



Polyarteritis Nodosa: Sebuah Tinjauan Pustaka

Luh Egitha Widyarama Putri¹, Aulia Riezka Rahim²

^{1,2}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

Abstrak

Polyarteritis nodosa (PAN) merupakan vaskulitis nekrotikans sistemik yang sebagian besar menargetkan pembuluh darah arteri berukuran sedang. Faktor risiko lingkungan yang terkait dengan polyarteritis nodosa adalah infeksi virus hepatitis B. Manifestasi klinis polyarteritis nodosa menyerang multisistemik. Diagnosis polyarteritis nodosa membutuhkan integrasi dari manifestasi klinis, temuan angiografi, dan biopsy. Terapi pada polyarteritis nodosa sangat bergantung pada keparahan penyakit. Pengobatan yang diberikan berupa kombinasi kortikosteroid dosis tinggi dan agen immunosupresif. Polyarteritis nodosa yang tidak diterapi dapat memiliki prognosis yang buruk, namun hasilnya dapat meningkat signifikan dengan melakukan pengobatan. Pendekatan tim interprofesional dapat mencapai manajemen perawatan yang baik. Pasien dengan polyarteritis nodosa harus diberikan edukasi terkait dengan proses penyakit, progresivitas penyakit, serta sangat penting disarankan untuk menjaga kepatuhan obat untuk mencegah komplikasi.

Kata Kunci : Polyarteritis nodosa, Vaskulitis, Tatalaksana

Polyarteritis Nodosa: a Literature Review

Abstract

Polyarteritis nodosa (PAN) is a systemic necrotizing vasculitis predominantly targeting medium-sized arteries. The major environmental factor associated with polyarteritis nodosa is Hepatitis-B virus infection. Clinical manifestations of polyarteritis nodosa are multisystemic. Diagnosis requires the integration of clinical, angiographic, and biopsy findings. The treatment for polyarteritis nodosa is dependent on the severity of the disease. Current treatment is high-dose corticosteroids, which are combined with immunosuppressive agents. Untreated polyarteritis nodosa has a poor prognosis; however, outcomes have significantly improved with treatment. Polyarteritis nodosa is a multi-system necrotizing vasculitis that has many aspects to its treatment and management which is best accomplished with an interprofessional team approach. Patients with polyarteritis nodosa should be educated regarding the disease process and the possibility of progressive disease and should be advised that medication regimen adherence is vital to prevent these complications.

Keywords: Polyarteritis nodosa, Vaskulitis, Management

PENDAHULUAN

Polyarteritis nodosa (PAN) adalah vaskulitis sistemik yang pertama kali dijelaskan oleh Adolph Kussmaul dan Rudolph Maier pada tahun 1866. Polyarteritis nodosa dapat mempengaruhi pembuluh arteri yang berukuran sedang dan kecil (Stanton and Tiwari, 2022). Penyebab PAN adalah idiopatik dan dapat dipicu oleh spesifik agen seperti virus hepatitis B (HBV). Angka insiden PAN pada penduduk di negara – negara Eropa berkisar 1,6 kasus/juta penduduk. Prevalensi PAN sekitar 31 kasus/juta. Polyarteritis nodosa dapat menyerang dari segala jenis kelamin, usia, atau latar belakang

etnis. Namun, saat ini PAN menjadi penyakit yang langka akibat adanya penurunan infeksi HBV yang dicapai melalui vaksinasi (Hernández-rodríguez *et al.*, 2014). Berkembangnya vaksin HBV mampu menurunkan persentase PAN sebesar 5% dari 36% (Howard *et al.*, 2015).

