

Case Report

HERPES ZOSTER DIINDUKSI OLEH DIABETES MELLITUS TIPE 2 PADA PASIEN GERIATRI: SEBUAH LAPORAN KASUS

Josafat Pondang^{1*}

¹*Departemen Kedokteran Umum, Rumah Sakit Umum Maguan Husada, Pracimantoro, Wonogiri, Jawa Tengah, Indonesia*

Email Corresponding:

realjosafatsinaga@gmail.com

Page : 1-13

Kata Kunci :

Herpes Zoster, Diabetes Tipe II, Geriatri

Keywords:

Herpes Zoster, Diabetes Type II, Geriatric

Article History:

Received: 06-05-2024

Revised: 07-07-2024

Accepted: 15-07-2024

Published by:

Tadulako University,
 Managed by Faculty of Medicine.

Email: fk@untad.ac.id

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Herpes Zoster adalah penyakit infeksi yang disebabkan reaktivasi virus Varicella zoster yang laten endogen di ganglion sensoris radiks dorsalis setelah infeksi primer. Kejadian herpes zoster yang dikaitkan dengan penurunan sistem imunitas baik secara seluler maupun humoral, membuat terdapat hubungan antara kejadiannya dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 yang merupakan salah satu penyakit metabolik dengan akibat gangguan sistem imunitas secara seluler dan neuroendokrin. Laporan kasus ini membahas terjadinya Herpes Zoster pada penderita Diabetes dengan glukosa darah tidak terkontrol pada level Vertebra Lumbalis 1-5. Data menunjukkan bahwa koinsidensi Herpes Zoster pada pasien Diabetes memungkinkan untuk terjadi. Penelitian menunjukkan pasien Diabetes memiliki resiko 1.7 kali lipat lebih besar mengalami herpes zoster dibandingkan pasien non-Diabetes. Pada pasien Diabetes, terjadi resistensi leptin menyebabkan penurunan sel T, sel NK, dan sel Dendritik, sel T CD 8 sehingga membuat rentan terjadi infeksi virus. Resistensi Insulin pada pasien Diabetes juga membuat terjadinya gangguan fungsi makrofag dan reduksi produksi IFN γ . Defisiensi IFN γ mengakibatkan gangguan respons sel T CD8 secara signifikan setelah infeksi virus. Infeksi menyebabkan peningkatan dramatis kadar IL-1 β dalam sirkulasi. Dari kasus ini, disimpulkan tingkat kontrol glukosa darah pada pasien Diabetes merupakan parameter penting, tidak hanya bagi kondisi endotel vaskuler tetapi juga menjadi pertanda kerusakan sistem imunologi.

ABSTRACT

Herpes Zoster is an infectious disease caused by reactivation of the latent endogenous Varicella zoster virus in the dorsal root sensory ganglion after primary infection. Incidence of herpes zoster is associated with a decrease in the immune system both cellular and humoral, making a connection between its occurrence and Diabetes Mellitus Type 2 which is a metabolic disease resulting from disorders of the cellular and neuroendocrine immune system. This case report discusses the occurrence of Herpes Zoster in Diabetes sufferers with uncontrolled blood glucose at Lumbal Vertebrae. Data shows that the co-occurrence of Herpes Zoster in Diabetes patients is possible. Research shows that diabetes patients have a 1.7 times greater risk of experiencing herpes zoster than non-diabetes patients. In diabetes patients, leptin resistance occurs causing a decrease in T cells, NK cells, and Dendritic cells, CD 8 T cells, making them susceptible to viral infections. Insulin resistance in diabetes patients also disrupts macrophage function and reduces IFN production. From this case, it is concluded that the level of blood glucose control in diabetes patients is an important parameter, not only for the condition of the vascular endothelium but also as a sign of damage to the immunological system..

PENDAHULUAN

Herpes zoster (HZ) adalah penyakit infeksi yang disebarkan oleh reactivating virus

Varicella zoster yang laten endogen di ganglion sensoris radiks dorsalis setelah infeksi primer.¹ Varicella umumnya dikenal sebagai cacar air;

itu terjadi pada anak-anak sedangkan herpes zoster terjadi pada orang dewasa atau orang tua. Dipercaya bahwa zoster terjadi karena kegagalan sistem pertahanan kekebalan untuk mengendalikan replikasi virus yang laten. Insiden herpes zoster sangat berkorelasi dengan status kekebalan. Individu yang mempertahankan tingkat kekebalan yang tinggi jarang mengembangkan HZ. Infeksi ini tidak jinak dan dapat muncul dalam banyak cara. Insidensi HZ di dunia dilaporkan mencapai 1.2-3.4 kasus per 1000 orang pada populasi dewasa muda yang sehat dan mencapai 3.9-11.8 per 1000 orang pada populasi usia 65 tahun ke atas.² Belum ada data di Indonesia mengenai insidensi HZ, namun sebuah penelitian pada periode 2011-2013 yang dilaporkan dari 13 rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan bahwa kelompok yang paling sering mengalami HZ adalah kelompok usia 45-64 tahun, yaitu sebanyak 851 (37,95% dari total kasus).²⁷

Herpes Zoster atau shingles juga dapat didefinisikan sebagai penyakit neurokutane dengan manifestasi erupsi vesikular berkelompok dengan dasar eritematosus disertai nyeri radikular unilateral yang umumnya terbatas di satu dermatom. Herpes Zoster merupakan manifestasi reaktivasi infeksi laten endogen virus varisela zoster di dalam neuron ganglion sensoris radiks dorsalis, ganglion saraf kranialis atau ganglion saraf autonomik yang menyebar ke jaringan saraf dan kulit dengan segmen yang sama.³

