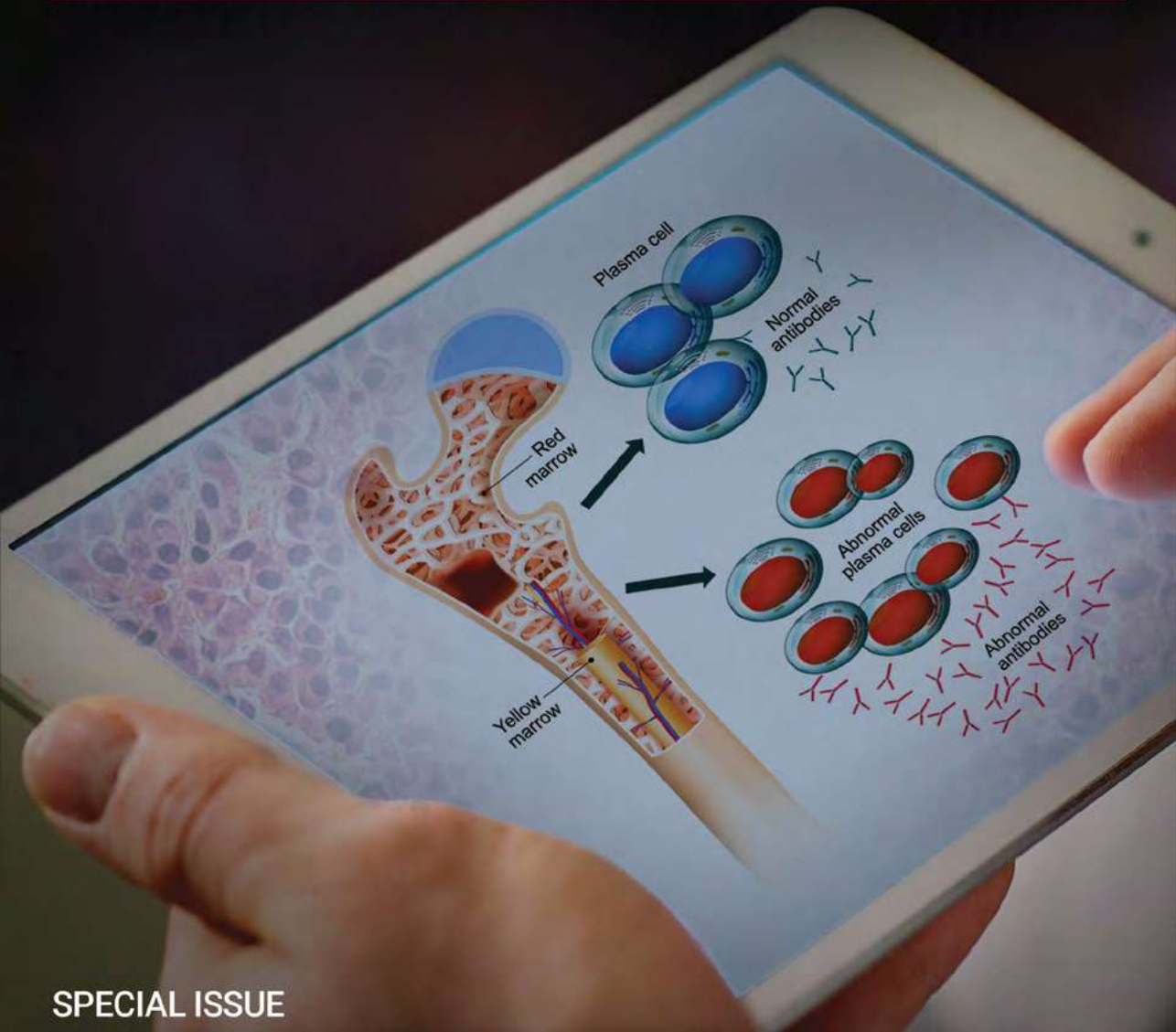


MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

DIAGNOSIS DAN TERAPI TERKINI MULTIPLE MYELOMA

*Acute Mesenteric Venous Thrombosis with a History of Recurrent
DVT in Young Age: A Case Report* hal. 61

*Pubertas Prekoks Perifer Isoseksual
Akibat Juvenile Granulosa Cell Tumor* hal. 39



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Raymond R. Tjandrawinata, PhD, DSc, MBA, FRSC

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm., Apt.

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

Puji Rahayu, S.Farm., Apt.

Anggie Karunia Septi Kristyanti, S.Farm., Apt., MM.

Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si., Apt.

Natalia Ni Putu Olivia Paramita S.D., S.Farm., Apt.