METODE

Penelitian ini merupakan *literature review* yaitu tulisan yang diperoleh dari meninjau atau mengkaji kembali berbagai literatur yang telah dipublikasikan sebelumnya. Tulisan *literature review* ini disusun menggunakan studi kepustakaan pada jurnal penelitian terdahulu, jurnal tinjauan pustaka dan buku. Sumber studi yang digunakan dalam tulisan ini diperoleh melalui database berupa jurnal atau buku yang dipublikasikan melalui *Pubmed*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi

Vaskulitis merupakan suatu kondisi yang dikarakteristikan dengan adanya inflamasi pada pembuluh darah. Para ahli telah menemukan lebih dari 30 jenis vasculitis (Shraddha Jatwani, 2022). Vasculitis juga bisa digolongkan sebagai vasculitis primer dan vasculitis sekunder. Vasculitis primer merupakan vasculitis yang disebabkan oleh adanya inflamasi pada pembuluh darah, sedangkan vasculitis sekunder merupakan vasculitis yang disebabkan oleh adanya penyakit yang mendasari (Okazaki, Shinagawa and Mikage, 2017). Polyarteritis Nodosa atau yang selanjutnya disingkat PAN adalah vaskulitis sistemik yang menyerang arteri muskular berukuran kecil atau sedang (Kumar *et al.*, 2015). Vaskulitis sendiri merupakan suatu kondisi dimana terjadi reaksi inflamasi pada pembuluh darah. Tidak seperti kebanyakan *small-sized vasculitis*, PAN tidak berasosiasi dengan ANCA (*Anti-neutrophile Cytoplasmic Antibodies*) (Stanton and Tiwari, 2022). Umumnya pembuluh darah yang diserang pada penyakit PAN adalah pembuluh darah viseral dan juga organ lain seperti ginjal, namun tidak sampai mengenai arteri pulmo (Kumar *et al.*, 2015; Stanton and Tiwari, 2022). Sekitar 1/3 penderita PAN menderita hepatitis B kronik yang mengakibatkan pembentukan kompleks imun yang mengandung antigen Hepatitis B yang menegendap di pembuluh darah yang diserang (Kumar *et al.*, 2015).

Epidemiologi

PAN pertama kali dilaporkan pada tahun 1852 oleh Karl Rokitansky, seorang ahli patologi dari Universitas Vienna. Laporan pertama mendeskripsikan seorang pria berusia 23 tahun yang mengalami gejala demam selama 5 hari dan disertai dengan diare (Diner and Barnhard, 2021). Frekuensi penderita PAN cenderung lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (Virgilio *et al.*, 2016; Stanton and Tiwari, 2022). PAN biasanya ditemukan pada pada kelompok usia paruh baya dan lanjut

usia (Stanton and Tiwari, 2022). Rata-rata usia penderita PAN adalah 50 tahun, dan puncak insidensi ada pada dekade 5 – 6 kehidupan (Virgilio *et al.*, 2016). PAN jarang terjadi pada anak-anak, dan pada kebanyakan kasus anak, PAN hanya bermanifestasi pada area kulit (Cutaneous PAN) (Matteoda *et al.*, 2015).

Etiologi dan Patofisiologi

Penyebab utama PAN masih belum jelas ditemukan atau idiopatik, walaupun kuat dugaan bahwa mekanisme sistem imun tubuh berperan aktif dalam patogenesisnya (Virgilio *et al.*, 2016; Stanton and Tiwari, 2022). Sama seperti jenis vasculitis yang lain, adanya gangguan pada fungsi sel endotel akan mengaktifkan reaksi inflamasi terjadi secara terus-menerus (Virgilio *et al.*, 2016). Pada penderita PAN akan ditemukan adanya peningkatan level serum interferon- γ dan IL-2 serta peningkatan level serum IL-8 (Virgilio *et al.*, 2016). Peningkatan sedang terjadi pada TNF (*tumor necrosis factor*)- α dan IL-1 β . TNF- α dan interferon- γ akan meningkatkan ekspresi MHC-I dan menyebabkan terekspresinya MHC-II yang akan mempresentasikan antigen ke T-cell (Virgilio *et al.*, 2016).