Kejadian HZ yang dikaitkan dengan penurunan sistem imunitas baik secara seluler maupun humoral. Herpes Zoster berhubungan dengan penyakit imunokompromais seperti HIV, kanker dan Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Kegagalan fungsi limfosit T subset CD4 dipercaya berhubungan dengan reaktivasi virus varicella zoster pada penderita HIV. Sementara pada penderita kanker, penggunaan kemoterapi yang menekan sistem imunitas

tubuh juga berhubungan dengan insidensi HZ.²⁸

Adanya gangguan sistem imunitas tubuh juga terjadi pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. Diabetes Mellitus tipe 2 diketahui merupakan salah satu penyakit metabolik dengan implikasi yang sudah terbukti akan mengganggu sistem imunitas seseorang. Tidak hanya dalam level seluler, namun dalam tingkat endokrin, adanya disregulasi leptin pada pasien DM Tipe 2 ternyata juga dapat mengganggu integritas imunitas seseorang. Laporan kasus ini membahas mengenai kasus seorang pasien dengan DM Tipe 2 yang tidak terkontrol yang kemudian mengalami reaktivasi virus varicella zoster dalam ganglion radiks dorsalis medulla spinalis yang termanifestasi sebagai HZ

LAPORAN KASUS

Seorang Pasien, AL usia 67 tahun, laki-laki datang ke Poli Kulit dan Kelamin RS UNS dengan keluhan muncul plenting-plinging yang terasa nyeri pada daerah pinggang kiri sejak 10 hari sebelum ke Rumah Sakit. Awalnya plenting kemerahan berjumlah 1 buah dan berisi air dengan ukuran kurang lebih 2 cm. Keesokan harinya pasien mengeluh plenting-plinging kemerahan bertambah banyak dan meluas pada pinggang kiri. Plenting-plinging kemerahan disertai rasa nyeri dan juga panas.

Rasa nyeri terutama muncul apabila terkena oleh benda seperti tergesek baju atau saat berbaring di tempat tidur. Rasa nyeri terasa hanya pada sisi kiri saja dan terasa seperti tertusuk-tusuk. Rasa nyeri dan panas dirasakan sampai mengganggu aktivitas pasien dan muncul sepanjang hari. Rasa panas dirasakan terutama pada daerah pinggang kiri dan meluas ke punggung kiri.

Pasien menyangkal adanya demam dan gatal pada kulit. Pasien mengakui rasa nyeri

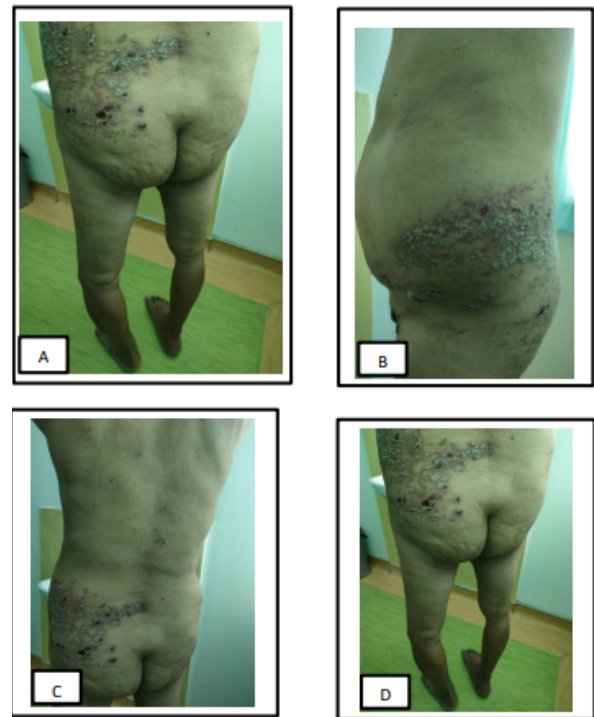
dan panas sampai mengganggu tidur pasien di malam hari sehingga merasa lemas pada pagi harinya. Pasien sudah sempat berkonsultasi ke dokter umum di fasilitas kesehatan primer dan didiagnosis dengan herpes zoster serta diberikan asiklovir tablet 5x800 mg yang diminum selama 2 hari dan natrium diklofenak tablet 2x50 mg.

Pasien mengakui keluhan nyeri dan panas belum membaik dengan pengobatan yang diberikan. Pasien menyangkal memelihara hewan peliharaan apapun. Pasien mengakui tidak ingat mengenai status vaksinasi cacar air dirinya. Pasien memiliki riwayat Diabetes Mellitus Tipe 2 dan dalam pengobatan metformin XR 500 mg dengan glukosa darah tidak terkontrol (HbA1c: 7,9). Pasien bukan merupakan peserta BPJS Kesehatan dan tidak pernah menggunakan Insulin sebagai terapi DM. Pasien memiliki riwayat hipertensi yang sudah terkontrol dengan pengobatan Amlodipin 1x5 mg. Aktivitas pasien saat ini adalah mengajar di sebuah sekolah pelayaran di Madiun dan sering memakai toilet umum. Sebelumnya, pasien bekerja sebagai pelayar selama sekitar 30 tahun.

Pada pemeriksaan fisik, ditemukan tanda vital: Tekanan Darah: 120/80 mmHg, Frekuensi nadi : 87x/menit, Frekuensi napas : 18x/ menit Suhu : 36.9, SpO2 : 96% dengan IMT 27.42 (*Overweight*). Untuk status dermatovenereologis, pada regio trunkus anterior et posterior et gluteus sinistra tampak pustul eritem multiple herpetiformis dengan persebaran sesuai dermatom L1-L5 yang Sebagian pecah membentuk erosi disertai krusta kehitaman di beberapa bagian.