Marlina Rosalinda S., S.Farm., Apt.

Cosmas Mora Yudiantmoko, S.Farm, Apt.

Kartika Widyanty, S. Farm., Apt.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D.

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

Website: <https://cme.medicinus.co/>

www.dexa-medica.com

Contents

2 Instruction for Authors

LEADING ARTICLE:

3 Diagnosis dan Terapi Terkini *Multiple Myeloma*

SEKILAS PRODUK

20 Fonkozomib

RESEARCH

23 Pengaruh *Astaxanthin* Oral terhadap Kadar Serum *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-a) pada Pasien *Acne Vulgaris*

32 Analisis *In Silico* pada *Virgin Coconut Oil* (VCO) untuk Terapi Dermatitis Atopik

CASE REPORT

39 Pubertas Prekoks Perifer Iseksual Akibat *Juvenile Granulosa Cell Tumor*

50 Hemangioma Verukosa

61 *Acute Mesenteric Venous Thrombosis with a History of Recurrent DVT in Young Age: A Case Report*

MEDICAL REVIEW

65 Inflamasi dalam Patologi Penyakit Alzheimer

74 Tata Laksana *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dalam Masa Pandemi Covid-19

PATIENT COMPLIANCE

82 Peran *Donepezil* pada Demensia Alzheimer

CONTRIBUTION

Medicinus Editors accept participation in form of writings, photographs and other materials in accordance with the mission of this journal. Editors reserve the right to edit or modify the writings, particularly redactionally without changing the content of the published articles, if necessary.

MEDICINUS Editors receive original papers/articles of literature review, research or case reports with original photographs in the field of Medicine and Pharmacy.

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors / curriculum vitae, and the email address (if any), telephone number / fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-eruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xix

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author
Norman LJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

Diagnosis dan Terapi Terkini *Multiple Myeloma*

Dr. Merlyna Savitri, SpPD-KHOM, FINASIM

Divisi Hematologi-Onkologi Medik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unair – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya

ABSTRAK

Multiple myeloma (MM) merupakan keganasan sel plasma yang ditandai oleh proliferasi klonal sel plasma ganas di sumsum tulang dengan protein monoklonal dalam serum dan/atau urin serta disfungsi organ terkait disertai dengan morbiditas dan mortalitas substansial, berupa *end-organ damage*: gangguan ginjal, hiperkalsemia, lesi tulang litik, dan anemia. Dengan perkembangan terapi yang lebih baik, MM telah berubah dari penyakit yang tidak dapat diobati ke salah satu penyakit yang masih belum dapat disembuhkan, namun *highly treatable* dengan kebanyakan pasien dapat berobat rawat jalan. Kelangsungan hidup pada MM telah meningkat secara signifikan dalam 15 tahun terakhir. Hal ini disebabkan oleh adanya terapi terkini seperti *bortezomib*, *thalidomide*, dan *lenalidomide*. Dalam dekade terakhir, *carfilzomib*, *pomalidomide*, *panobinostat*, *ixazomib*, *elotuzumab*, *daratumumab*, *isatuximab*, dan *selinexor* juga telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan MM yang mengalami kekambuhan. Selain itu, adanya terapi *autologous stem cell transplantation* (ASCT) dapat meningkatkan median *overall survival* (OS) pasien MM sekitar 12 bulan dan sudah dapat dilakukan di Indonesia, khususnya di Surabaya (FK Unair-RSUD Dr. Soetomo-RS Unair).

Kata kunci: *multiple myeloma*, *diagnosis*, *terapi terkini*, *bortezomib*, *ASCT*

1. Pendahuluan

Multiple myeloma (MM) merupakan keganasan sel plasma yang ditandai oleh proliferasi klonal sel plasma ganas di sumsum tulang dengan protein monoklonal dalam serum dan/atau urin serta disfungsi organ terkait disertai dengan morbiditas dan mortalitas substansial, berupa *end-organ damage*: gangguan ginjal, hiperkalsemia, lesi tulang litik, dan anemia.^{1,2}

Insiden MM di seluruh dunia adalah 1% dari semua kanker dan 10% dari semua keganasan hematologi. Insiden MM di Eropa adalah 4,5-6,0/100.000 per tahun, dengan median usia saat diagnosis 72 tahun; mortalitasnya adalah 4,1/100.000 per tahun. *Multiple myeloma* menempati peringkat ketiga setelah limfoma dan leukemia, dengan perkiraan 30.770 kasus baru (46,7% perempuan; 53,3% laki-laki) didiagnosis setiap tahunnya di Amerika Serikat.³

