), makan dan minumlah dan jangan berlebih-lebihan, sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan." (Q.S. Al-A'raf (7):31).

Adapun penatalaksanaan morfea harus teliti. Karena bila tidak teliti akan menyebabkan kerusakan pada tubuh dan efek samping yang membahayakan, dan juga harus memberikan dosis obat dengan teliti. Sabda Rasulullah SAW:

إِنَّ اللَّهَ تَعَالَى يُحِبُّ إِذَا عَمِلَ أَحَدُكُمْ عَمَلًا أَنْ يُتَّقِنَهُ

Artinya: "Sesungguhnya Allah SWT menyukai bila seseorang mengerjakan sesuatu pekerjaan dilakukan dengan teliti." (H.R. Al-Baihaqi, Abu Ya'la, Ibnu Asakir dan lainnya dari Aisyah R.a).

## BAB IV

### KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PEMBERIAN PENISILAMIN-D PADA PENYAKIT MORFEA

Kedokteran berpendapat pengobatan penisilamin merupakan salah satu pengobatan untuk penyakit morfea. Dari hasil laporan penelitian, pemberian penisilamin pada penderita morfea telah dilaporkan sedikit manfaatnya dan tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan, karena efek samping yang terjadi dari penisilamin yaitu toksisitas ginjal seperti proteinuria yang reversibel, glomerulopati membran, dan trombositopenia. Efek samping akan timbul setelah pemberian penisilamin > 1 tahun dengan dosis yang diberikan pada penderita morfea yaitu 2-5 mg/kgBB/hari diberikan selama 15-53 bulan. Pada beberapa kasus kematian terjadi akibat toksisitas ginjal dengan toksisitas umum yaitu dosis sedang sampai dosis tinggi (500-100 mg/hari). Dengan demikian, pada tahun 2001 pemberian penisilamin pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat (MTX) karena pemberian metotreksat pada penyakit morfea dalam jangka waktu >1 tahun dengan dosis rendah tidak menimbulkan toksisitas yang berat seperti penisilamin.

Islam berpendapat pemberian penisilamin pada penyakit morfea diperbolehkan dalam Islam karena diketahui bahwa unsur dari D-dimetilsistein sendiri juga merupakan sesuatu yang diperbolehkan dalam Islam karena tidak mengandung alkohol. Jika efek samping yang terjadi pada pemberian penisilamin seperti terjadinya agranulositosis, proteinuria yang reversible, glomerulopati membran dan perforans elastosis serpigiosa, leukopenia dan anemia aplastik maka pemberian penisilamin harus dipertimbangkan karena dapat memperburuk keadaan pasien. Islam menganjurkan jangan berlebih-lebihan dalam berobat, dalam hal ini

memberikan obat-obatan (medikamentosa) pada penderita morfea, jangan melebihi dosis aturan yang digunakan, maka akan timbul efek samping yang membahayakan, oleh karena itu janganlah berlebih-lebihan dalam bertindak karena sesuatu yang bersifat berlebihan itu tidak baik dihadapan Allah. Menurut pandangan agama Islam, pemberian penisilamin pada morfea tidak dianjurkan karena lebih banyak mudharat dibandingkan manfaat.

Jadi kedokteran dan Islam sependapat tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat (MTX) yang efek sampingnya lebih rendah. Karena pemberian penisilamin menimbulkan efek samping yaitu toksisitas ginjal dan dalam Islam mengatakan jangan berlebih-lebihan. Dalam hal ini memberikan obat-obatan (medikamentosa) pada penderita morfea, jangan melebihi dosis aturan yang digunakan karena sesuatu yang bersifat berlebihan itu tidak baik dihadapan Allah. Menurut pandangan agama Islam, pemberian penisilamin pada morfea tidak dianjurkan karena lebih banyak mudharat dibandingkan manfaat.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