Pasien didiagnosis dengan Herpes Zoster ec Diabetes Mellitus Tipe 2. Pasien ditatalaksana dengan Azitromisin tablet 500 mg 1x1 PO selama 7 hari, Kodein 60 mg + Parasetamol 500 mg kapsul 3x1 selama 7 hari, . Lansoprazol tablet 30 mg 1x1 PO selama 7

hari, Mupirosin 2% salep 2x1 pagi dan sore hari selama 7 hari, *Salicyl Talk* 2% 2x1 pagi dan sore hari u.e selama 7 hari. Pemberian antibiotik pada pasien ini diindikasikan karena ada infeksi sekunder berupa impetigo krustosa dengan ditandai adanya krusta kehitaman pada beberapa bagian tubuh pasien. Pasien juga diberikan edukasi untuk menjaga hygiene lingkungan sekitar terkhusus yang berkontak langsung dengan kulit., tidak menggaruk lesi, menggunakan dan mengonsumsi obat yang diberikan secara rutin sesuai dengan aturan pakai, menghindari pemakaian barang pribadi secara bersama dan menggunakan alas kaki ketika menggunakan toilet umum, istirahat hingga stadium krustasi.



Gambar 1. (Aspek imunologi. -D) Pada regio trunkus anterior et posterior et gluteus sinistra tampak pustul eritem multiple herpetiformis dengan persebaran sesuai dermatom L1-L5 yang Sebagian pecah membentuk erosi disertai krusta kehitaman di beberapa bagian

DISKUSI

Tatalaksana HZ secara umum menggunakan obat oral golongan analog guanosine seperti Asiklovir. Obat golongan tersebut menarget VZV dengan menghambat enzim viral kinase yang mengganggu fosforilasi yang kemudian menghambat pembentukan DNA virus dan mengganggu replikasi virus. Asiklovir merupakan pengobatan yang banyak dipilih karena harganya murah, walaupun bioavailabilitasnya lebih rendah sehingga perlu diminum hingga 5x sehari.²⁹

Asiklovir mengurangi waktu munculnya lesi baru selama 12 jam dan waktu timbulnya krusta penuh selama dua hari, sekaligus mengurangi keparahan nyeri. Valacyclovir dan famciclovir memiliki efek serupa.

Glukokortikoid merupakan tambahan pada terapi antivirus; obat ini mengurangi nyeri akut dan mempercepat penyembuhan dini. Glukokortikoid tidak boleh digunakan tanpa antivirus.³⁰ Pengobatan nyeri akut bergantung pada tingkat keparahan dan dampaknya. Nyeri ringan hingga sedang dapat dikontrol dengan asetaminofen atau obat antiinflamasi nonsteroid. Kasus yang parah mungkin memerlukan opioid. Antikonvulsan atau antidepresan trisiklik dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan pengendalian nyeri yang kurang optimal.²⁹

Pilihan terapi antivirus pada kasus HZ dewasa ialah Asiklovir 5x800 mg (7 hari); Famsiklovir 3x500 mg (7 hari); Valasiklovir 3x1000 mg (7 hari). Sebagai terapi adjuvan, glukokortikoid berjenis Prednisolone diberikan 1x40 mg selama 6 hari pertama kemudian diturunkan bertahap menjadi 30 mg(3 hari), 20 mg (3 hari), 10 mg (3 hari), 5 mg(3 hari) kemudian dihentikan. Pada kasus ini, pasien sudah mengonsumsi obat asiklovir oral 5x800 mg dari Faskes Primer selama 7 hari. Pada pasien tidak diberikan terapi adjuvan

dikarenakan nyeri yang dirasakan tidak cukup berat sampai mengganggu aktivitas. Pada pasien ditambahkan antibiotik oral Azitromisin sebagai koterapi karena adanya koinfeksi yang terjadi pada lesi HZ yang sudah mengering.

Pada pasien faktor komorbid yang menyebabkan terjadinya HZ ialah DM Tipe 2 yang tidak terkontrol dan riwayat penggunaan toilet umum yang cukup sering. Data menunjukkan bahwa koinsidensi HZ pada pasien Diabetes Mellitus dapat terjadi walaupun tidak terjadi dalam jumlah yang signifikan.

Penelitian di Taiwan menunjukkan pasien DM memiliki resiko 1.7 kali lipat lebih besar mengalami herpes zoster dibandingkan pasien non-DM.⁴ Beberapa ukuran *Cell Mediated Immunity* mengalami penurunan pada individu dengan diabetes; misalnya, disregulasi sel T, yang merupakan ciri khas diabetes, mungkin mengakibatkan peningkatan kejadian HZ.⁵

Penderita diabetes mellitus (DM) lebih rentan terhadap beberapa infeksi karena gangguan imunitas bawaan dan adaptif. Imunitas seluler, fagositosis, dan opsonisasi melemah pada pasien DM. Selain itu, pasien DM menunjukkan ketidakseimbangan homeostasis sel T yang melibatkan peningkatan sel T CD4+CD28 dan penurunan sel T modulator CD4+CD25+foxp3+, yang juga merupakan predisposisi reaktivasi VZV.⁶

Patofisiologi penurunan kemampuan sistem imun pada pasien DM salah satunya dipengaruhi oleh faktor endokrin. Pasien DM memiliki resistensi leptin. Reseptor leptin diekspresikan pada banyak sel, termasuk sel sistem kekebalan. Sinyal reseptor leptin melalui molekul pemberi sinyal intraseluler Jak2 dan STAT3, yang juga digunakan oleh reseptor untuk sitokin proinflamasi IL-6. Oleh karena itu, Leptin mendorong aktivasi dan proliferasi sel kekebalan.^{7,8} Defisiensi leptin

atau reseptornya menyebabkan penurunan tajam sel T, sel NK, dan sel dendritik. Leptin tampaknya memediasi efek ini dengan merangsang metabolisme sel kekebalan.