Hampir semua pasien dengan MM berevolusi dari stadium asimtomatik praganas yang disebut gamopati monoklonal dengan signifikansi yang tidak dapat ditentukan (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*/MGUS). MGUS berkembang menjadi MM dengan laju 1% per tahun. Pada sebagian pasien, dapat dijumpai kondisi asimtomatik *intermediate* yang lebih mengarah pada tahap praganas yang disebut *smoldering* (atau *indolent*) MM (SMM). *Smoldering* MM berkembang menjadi MM dengan laju 10% per tahun selama 5

tahun pertama setelah diagnosis, 3% per tahun selama 5 tahun berikutnya, dan 1,5% per tahun sesudahnya.⁴

Multiple myeloma merupakan penyakit yang unik karena tes diagnostik dasarnya hanya mencakup sel darah lengkap dengan hitung diferensial, panel metabolik dasar, serum kalsium, serum dan elektroforesis protein urin; serta *bone survey* yang semuanya seharusnya dapat diakses di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Beberapa tes lanjutan, seperti *free light-chain assay* (FLC), pemindaian tomografi (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/ FDG-PET*), pemeriksaan sitogenetik, dan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) mungkin masih lebih terbatas dan tidak tersedia di semua negara.²

Dengan perkembangan terapi yang lebih baik, MM telah berubah dari penyakit yang tidak dapat diobati ke salah satu penyakit yang masih belum dapat disembuhkan tetapi dapat diobati (*highly treatable*) dengan terapi kebanyakan pasien rawat jalan. Perkembangan pengobatan MM telah meningkat secara substansial selama dekade terakhir. Kemajuan besar pertama adalah pengembangan transplantasi sel punca autologous (*autologous stem cell transplant/ASCT*) pada tahun 1980-an dan 1990-an. Beberapa agen terapi yang tergolong baru dikembangkan pada akhir tahun 1990-an dan di awal tahun 2000-an, dimulai dengan "IMiDs" (*thalidomide* dan *lenalidomide*) kemudian diikuti oleh *proteasome inhibitors* (PIs). Baru-baru ini, antibodi monoklonal, seperti *daratumumab* dan *elotuzumab*, serta agen *histone deacetylating*, seperti *panobinostat*, juga telah mendapatkan persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) untuk tata laksana MM.²

Selama beberapa dekade, terapi standar untuk MM adalah kombinasi agen alkilasi, terutama *melfalan* dan *cyclophosphamide*, bersama dengan *corticosteroid*, seperti *dexamethasone* dan *prednisone*, diikuti pada pertengahan 1980-an dengan diperkenalkannya transplantasi sel induk autologous. Dalam 20 tahun terakhir, sejak adanya penemuan manfaat *immunomodulatory* dari *thalidomide* di akhir 1990-an, tampak pergeseran yang bermakna dalam ketersediaan pilihan terapi untuk mengobati MM. Perkembangan berikutnya diikuti oleh pengenalan imunomodulator tambahan (IMiDs) *lenalidomide* dan *pomalidomide*, lalu golongan *proteasome inhibitor* seperti *bortezomib*, *carfilzomib*, dan *ixazomib*, serta *histone deacetylase* (HDAC) *inhibitor panobinostat*. Selanjutnya pada akhir tahun 2015, dua buah antibodi monoklonal, *daratumumab* dan *elotuzumab*, yang merupakan *targeted therapy* terhadap CD38 dan antigen SLAMF7 yang ditemukan pada permukaan sel *myeloma*, mendapatkan persetujuan izin edar. Perkembangan ini telah menghasilkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*5-year survival*) penderita MM hampir dua kali lipat menjadi 50% dalam 30 tahun.³

Pengobatan standar untuk MM sangat bergantung pada kebugaran pasien dan *baseline* status kesehatannya. Bagi mereka yang berada dalam kondisi sehat dan berusia lebih muda dari 70 hingga 75 tahun, pengobatan yang lebih disukai untuk pasien yang baru terdiagnosis dengan *myeloma* terdiri *regimen* triplet agen baru, biasanya mencakup IMiD dan PI dalam kombinasi dengan *glucocorticoid*, diikuti oleh *autologous stem cell transplantation* (ASCT) dan terapi pemeliharaan dengan IMiD dosis rendah atau PI. Bagi mereka yang tidak dapat menjalani ASCT, terapi standar mencakup induksi dengan agen baru dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan dosis rendah.²

Tata laksana dengan *autologous peripheral blood stem cell transplant* (PBSCT) bukanlah hal yang baru di dunia karena telah dipraktikkan sejak tahun 1980-an, namun di Indonesia tindakan ini dapat terbilang sangat baru. Negara dengan tingkat ketersediaan transplantasi sel induk tertinggi (untuk semua indikasi termasuk MM) adalah Israel (814), Italia (671), Jerman (665), Swedia (625), dan Belanda (614) per 10 juta penduduk.²