1. Mekanisme kerja penisilamin pada penyakit morfea ini yaitu melibatkan efek terhadap immunoglobulin dan kompleks imun, karena patogenesis dari morfea melibatkan imunologi (misalnya Limfosit T), interleukin (IL)-4 dan aktivasi inflamasi dan disregulasi produksi kolagen. Pemberian penisilamin-D pada morfea dari beberapa kasus telah terbukti berhasil, namun pemberian dari beberapa hasil penelitian dilaporkan tidak ada yang menunjukkan perbaikan yang signifikan. Pada kasus dari 11 pasien yang menderita penyakit morfea, yang dinilai efektif pada 7 pasien (64%) dari 11 pasien tersebut, 7 pasien tersebut terjadi penghentian lesi aktif dalam jangka waktu 3 sampai 6 bulan. 5 pasien mengalami pelunakan kulit dan 2 dari 3 anak menunjukkan pertumbuhan lebih normal pada ekstremitas yang terkena, namun kekakuan sendi dan kontraktur juga meningkat. Pemberian penisilamin menyebabkan sindrom nefrotik pada 1 pasien dan proteinuria ringan reversibel pada 3 pasien dan yang lainnya menyebabkan insufisiensi ginjal. Dosis penisilamin untuk penyakit morfea yaitu 2-5 mg/kgBB/hari diberikan selama 15-53 bulan. Namun dari hasil penelitian, pemberian penisilamin > 1 tahun resiko menimbulkan kerusakan ginjal dan beberapa kasus dilaporkan terjadi kematian akibat toksisitas ginjal. Toksisitas umum pada penisilamin yaitu dosis sedang sampai tinggi (500-1000 mg/hari). Pemberian dosis harus ditingkatkan perlahan-lahan selama berbulan-bulan

dari 3 mg/kgBB/hari setiap bulan sampai 10-15 mg.kgBb/hari. Karena pemberian dosis rendah, efek samping yang terjadi jarang dilaporkan. Pernyataan tersebut diyakini mengurangi toksisitas dari penisilamin. Pada tahun 2001 pemberian penisilamin pada penyakit morfea digantikan oleh metotreksat (MTX) karena pemberian metotreksat pada penyakit morfea dalam jangka waktu >1 tahun dengan dosis rendah tidak menimbulkan toksisitas yang berat seperti penisilamin.

2. Kedokteran dan Islam sependapat tentang pemberian penisilamin-D pada penyakit morfea yang digantikan oleh metotreksat (MTX) yang efek sampingnya lebih rendah. Karena pemberian penisilamin menimbulkan efek samping yaitu toksisitas ginjal, menurut pandangan Islam pemberian penisilamin pada penyakit morfea tidak dianjurkan karena lebih banyak mudharat daripada manfaat.

## **5.2 Saran**

1. Bagi penderita morfea yang mendapatkan terapi penisilamin segera dihentikan dan digantikan dengan metotreksat karena mengingat efek samping penisilamin yaitu toksisitas ginjal dan dapat menimbulkan kematian.
2. Kepada masyarakat agar selalu menjaga kebersihan diri ataupun lingkungan untuk mencegah terjadinya penyakit morfea. Karena dalam agama Islam, menjaga kebersihan merupakan sebagian dari iman.
3. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian penisilamin dengan dosis yang rendah apakah dapat mengurangi

toksisitas ginjal pada penyakit morfea, mengingat data penelitian serta bukti kilnisnya masih kurang.