Inflamasi bisa terjadi mulai dari lamina intima pembuluh darah dan secara progresif merusak seluruh lapisan dinding pembuluh darah yang menyebabkan nekrosis fibrinoid (Virgilio *et al.*, 2016).. Aneurisma terjadi pada pembuluh darah yang melemah dan meningkatkan risiko ruptur dinding pembuluh darah dan terjadi perdarahan. Trombus akan terbentuk pada area lesi. Ketika lesi semakin progresif, proliferasi pada lamina intima atau media akan menyebabkan obstruksi dan iskemia atau infark jaringan (Virgilio *et al.*, 2016).

Seperti yang sudah disinggung sebelumnya, PAN juga memiliki hubungan erat dengan Hepatitis B Virus (HBV) (Virgilio *et al.*, 2016; Stanton and Tiwari, 2022). Pada HBV- associated PAN, ada 2 mekanisme yang sudah ditemukan (Virgilio *et al.*, 2016). Pertama, replikasi dari virus menyebabkan terjadinya injuri atau kerusakan pada dinding pembuluh darah. Kedua, kerusakan pembuluh darah diakibatkan oleh adanya sirkulasi faktor-faktor sistem imun. Faktor-faktor ini yang akan menyebabkan aktifnya kaskade komplemen yang akan menarik dan mengaktifkan neutrophil (Virgilio *et al.*, 2016). Biasanya pasien hepatitis B akan menunjukkan gejala PAN pada 6 bulan pertama setelah terinfeksi (Virgilio *et al.*, 2016; Stanton and Tiwari, 2022).

Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala PAN biasanya melibatkan area kulit dan saraf perifer. Pada kulit dapat ditemukan purpura, livedoid atau reticularis, nodulus subkutan, dan ulserasi nekrotik (Howard *et al.*, 2015). Lokasi munculnya manifestasi klinis pada kulit biasanya terbatas hanya pada area ekstremitas bawah (Matteoda *et al.*, 2015). Manifestasi utama yang menyerang saraf adalah *mononeuritis*

multiplex (Howard et al, 2015). Pada tahap awal, *mononeuritis multiplex* kemungkinan akan berdampak hanya pada gangguan sensorik seperti hiperestesia atau hipoestesia. Namun, jika hal ini semakin progresif dapat menyebabkan *wrist-drop* dan *foot-drop* (Sangolli and Lakshm, 2019).

Gejala sistemik yang timbul pada penderita PAN antara lain lemah, demam, sakit kepala dan penurunan BB tanpa sebab (Kumar et al, 2015; Howard et al, 2015). Selain itu pembuluh darah yang terserang juga dapat meluas sehingga manifestasi klinis dapat bervariasi dan membingungkan (Kumar et al, 2015). Pada penderita PAN juga dapat mengalami hipertensi yang meningkat secara cepat akibat keterlibatan arteri renalis; sensasi nyeri pada abdomen dan feses berdarah akibat adanya lesi vascular pada saluran GI; dan juga neuritis perifer terutama pada saraf motorik (Kumar et al, 2015).

Tabel 1. Manifestasi Klinis PAN (Hernández-rodríguez *et al.*, 2014)

	Frekuensi (%)
Gejala sistemik	
Demam	31-69
Kehilangan BB	16-69
Myalgia	30-59
Arthralgia	44-58
Cutaneous	28-58
Nodule	17
Livedo	16
Manifestasi Neurologi	40-79
Mononeuritis multiplex	38-72
Neuropati perifer	74
SSP	2-28
Cranial nerve palsy	<2
GI Tract	14-44
Nyeri abdomen	36-97
Mual dan muntah	32
Diare	16
Melena	3-5
Hematemesis	8
Peritonitis	13
Esophageal ulceration	5
Gastroduodenal ulceration	32
Colorectal ulceration	5
Urologi dan renal	8-66
Hipertensi	10-63