Selama kelaparan, ketika simpanan trigliserida adiposa rendah, sel-sel lemak memproduksi lebih banyak adiponektin sebagai sinyal kelangkaan nutrisi. Adiponektin memiliki beberapa sifat fungsional yang sama dengan insulin, karena meningkatkan penyerapan glukosa dan mengganggu glukoneogenesis hati. Dalam sel imun, adiponektin menghambat aktivasi NF- κ B dan meningkatkan produksi mediator antiinflamasi IL-10 dan IL-1Ra oleh makrofag. Oleh karena itu, kadar adiponektin yang tinggi mengurangi respons sel imun.⁹

Sel T manusia yang distimulasi dengan adiponektin terbukti mengurangi ekspansi spesifik antigen. Hewan yang kekurangan adipokin ini menunjukkan peningkatan aktivasi sel T setelah terinfeksi virus Coxsackie. Oleh karena itu, dalam sistem kekebalan tubuh, adiponektin berfungsi sebagai sitokin anti-inflamasi yang menurunkan pengeluaran energinya. Baru-baru ini, insulin sendiri diidentifikasi sebagai molekul yang dapat secara langsung mengatur fungsi sel kekebalan, terutama sel T. Sel T CD4 dan CD8 mengekspresikan reseptor insulin pada permukaan selnya setelah aktivasi.¹⁰

Insulin terbukti meningkatkan penyerapan glukosa dan meningkatkan metabolisme glikolitik. Yang penting, hilangnya produksi insulin secara akut mengganggu respons sel T CD8 terhadap infeksi, sedangkan injeksi insulin basal meningkatkan potensi anti-virusnya. Hilangnya ekspresi reseptor insulin pada sel T mengganggu proliferasi dan produksi sitokin sel T anti-virus.¹⁰

Gangguan fungsi imunitas pada pasien Diabetes Mellitus juga dapat dijelaskan secara

imunologi molekuler. Dalam sel kekebalan, metabolisme dan fungsi terkait erat. Dalam keadaan istirahat, sel-sel kekebalan tubuh sebagian besar menggunakan fosforilasi oksidatif untuk memenuhi kebutuhan energinya. Setelah aktivasi, terutama sel T CD8 dan makrofag M1 pro-inflamasi mengalihkan metabolisme mereka ke metabolisme glikolitik untuk produksi ATP dan memindahkan metabolit ke jalur penta-fosfat. Jika kontrol metabolisme sel kekebalan terganggu, hal ini berdampak besar pada fungsinya.¹¹

Sel T CD8 yang gagal meningkatkan metabolisme glikolitik tidak dapat membentuk respon efektor yang tepat. Sedangkan pembentukan sel memori sangat berkurang ketika sel-sel ini tidak dapat mengaktifkan metabolisme yang bergantung pada oksigen. Oleh karena itu, salah satu mekanisme hiperglikemia yang mengganggu fungsi sel kekebalan normal adalah dengan menderegulasi metabolisme imun.¹¹

Dalam beberapa tahun terakhir, telah dilaporkan bahwa sel T memainkan peran kunci dalam perkembangan DM Tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa DM Tipe 2 dikaitkan dengan sel T yang terlalu aktif dan aktivasi jalur inflamasi. Diferensiasi sel T efektor terkait erat dengan proses regulasi yang mempengaruhi produksi serangkaian sitokin efektor yang berbeda. Sel T berdiferensiasi secara abnormal pada pasien DM Tipe 2.¹⁴

Sel T CD4+

Sel T CD4+ memainkan peran penting dalam patologi obesitas dan resistensi insulin. Sel T efektor CD4+ dapat dibagi lagi menjadi sub tipe sel T (Treg) regulasi Th1 dan Th17 proinflamasi dan sub tipe sel T regulator (Treg) anti inflamasi Th2 dan Foxp3+ berdasarkan fungsinya dan jenis sitokin yang diproduksi.. Dilaporkan bahwa persentase leukosit CD45+ meningkat secara signifikan pada pasien obesitas dengan atau tanpa DM Tipe 2.

Sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa terdapat ketidakseimbangan dalam diferensiasi sel T CD4+ pada pasien DMT2 obesitas.²⁴

Sel T Pembantu (Th).

Sel Th1 adalah sel T CD4+ yang berdiferensiasi dan ditandai dengan produksi interferon-proinflamasi C (IFN-C). Sel Th2 berdiferensiasi dari sel T CD4+ teraktivasi, yang mendorong produksi sitokin penentu garis keturunan sel Th2 seperti interleukin- (IL-) 4, IL-5, dan IL-13. Ketika sel T CD4+ ditemui oleh IL-6 dan mentransformasikan faktor pertumbuhan-B (TGF-B), mereka cenderung berdiferensiasi menjadi sel Th17, yang memainkan peran patogen dalam berbagai gangguan inflamasi.²⁴

Sel T CD4+ cenderung terpolarisasi menjadi sel Th1 proinflamasi dan sel Th17 dalam darah tepi dan jaringan adiposa pada pasien penderita DMT2. Sebaliknya, polarisasi sel Th2 anti inflamasi menurun. Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa rasio Th1/Th2 dan tingkat sitokin (misalnya, IL-4, IL-10, IL-13, dan IFN-C) meningkat secara signifikan, sedangkan faktor nuklir terkait eritroid 2 faktor 2 (Nrf2) dan target hilirnya, yang bertindak dengan antioksidan, detoksifikasi, dan pemeliharaan homeostasis redoks seluler dan homeostasis glutathione serta mempengaruhi biogenesis mitokondria, mengalami penurunan pada pasien DMT2.²⁴

Zhang dkk. menemukan bahwa tingkat faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang berhubungan dengan perkembangan penyakit mikrovaskuler diabetes, berkorelasi positif dengan persentase Th1 dan rasio Th1/Th2. Mereka juga menemukan bahwa rasio Th1/Th2 merupakan prediktor independen tingkat VEGF pada pasien DM Tipe 2. Angiotensin II meningkatkan aktivitas sel T dan ekspresi IFN-C dan IL-17 secara signifikan selama perkembangan aterosklerosis

karotis pada pasien yang menderita DM Tipe 2.²³

Sel Treg

Sel Treg menekan tingkat sel T efektor melalui berbagai jalur, termasuk penghambatan proliferasi yang diinduksi reseptor sel T (TCR-) dan transkripsi IL-2 sel T konvensional (Tcons), pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF-B, ekspresi molekul coinhibitory sitotoksik T limfosit antigen-4 (CTLA-4), ekspresi faktor transkripsi khas dari penekanan sel T CD4+, dan kemampuan untuk bermigrasi melalui aktivasi glikolisis.²⁴