## DAFTAR PUSTAKA

- Al-qur'an dan terjemahnya (1990). Departemen Agama Republik Indonesia. Penerbit PT. Karta Toha Putra. Semarang.
- Akbar A (1998). Etika Kedokteran Dalam Islam. Hal 25-47 PT. Pustaka Antara. Jakarta.
- Al-Ju'aisin A.A (2001). Kado Untuk Orang Sakit. Hal 4-5. Mitra Pustaka. Yogyakarta.
- Audidi MH (1996). Sehat Itu Nikmat. Hal 11. Penerbit Gema Insani Press. Jakarta.
- Bergstrom G (2006). Emedicine Dermatology. Departments of Dermatology and Pediatrics. Ney York University School of Medicine.
- Bernstein R.M, Ann Hall M, Gostelow B.E (1981). Morphea-like Reaction To D-penicillamine Therapy. Annals of The Rheumatic Disease. 41-44.
- Bertino JR (2000). "Methotrexate: aspek sejarah". Dalam BN Crostein, Bertino JR. Basel Birkhauser.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (2003). Dermatolog. vol. 2. Philadelphia. Mosby 1503-1515.
- Champion RH, edRook, Wikinson (1998). Ebling Textbook of Dermatology. Vol. 3. Oxford. Blackwell Science. 2502-2512.
- Curley RK, MacFarlane AW, Evans S, et al (1987). The treatment of linear morphea with D-Penicillame. Clin Exp Dermatol 12: 65-57.
- Djuanda A (2007). Ilmu Penyakit Kulit Kelamin. Hal 47-51. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Docrat ME (2006). Current Allergy & Clinical Immunology. Vol.19. South Africa 4: 192-194.
- Falanga V, Medsger TA Jr (1990). D-Penicillamine in treatment of localized scleroderma. Arch Dermatol 126: 609-612.
- Ganiswarna & Sulistia (2005). Farmakologi dan Terapi. Hal 797-798. Gaya Baru. Jakarta.
- Goodman & Gilman's (2001). The Pharmaco Logical Basis of Therapeutics. United States of America-10 thed. 1870-1871.
- Graham dan Burns (2005). Lecture Notes Dermatology. Hal 175-179. Penerbit Erlangga. Jakarta.

- Herbert CM, Lindberg KA, Jayson MIV, Bailey AJ (1990). Biosynthesis and maturation of skin collagen in scleroderma and effect of D-penicillamine. *Lancet* 1:187-192.
- Jimenez SA, Sigal SH (1991). A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 18: 1496-1503.
- Katzung Bertram G (2001). Basic & Clinical Pharmacology. Hal 611-612. United States
- Klareskog, Lars van der, Heijde, Desiree de Jager, P Julien, Gough, Andrew, Kalden, Joachim, Malaise, Michel, Mola, Emilio, Martin, Pavelka, Karel *et al.* (2004). “Efek terapi dari kombinasi etanercept dan methotrexate masing-masing dibandingkan dengan pengobatan sendiri pada pasien dengan rheumatoid arthritis: double-blind controlled trial acak”. *The lancet* 363 (9410): 675-681.
- Krafchik BR (1992). Localized cutaneous scleroderma. *Semin Dermatol* 11: 65-72.
- Mariani D (2009). Morpea. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. FK UNSRI.
- Melmon and Morrelli's (2001). Clinical Pharmacology. Hal 676-677. United States of America.
- Moschella S.L (1990). Dermatology. Hal 933-942. W.B Saunders Co. Philadelphia. London.
- Moynahan EJ (2000). Penicillamine in the treatment of morphea and cheloid in children. *Postgrad Med* 50: 39-40.
- Mudjib A (2001). Kaidah-kaidah Ilmu Fiqih. Kalam Mulia. Jakarta.
- Paller AS, Mancini AJ (2006). Herwitz Clinical Pediatric Dermatology (A textbook of skin disorders of childhood and adolescence). 3rd ed. New York. Elsevier Saunders. 595-599.
- Razak A dan Lathief R (1980). Terjemahan Hadits Shahih Muslim. Jilid II. Cetakan I. Hal 175. Pustaka Al Husna. Jakarta.
- Scheinfeld N (2006). “ Tiga kasus letusan kulit beracun yang terkait dengan methotrexate dan komplikasi dari kulit yang disebabkan letusan methotrexate”. *Online Dermatologi Jurnal* 12 (7) 15.
- Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr (1997). The toxicity of D-Penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 104: 699-705.
- Steen VD, Medsger TA, Jr (2000). Skinflares in systemic sclerosis with diffuse scleroderma (dsSSc). *Arthritis Rheumatoid* 43: S319.

- Thomas A, Medsger, Jr. (2001). Division of Rheumatology and clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine 30: 192-194.
- Uddin J, Akbar A, Djamil A, Sudarto B (1998). Islam Untuk Disiplin Ilmu Kedokteran dan Kesehatan. Jilid I. Hal 130-140. Departemen Agama Republik Indonesia. Jakarta.
- Walshe JM (2003). The story of penicillamine: a difficult birth. Mov. Disord. 18(8): 853–9.
- Zuhroni, Nuryani N, Nazaruddin N (2000). Islam Untuk Disiplin Ilmu Kedokteran dan Kesehatan II. Hal 20. Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Jakarta.