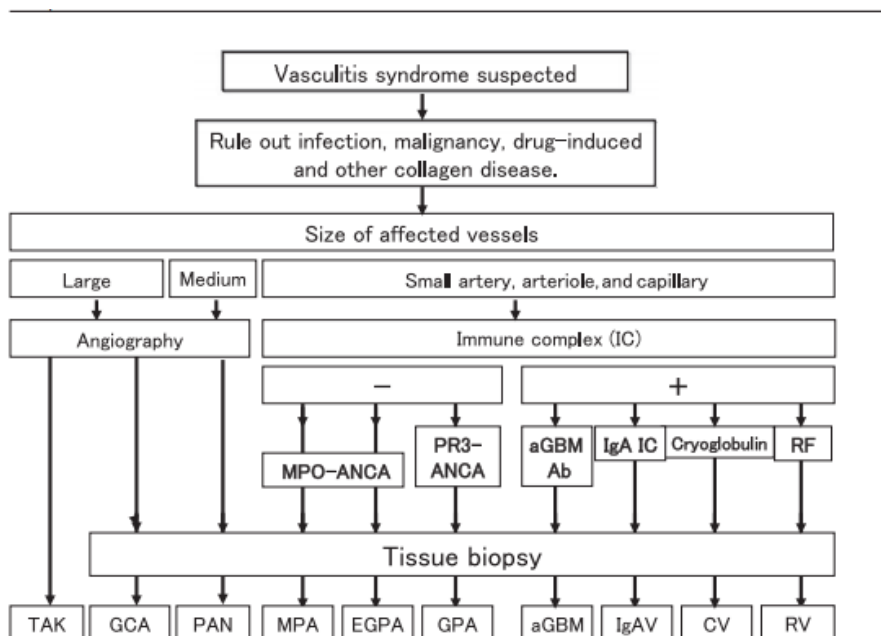
Hematuria	15
Proteinuria	22
Epydidimitis	2-18
Manifestasi Ophtalmologi	3-44
Cardiac disease	4-30
Repiratory tract disease	
Pleuritis	5

Diagnosis Banding

Diagnosis banding PAN dan manifestasi klinisnya sangat luas termasuk proses infeksius pada jenis vasculitis lain yaitu antara lain (Stanton and Tiwari, 2022) :

- *Infective endocarditis*
- *Myotic aneurysm* dengan emboli
- HIV
- Granulomatosis dengan polyangiitis
- *Microscopic polyangitis*
- Eosinophilic granulomatosis dengan polyangiitis (churg-strauss)
- Vaskulitis Immunoglobulin A (hencoh- scholein purpura)
- *Cryoglobulinemic vasculitis*
- Vasculitis yang diinduksi obat

Diagnosis



Gambar 1. Algoritma Diagnosis Vaskulitis (Okazaki, Shinagawa and Mikage, 2017)

Diagnosis PAN didasari oleh penggabungan hasil temuan manifestasi klinis, tes angiografi, dan biopsy (Virgilio *et al.*, 2016). Secara klinis, PAN dicurigai pada pasien dengan gejala-gejala klinis yang sudah disinggung pada poin sebelumnya. Gejala klinis yang paling sering ditemui antara lain *mononeuritis complex* untuk manifestasi neurologis. Sedangkan purpura, lesi livedoid, nodul subkutan, dan ulser nekrotik menjadi gejala klinis paling sering pada kulit (Hernández-rodríguez *et al.*, 2014).

Pada Pemeriksaan angiography, mikroaneurisme pembuluh darah sedang menjadi tanda penyakit PAN. Lesi arteriographic yang khas pada PAN adalah mikroaneurisma arterial saccular atau fusiform dengan diameter 1-5 mm. Dimana lesi ini muncul bersamaan dengan adanya lesi stenotik terutama pada arteri mesentrical, renal, dan hepatic (Virgilio *et al.*, 2016).