Keseimbangan antara sel Treg dan Th1 atau Th17 penting untuk respon imun pada pasien DMT2. Sel Treg menekan aktivitas sel Th1, Th2, dan Th17 untuk meningkatkan resistensi insulin. Telah dilaporkan bahwa persentase sel Treg menurun dalam darah tepi pasien DMT2, terutama pada pasien yang baru didiagnosis, yang berpuncak pada perkembangan peradangan dan resistensi insulin.²⁴

Sel T CD8+

Sel T CD8+ sangat penting untuk respon imun adaptif terhadap infeksi dengan mengeluarkan sitokin, seperti IFN-C dan TNF-A. Telah diketahui bahwa sel T CD8+ juga dapat mensintesis dan mengekspresikan sitokin proinflamasi IL-17, yang terdapat pada jaringan inflamasi pada berbagai penyakit inflamasi pada manusia. Literatur sebelumnya menunjukkan bahwa akumulasi sel-sel ini menyebabkan peradangan dan resistensi insulin.²⁵

Telah dilaporkan bahwa konsentrasi IFN-C berkorelasi positif dengan BMI pasien DM Tipe 2. Pada individu yang mengalami obesitas, kadar IFN-C diproduksi oleh sel T CD8+ meningkat bila dibandingkan dengan individu kurus, yang mungkin memodulasi resistensi insulin. Obesitas yang disebabkan

oleh pola makan tidak mempengaruhi pemeliharaan sel T CD8⁺ memori yang sudah ada sebelumnya, termasuk perolehan fenotip dan fungsi memori jangka panjang.²⁵

Sel NKT

Setelah aktivasi, sel iNKT dapat mengeluarkan sitokin tingkat tinggi, termasuk IL-4 dan IFN- γ . Namun seiring dengan berkembangnya jaringan adiposa selama obesitas, jumlah sel iNKT menurun, hal ini berkorelasi dengan infiltrasi makrofag proinflamasi. Tikus yang kekurangan sel iNKT, ketika diberi makan HFD, menunjukkan berat badan lebih tinggi, bantalan lemak lebih besar, peningkatan glukosa darah puasa (FBG), gangguan tes toleransi glukosa (GTT), dan peningkatan resistensi insulin dibandingkan dengan tikus tipe liar (WT). Setelah penurunan berat badan, jumlah sel iNKT pulih kembali diikuti dengan peningkatan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin.²⁶

Selain glukosa, DM Tipe 2 juga menyebabkan pergeseran homeostatis dari banyak metabolit berbasis karbon lainnya yang terlibat dalam pertahanan melawan infeksi. Ketika seseorang sakit, makan akan terjadi kehilangan nafsu makan dan mengurangi asupan nutrisi. Ini bukan suatu patologi, tetapi proses yang diatur secara hati-hati dan diatur oleh sistem kekebalan tubuh. Akibatnya, tubuh seseorang beralih ke keadaan metabolisme 'puasa' yang meningkatkan penggunaan asam lemak dan badan keton sebagai sumber nutrisi. Banyak patogen mendukung metabolisme glukosa untuk memenuhi kebutuhan metabolisme. Misalnya, sitomegalovirus terbukti secara aktif menginduksi metabolisme glikolitik dalam sel inang untuk mendorong replikasinya, yang akan sangat terganggu jika pengambilan glukosa dicegah dalam sel.¹¹

Meskipun sistem kekebalan tubuh menggunakan sejumlah besar glukosa untuk berfungsi, sel-sel kekebalan tubuh

meningkatkan regulasi transporter glukosa dengan kuat saat aktivasi. Hasilnya, sel T CD8 berfungsi penuh pada konsentrasi glukosa serendah 0,5 mM. Namun, karena DM Tipe 2 didefinisikan sebagai keadaan hiperglikemia bahkan dalam kondisi puasa, strategi untuk membuat patogen glukosa kelaparan ini gagal. Selain itu, metabolisme puasa ini terbukti merangsang sel-sel non-imun untuk mengaktifkan mekanisme seluler bawaannya melawan infeksi.¹⁹

Semua sel berinti mampu menghasilkan interferon tipe I saat terinfeksi. Sinyal alarm ini berpotensi merekrut sel-sel kekebalan ke tempat infeksi. Oleh karena itu, kesalahan bawaan interferon tipe I pada manusia biasanya dikaitkan dengan infeksi mematikan pada usia yang sangat muda. Sebagai respons terhadap pemberian makan, sebagian besar glukosa diserap ke dalam otot dan dengan cepat dikembalikan dalam bentuk laktat. Oleh karena itu, puasa dikaitkan dengan penurunan kadar laktat sistemik.²⁰

Baru-baru ini, laktat terbukti mengganggu produksi IFN-I sebagai respons terhadap infeksi dengan menghambat protein RIG-I yang mendeteksi infeksi virus. Selain hiperglikemia, penderita DM Tipe 2 juga memiliki kadar laktat dalam darah yang lebih tinggi. Akibatnya, kemampuan bawaan sel untuk merekrut sel kekebalan setelah infeksi virus berkurang.¹²

Selain tingkat nutrisi darah, ketidakseimbangan hormon tampaknya menjadi penyebab disfungsi sel kekebalan dalam konteks diabetes. Orang dengan DM Tipe 2 biasanya memiliki kadar insulin dan leptin yang tinggi dalam darahnya dibandingkan dengan orang tanpa penyakit ini, terutama pada tahap awal setelah diagnosis. Mengingat peran imunostimulator dari hormon-hormon ini, hal ini menunjukkan bahwa penderita diabetes telah meningkatkan

respons sel imun. Namun, efektivitas sistem kekebalan tubuh bergantung pada kemampuannya mengoptimalkan respons terhadap patogen tertentu.¹³

Patogen spesifik menyebabkan aktivasi profil transkripsi tertentu dalam sel imun bawaan utama seperti sel dendritik, yang bertanggung jawab untuk aktivasi sel T yang tepat. Misalnya, virus pernapasan syncytial (RSV) dikaitkan dengan tingkat IFN-I dan -III yang tinggi, sedangkan SARS-CoV-2 menyebabkan ekspresi IL-6 yang lebih tinggi.¹⁸

DM tipe 2 merusak diferensiasi sel dendritik, menyebabkan berkurangnya ekspresi molekul kostimulasi CD80 dan CD86, sekaligus mendorong pengembangan sel dendritik plasmaitoid yang menghasilkan interferon tipe I. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penyimpangan hormonal dapat menyebabkan ketidakseimbangan Th1/Th2, yang mengganggu respon imun terhadap virus seperti RSV dan cytomegalovirus. Oleh karena itu, efek imunostimulasi insulin dan leptin pada DM Tipe 2 tidak bermanfaat bagi pasien, karena menyebabkan distorsi yang menyimpang sehingga mengurangi efisiensi respons imun.²¹

Perubahan lingkungan sitokin pasien DM Tipe 2 juga merupakan akibat dari perubahan interaksi antara organ yang terlibat dalam pemeliharaan homeostasis metabolik dan sel imun yang berada di jaringan. Orang dengan DM Tipe 2 cenderung mengalami peningkatan jumlah sitokin proinflamasi dalam sirkulasi, menunjukkan infeksi kronis tingkat rendah. Peradangan ini diperkirakan berasal dari jaringan adiposa visceral.¹⁴

Pada obesitas, adiposit mengalami stres seluler karena penumpukan lemak yang berlebihan. Stres metabolik dideteksi oleh sel-sel dari sistem kekebalan bawaan, seperti sel NK, yang menganggapnya sebagai infeksi

virus dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi, terutama IFN γ . Hal ini, pada gilirannya, mempolarisasi makrofag dari M2 anti-inflamasi menjadi fenotip M1 pro-inflamasi. Makrofag jaringan adiposa yang teraktivasi memicu peradangan lokal dan rekrutmen sel imun lebih lanjut, yang menyebabkan kebocoran sitokin kronis dalam sirkulasi.¹⁴

Terakhir, perubahan patologis pada mikrovaskular merupakan ciri khas diabetes dan mengganggu fungsi organ normal pada organ yang sangat bergantung pada mikrosirkulasi, seperti ginjal, retina, dan sistem saraf tepi. Selain itu, perubahan mikrovaskular berdampak negatif pada kemampuan penderita diabetes untuk memediasi respons imun terhadap lesi pada kulit, yang mengakibatkan infeksi kronis, bisul, dan penyembuhan luka yang buruk. Oleh karena itu, ulkus kaki diabetik merupakan komplikasi umum diabetes, dan kondisi ini dapat berkembang menjadi gangren yang memerlukan amputasi pada anggota tubuh yang terkena. Namun, komplikasi mikrovaskuler pada T2D penting untuk berbagai jenis infeksi, termasuk virus.¹⁴

Diabetes dan Infeksi Virus

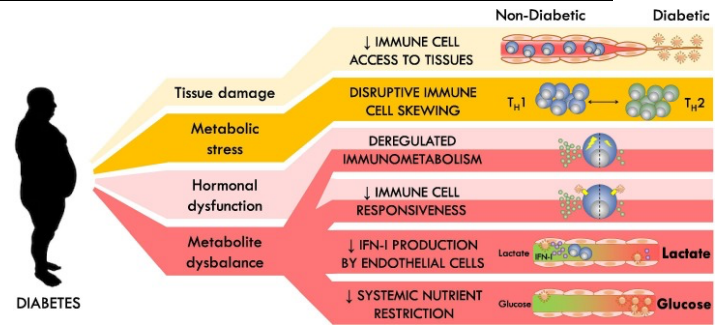
Fakta bahwa sensitivitas insulin sistemik secara aktif diinduksi oleh sitokin menunjukkan bahwa Insulin Resistance (IR) memiliki fungsi fisiologis yang penting dalam konteks infeksi. Pengamatan penting adalah bahwa tanpa adanya disfungsi metabolik, infeksi biasanya tidak mengakibatkan perubahan kadar glukosa darah puasa atau postprandial, karena IR dikompensasi oleh peningkatan keluaran insulin dari pankreas. Oleh karena itu hiperinsulinemia tampaknya menjadi penyebab utama IR yang disebabkan oleh infeksi. Sel imun, terutama sel T teraktivasi, mengekspresikan reseptor insulin pada permukaan selnya.¹⁵

Stimulasi reseptor insulin pada sel T mengaktifkan jalur pensinyalan PI3 kinase,

yang juga merupakan hilir CD28, sebuah molekul ko-stimulasi yang penting untuk aktivasi sel T. Pada sel T, sinyal CD28 dan reseptor insulin tampaknya memiliki fungsi yang tumpang tindih dalam kemampuannya menginduksi pengambilan glukosa, memediasi kelangsungan hidup, dan meningkatkan produksi sitokin. Interferon gamma tampaknya memainkan peran kunci dalam induksi IR setelah infeksi. Infeksi virus merangsang produksi IFN γ oleh sel NK di otot rangka.¹⁶

IFN γ menginduksi penurunan regulasi transkripsional reseptor insulin pada miosit, tetapi tidak pada hepatosit, sehingga menghasilkan IR sistemik. Defisiensi IFN γ atau hilangnya reseptor IFN γ pada miosit mengakibatkan gangguan respons sel T CD8 secara signifikan setelah infeksi virus. Infeksi menyebabkan peningkatan dramatis kadar IL-1 β dalam sirkulasi.¹⁷

Selain mengatur sensitivitas insulin sistemik, produksi insulin pankreas juga dipengaruhi oleh infeksi virus. Memang, berbagai virus telah dikaitkan dengan induksi T1D dan penghancuran sel beta pankreas. Singkatnya, infeksi virus meningkatkan resistensi insulin sistemik dan meningkatkan produksi insulin karena proses fisiologis yang diatur oleh sistem kekebalan yang bertujuan untuk meningkatkan pertahanan kita terhadap serangan patogen. Sistem ini gagal dalam konteks disfungsi metabolisme yang sudah ada sebelumnya dan oleh karena itu berkontribusi pada pembentukan T2D.