Pada Pemeriksaan biopsi untuk diagnosis PAN, jaringan yang paling sering dipilih adalah jaringan kulit (termasuk lapisan lemak subkutan dengan arteri berukuran sedang), nervus suralis, superficial peroneal atau nervus radial superficialis, dan juga otot. Biopsy renal dan liver bukan menjadi pilihan utama dalam diagnosis PAN karena memiliki risiko perdarahan akibat ruptur yang tinggi (Virgilio *et al.*, 2016). Pada Pemeriksaan biopsi, ditemukan adanya nekrosis pada arteri berukuran kecil atau sedang atau terdapat aneurisma atau oklusi pada pembuluh darah arteri kecil atau sedang sebagai kondisi utama (Matteoda *et al.*, 2015). Kondisi ini diikuti oleh 5 kriteria lain, yaitu gangguan kulit (*livedo reticularis*, *superficial* dan *deep ulceration*), myalgia atau nyeri otot, hipertensi sistolik atau diastolik, neuropati perifer, dan gangguan pada ginjal dimana akan terdapat proteinuria >0.3 g/hari dan juga hematuria (Matteoda *et al.*, 2015).

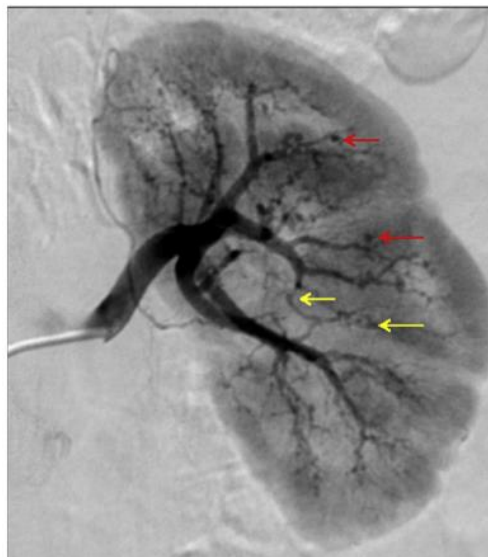
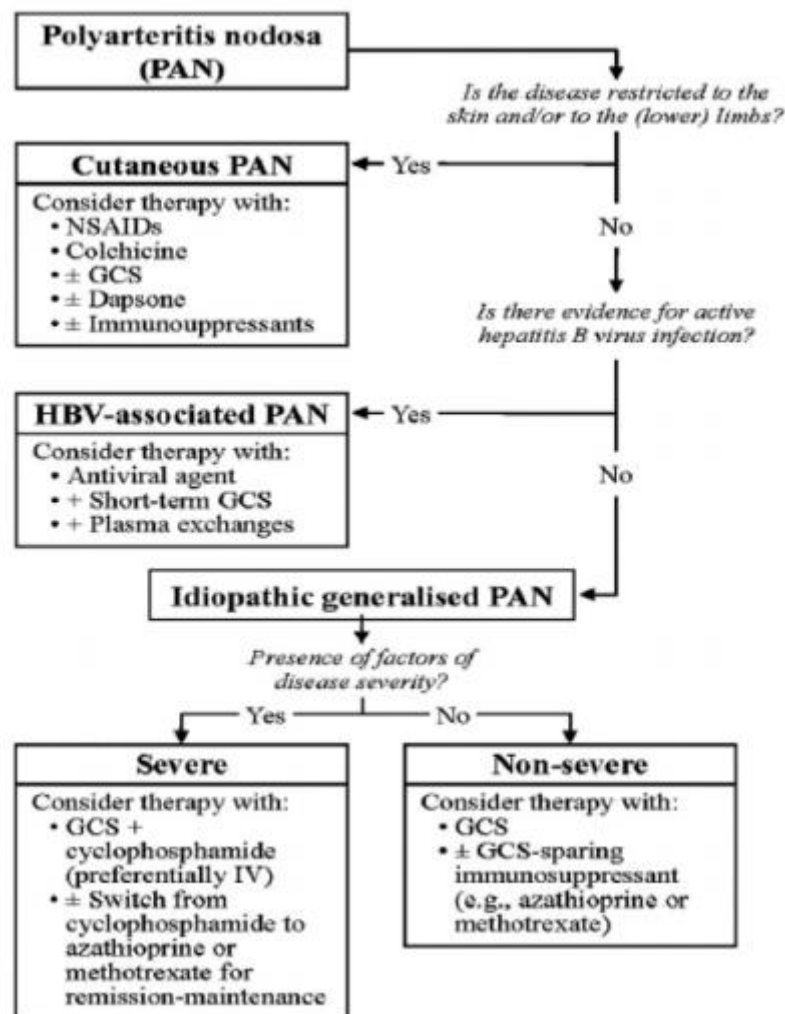


Fig. 2. A 27-year-old man who presented with headache, hypertension, and renal insufficiency. A left renal artery angiogram demonstrates multiple small aneurysms (red arrows) with segmental or subsegmental irregular narrowing (yellow arrows). From: Howard T, Ahmad K, Swanson JA, Misra S. Polyarteritis nodosa. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:247-51.

Gambar 2. Hasil Pemeriksaan Angiografi Ginjal

(Howard et al, 2015)

Tatalaksana



Gambar 3. Algoritma Tatalaksana (Virgilio *et al.*, 2016)

a. Tatalaksana untuk PAN idiopatik

Pada kasus PAN dengan keparahan sedang dapat diberikan glukokortikoid. Saat sudah mulai membaik, dapat diberikan Prednisone atau Prednisolon dengan dosis 1 mg/kgBB/hari (Virgilio *et al.*, 2016; Stanton and Tiwari, 2022). Bila terdapat kerusakan organ, maka bisa diberikan cyclophosphamide secara IV atau oral dengan dosis 2 mg/kgBB/hari untuk oral atau 600 mg/m² dengan rentang 2-4 minggu untuk IV sebagai tambahan corticosteroid (Matteoda *et al.*, 2015).

b. Tatalaksana untuk HBV -associated PAN

Pendekatan pengobatan HBV-associated PAN ialah dengan pemberian antiviral (Stanton and Tiwari, 2022). Pada pasien dengan kasus sedang, pemberian antiviral harus dilakukan sebelum diberikan obat *immunosuppressive* (Virgilio *et al.*, 2016). Pada pasien

PAN dengan kasus berat, dapat diberikan perawatan dengan glukokortikoid dan *plasma exchange* sebagai tambahan terapi antiviral. Glukokortikoid diberikan dengan dosis awal 1 mg/kgBB/hari selama 2 minggu (Stanton and Tiwari, 2022). Setelah 2 minggu, pemberian akan dihentikan untuk meningkatkan pembersihan HBV-infected hepatocyte. Sebagai tambahan, akan dilakukan *plasma exchange* untuk mengurangi kompleks imun sebagai determinan utama inflamasi pembuluh darah dan pemberian antiviral agents untuk mengurangi replikasi virus. *Plasma exchange* akan diberikan sampai 2-3 minggu. Sedangkan untuk terapi antiviral akan diberikan sampai 6-12 bulan (Virgilio *et al.*, 2016).

c. Cutaneous PAN

Cutaneous PAN merupakan jenis PAN yang tidak sampai merusak fungsi organ sehingga tatalaksananya tidak seperti idiopatik PAN. Terapi lini pertamanya adalah pemberian salisilat atau obat anti-inflamator non-steroid lainnya (Virgilio *et al.*, 2016).

Sebagai kesimpulan, tatalaksana idiopatik PAN adalah dengan pemberian kombinasi glukokortikoid dan cyclophosphamide. Untuk HBV-associated PAN diberikan tatalaksana yang sedikit berbeda dimana fokusnya adalah pada pemberian terapi antiviral untuk mengontrol infeksi. Sedangkan pada cutaneous PAN membutuhkan tatalaksana yang lebih ringan dibandingkan dua lainnya.