Gambar 2. Hubungan Kontrol Glikemik dengan Insidensi Penyakit Virus pada DM.²⁴

Diabetes dan Infeksi Bakteri

Hiperglikemia menginduksi peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler sehingga menurunkan kadar adenosin trifosfat (ATP), yang pada gilirannya menyebabkan berkurangnya kemampuan fagositosis sel polimorfonuklear. Koreksi hiperglikemia menyebabkan penurunan signifikan kadar kalsium intraseluler, peningkatan kandungan ATP, dan peningkatan fagositosis. Lingkungan hiperglikemik juga menghambat glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) yang mengakibatkan peningkatan apoptosis leukosit polimorfonuklear, dan mengurangi transmigrasi leukosit polimorfonuklear melalui endotelium.³¹

Produksi superoksida berkurang seiring dengan peningkatan paparan glikemik dan akibatnya mengakibatkan penurunan pembunuhan mikroba. Hiperglikemia dikaitkan dengan peningkatan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGE). Albumin AGE telah terbukti berikatan dengan reseptor AGE (RAGE) yang ada pada neutrofil. Pengikatan ini menghambat migrasi transendotel dan *Staphylococcus aureus* menginduksi produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang mengakibatkan gangguan pembunuhan bakteri.

Hiperglikemia juga berdampak buruk pada komponen humoral dari imunitas bawaan. Defisiensi komplemen C4 serta penurunan

aktivasi komplemen telah ditunjukkan pada diabetes. Hal ini mengakibatkan penurunan opsonisasi dan fagositosis mikroba.³¹

Komplikasi Kronik

Neuropati diabetik perifer berkontribusi terhadap komponen motorik, otonom, dan sensorik dari ulkus kaki neuropatik. Kerusakan pada neuron motorik otot kaki dapat menyebabkan ketidakseimbangan fleksor dan ekstensor, kelainan anatomi, dan akhirnya ulserasi kulit. Kerusakan pada saraf otonom mengganggu fungsi kelenjar keringat di kaki yang menyebabkan penurunan kemampuan melembabkan kulit, mengakibatkan keretakan epidermis dan kerusakan kulit.³¹

Terakhir, komponen sensorik yang terkena mengakibatkan hilangnya sensasi pada kaki dan berkurangnya kesadaran terhadap cedera ringan. Dengan iskemia, sering kali akibat penyakit arteri perifer terkait, neuropati dapat mengakibatkan gangguan pertahanan penghalang, ulkus kulit yang sulit disembuhkan, dan peningkatan risiko infeksi sekunder dan gangren.³¹

Neuropati otonom paru pada diabetes mengurangi pembersihan mukosiliar dan mempengaruhi paru terhadap infeksi. Selain itu, hiperglikemia dan resistensi insulin mengganggu pertahanan paru-paru yang dimediasi surfaktan D kolektif pada diabetes. Persimpangan longgar antara sel-sel epitel saluran napas, yang meningkatkan gradien glukosa transepitel seiring dengan peningkatan konsentrasi glukosa cairan permukaan saluran napas akibat hiperglikemia, dapat mengurangi pertahanan saluran napas terhadap infeksi, sehingga menyebabkan pertumbuhan bakteri paru yang berlebihan pada diabetes.³¹

Sebuah penelitian menilai prognosis pasien Herpes Zoster dengan DM Tipe 2 dan dengan pasien non-DM. Pasien Herpes Zoster dengan DM Tipe 2 memiliki resiko lebih tinggi

untuk mengalami hospitalisasi dan re-admisi pasca perawatan dibandingkan pasien non DM. Selain itu, dibandingkan dengan pasien non DM yang sama-sama menjalani rawat inap, pasien dengan DM memiliki *length of stay* (LOS) yang lebih lama dibandingkan pasien non-DM.³²

KESIMPULAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan penyakit yang tidak hanya memiliki implikasi terhadap pembuluh darah baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler, tetapi juga dapat memengaruhi sistem imunitas tubuh. Berbagai patomekanisme yang terjadi dalam kasus DM Tipe 2 baik dalam tingkat seluler maupun dalam hal neuroendokrin berperan dalam menurunkan imunitas tubuh pasien, termasuk pada kasus ini. Terjadinya reaktivasi virus varicella zoster terjadi salah satunya apabila terjadi penurunan sistem imun host disertai dengan adanya paparan dari virus tersebut secara berulang. Dari kasus ini, dapat diambil pelajaran bahwa tingkat kontrol glukosa darah pada pasien DM Tipe 2 merupakan parameter yang penting, tidak hanya bagi kondisi endotel vaskuler tetapi juga dapat menjadi pertanda kerusakan sistem imunologi apabila pengontrolan glukosa darah gagal dilaksanakan dengan maksimal. Keunikan kasus ini dibandingkan pasien non-DM ialah bahwa pada pasien non-DM, kasus infeksi sekunder jarang ditemukan, namun dengan adanya DM, maka infeksi sekunder lebih mudah terjadi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh pihak yang membantu dalam penyusunan naskah ini dan terutama pada pasien dan keluarga pasien yang bersedia untuk dijadikan narasumber dalam laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin. 2021.
2. Nair PA, Patel BC. Wart. [Diperbarui 2 November 2021]. Dalam: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Januari. [diakses pada 18 Desember 2023]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
3. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019.h.3035-58
4. Poirrier, J.-E., Meyers, J. L., Nagar, S. P., Patterson, B. J., Glasser, L. I., & Jabbour, S. A. (2022). *Herpes Zoster Incidence and Burden in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Retrospective Database Analysis*. <https://doi.org/10.2337/figshare.20736703.v1>
5. Papagianni, M., Metallidis, S., & Tziomalos, K. (2018). Herpes zoster and diabetes mellitus: A Review. *Diabetes Therapy*, 9(2), 545–550. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0394-4>
6. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-449. doi: 10.2174/157339981566619102408583
8. PMID: 31657690; PMCID: PMC7475801.
7. Maurya, R., & Namdeo, M. (2022). Leptin: An immunological adjuvant to improve vaccine response in infectious diseases. *System Vaccinology*, 153–176. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85941-7.00004-8>
8. Kim, H., Kang, J.-H., Jung, D.-I., Kang, B.-T., Chang, D., & Yang, M.-P. (2021). A preliminary evaluation of the circulating leptin/adiponectin ratio in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and concurrent diabetes mellitus. *Domestic Animal Endocrinology*, 74, 106506. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106506>
9. Bidulescu, A., Dinh, P. C., Sarwary, S., Forsyth, E., Luetke, M. C., King, D. B., Liu, J., Davis, S. K., & Correa, A. (2020). Associations of leptin and adiponectin with incident type 2 diabetes and interactions among African Americans: The Jackson Heart Study. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0511-z>
10. Ashraf, R., Khan, M. S., Lone, S. S., Bhat, M. H., Rashid, S., Majid, S., & Bashir, H. (2022). Implication of leptin and leptin receptor gene variations in type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(1), 19–31. <https://doi.org/10.14740/jem785>
11. Wensveen F.M., Sestan M., Turk Wensveen T., Polic B. 'Beauty and the beast' in infection: How immune-endocrine interactions regulate systemic metabolism in the context of infection. *Eur J Immunol*. 2019;49:982–995.
12. Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 11.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>
13. Ferlita, S., Yegiazaryan, A., Noori, N., Lal, G., Nguyen, T., To, K., & Venketaraman, V. (2019). Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2219. <https://doi.org/10.3390/jcm8122219>
 14. Ayelign B., Negash M., Genetu M., Wondmagegn T., Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res.* 2019;2019:6196532.
 15. Yoo S.G., Han K.D., Lee K.H., La Y., Kwon D.E., Han S.H. Impact of cytomegalovirus disease on new-onset type 2 diabetes mellitus: population-based matched case-control cohort study. *Diabetes Metab J.* 2019;43:815–829.
 16. Wang Q., Fang P., He R., Li M., Yu H., Zhou L., et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Adv.* 2020 6:eaz7086
 17. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World J Clin Cases.* 2021 Oct 6;9(28):8327-8339. doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8327. PMID: 34754842; PMCID: PMC8554438.
 18. Singh, M., Barrera Adame, O., Nickas, M., Robison, J., Khatchadourian, C., & Venketaraman, V. (2022). Type 2 diabetes contributes to altered adaptive immune responses and vascular inflammation in patients with SARS-COV-2 infection. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.83355>
 19. Ayelign, B., Negash, M., Genetu, M., Wondmagegn, T., & Shibabaw, T. (2019). Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *Journal of Immunology Research*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/6196532>
 20. Prada-Medina C.A., Fukutani K.F., Pavan Kumar N., Gil-Santana L., Babu S., Lichtenstein F., West K., Sivakumar S., Menon P.A., Viswanathan V., Andrade B.B., Nakaya H.I., Kornfeld H. Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1999. doi: 10.1038/s41598-017-01767-4
 21. Carey I.M., Critchley J.A., DeWilde S., Harris T., Hosking F.J., Cook D.G. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41(3):513–521.
 22. Zhou, T., Hu, Z., Yang, S., Sun, L., Yu, Z., & Wang, G. (2018). Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/7457269>
 23. C. Zhang, C. Xiao, P. Wang et al., “The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy,” *Human Immunology*, vol. 75, no. 4, pp. 289–296, 2014.
 24. S. H. Khan, E. A. Hemann, K. L. Legge, L. A. Norian, and V. P. Badovinac, “Diet-induced obesity does not impact the generation and maintenance of primary memory CD8 T cells,” *Journal*

- of Immunology, vol. 193, no. 12, pp. 5873–5882, 2014.
25. A. Miya, A. Nakamura, H. Miyoshi et al., “Impact of glucose loading on variations in CD4+ and CD8+ T cells in Japanese participants with or without type 2 diabetes,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, p. 81, 2018.
 26. N. Yuan, H. F. Zhang, Q. Wei, P. Wang, and W. Y. Guo, “Expression of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells, interleukin 10 and transforming growth factor β in newly diagnosed type 2 diabetic patients,” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 126, no. 2, pp. 96–101, 2018.
 27. Hidayat, S. Buku Panduan Herpes Zoster di Indonesia. (Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Kelompok Studi Herpes Indonesia (KSHI), 2014).
 28. Sim JH, Cho HS, Kim YD, Mun J, Kim SB, Lee JH, Leem JG. The Association between Herpes Zoster and Increased Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Matched Control Study. *Curr Oncol*. 2021 Jul 17;28(4):2720-2730. doi: 10.3390/currenocol28040237. PMID: 34287294; PMCID: PMC8293079.
 29. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):723-734.
 30. Han Y, Zhang J, Chen N, He L, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(3):CD005582.
 31. Nagendra L, Boro H, Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes. [Updated 2022 Apr 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579762/>
 32. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Ampudia-Blasco FJ, Díez-Domingo J. Risk and impact of herpes zoster on patients with diabetes: A population-based study, 2009-2014. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Nov 2;13(11):2606-2611. doi: 10.1080/21645515.2017.1368600. PMID: 28933622; PMCID: PMC5798425.