Prognosis

Angka kejadian berulang atau relaps pada PAN cukup tinggi. PAN yang tidak diberikan tatalaksana memiliki prognosis yang buruk dan akan meningkat dengan pemberian tatalaksana yang tepat. Penyebab utama kasus meninggal pada PAN adalah gagal ginjal dan infark pada mesentrica, cardiac, dan serebral. Relaps sering terjadi dalam kurun waktu 5 tahun dan ketika SSP sudah terlibat maka akan memperlambat proses penyembuhan dan memiliki prognosis yang lebih buruk (Stanton and Tiwari, 2022).

Prognosis paling baik terdapat pada pasien dengan cutaneous PAN dimana hanya bagian kulit saja yang terdampak, namun tetap memiliki risiko relaps yang tinggi. Tanpa perawatan sama sekali pasien memiliki risiko kematian dalam 5 tahun mencapai 10-20% dimana 50% nya meninggal dalam waktu 3 bulan pertama. Dengan pemberian terapi kortikosteroid, pasien yang bertahan hingga 5 tahun berkisar 50-60% (Stanton and Tiwari, 2022).

Komplikasi

Terdapat beberapa komplikasi yang berkaitan dengan PAN, antara lain (Stanton and Tiwari, 2022):

- Ulser kulit
- Infark
- Encelophaty

- Stroke
- Gagal jantung
- Gagal ginjal
- Bowel infarction
- GI bleeding
- Peripheral neuropathy

KESIMPULAN

Polyarteritis Nodosa (PAN) adalah vaskulitis sistemik yang menyerang arteri muskular berukuran kecil atau sedang. Secara Etiologi dan patogenesis PAN masih belum ditemukan secara jelas. Penyakit polyarteritis nodosa dapat melibatkan organ tunggal hingga kerusakan multi organ visceral. Dalam mendiagnosis PAN dibutuhkan integrasi berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan angiografi, dan temuan biopsy. PAN perlu diberikan tatalaksana dan terapi yang tepat untuk mengurangi angka kejadian berulang PAN yang cukup tinggi dan mencegah prognosis yang buruk. Selain itu, pasien yang terdiagnosis PAN perlu diberikan edukasi mengenai proses penyakit, progresivitas penyakit, dan mengenal komplikasi penyakit PAN yang menyerang banyak sistem organ. Pasien juga harus diberitahu mengenai pentingnya menjaga kepatuhan pengobatan untuk mencegah komplikasi dan konseling terkait penggunaan obat immunosupresan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Diner, W. C. and Barnhard, H. J. (2021) 'Acute diverticulitis', *Seminars in Roentgenology*, 8(4), pp. 415–431. doi: 10.1016/0037-198X(73)90111-9.
- Hernández-rodríguez, J. *et al.* (2014) 'Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa', pp. 1–6. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.029.
- Howard, Travis; Ahmad Kinza; Swanson, Jerome (Allen); Misra, S. (2015) 'Polyarteritis Nodosa', 17(4), pp. 247–251. doi: 10.1053/j.tvir.2014.11.005.Polyarteritis.
- Matteoda, M. A. *et al.* (2015) 'Cutaneous polyarteritis nodosa*', 1(Iv), pp. 188–190.
- Okazaki, T., Shinagawa, S. and Mikage, H. (2017) 'Vasculitis syndrome — diagnosis and therapy', (April 2015), pp. 72–78. doi: 10.1002/jgf2.4.
- Sangolli, P. M. . P. M. S. and Lakshmi, D. V. (2019) 'Vasculitis : A Checklist to Approach and Treatment Update for Dermatologists', pp. 617–626. doi: 10.4103/idoj.IDOJ.
- Shraddha Jatwani, A. G. (2022) 'Vasculitis', pp. 1–10.

Stanton, M. and Tiwari, V. (2022) 'Polyarteritis Nodosa', pp. 1–6.

Virgilio, A. De *et al.* (2016) 'Autoimmunity Reviews Polyarteritis nodosa : A contemporary overview', *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., 15(6), pp. 564–570. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.015.