Pada kasus MM, ASCT meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) dibandingkan dengan modalitas kemoterapi saja. Saat ini, Amerika Serikat melakukan sekitar 10.000 ASCT per tahun dengan metode *peripheral blood stem cell transplant* (PBSCT).⁵ Di Indonesia, ASCT juga sudah dapat dilakukan di beberapa *center*. Di Surabaya (FK Unair-RSUD Dr. Soetomo-RS Unair) telah dilakukan 14 kali ASCT dengan metode PBSCT sejak tahun 2014.

1. Definisi

Multiple Myeloma (MM) adalah keganasan sel plasma yang diperoleh dari sebuah klon tunggal. Keganasan ini ditandai adanya kerusakan skeletal, gagal ginjal, anemia, dan hiperkalsemia.⁶ Pematangan dan proliferasi limfosit B matang menjadi sel plasma pada keadaan normal distimulasi oleh paparan tubuh terhadap antigen dan selanjutnya sel plasma tersebut akan melepaskan imunoglobulin yang ikut berperan dalam respons imun adaptif humoral, namun pada kasus MM kontrol terhadap proses ini hilang. Sel ganas akan terakumulasi pada sumsum tulang dan memproduksi imunoglobulin yang abnormal. Keberadaan tumor itu sendiri, produk yang dikeluarkan oleh sel tumor (imunoglobulin), dan respons tubuh terhadap sel tumor menyebabkan berbagai gejala disfungsi organ seperti nyeri tulang, patah tulang, gagal ginjal, kerentanan terhadap infeksi, anemia, hiperkalsemia, gangguan koagulasi, gejala neurologis, dan hiperviskositas darah beserta manifestasinya.⁷

2. Insiden

American Cancer Society memperkirakan kasus MM baru yang terdiagnosis di Amerika Serikat (AS) pada tahun 2017 mencapai 30.280 kasus, dengan jumlah kematian karena MM sebesar 12.590 selama kurun waktu tersebut. Data di AS menunjukkan bahwa *myeloma* memiliki insiden sebesar 1,3% dari semua keganasan pada orang kulit putih, dan sebesar 2% dari semua keganasan pada orang kulit hitam. Data tersebut juga menyebutkan bahwa MM memiliki insiden sebesar 13% dari semua keganasan hematologi pada orang kulit putih dan 33% dari semua keganasan hematologi pada orang kulit hitam.⁸

Insiden MM berbanding lurus dengan usia, dengan median usia pada saat diagnosis adalah 70 tahun. MM jarang terjadi pada orang yang berusia di bawah 40 tahun dan insidennya lebih sering pada pria dibandingkan dengan wanita. Insiden MM pada orang kulit hitam jumlahnya dua kali lipat dibandingkan pada orang kulit putih. Insiden MM tertinggi dijumpai pada ras Amerika Afrika serta penduduk di kepulauan Pasifik dan tidak terlalu banyak pada orang kulit putih Eropa dan Amerika Utara. Insiden MM sangat rendah di negara berkembang termasuk negara-negara Asia seperti di Cina dan Jepang. Karakteristik penyakit, respons terhadap terapi, dan prognosis MM dilaporkan sama di seluruh dunia, meskipun insiden antarpopulasi di berbagai negara di belahan dunia menunjukkan beberapa perbedaan.⁹

3. Etiologi

Penyebab MM tidak diketahui secara pasti. Hubungan antara risiko terjadinya *myeloma* dengan faktor lingkungan, seperti radiasi, paparan racun kimia oleh industri atau pertanian masih belum jelas. Abnormalitas sitogenetik dan onkogen terjadi pada sebagian besar penderita *myeloma*, yaitu DNA hiperploidi pada 75% penderita dan abnormalitas multipel pada setiap kariotipe. Delesi komplit atau delesi parsial pada kromosom 13 merupakan penanda prognosis yang buruk. Variasi kelainan kromosom pada pasien MM antara lain: hiperdiploid, delesi 13q14, translokasi t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), dan t(14;16), serta delesi 17p13. Bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa kesalahan rekombinasi saat mengganti isotipe rantai berat antibodi, berperan pada proses transformasi tersebut.¹⁰

Frekuensi kejadian MM meningkat pada orang yang terpapar senjata nuklir pada saat perang dunia II setelah melalui periode laten selama 20 tahun. MM lebih sering terjadi pada petani, tukang kayu, pengrajin kulit, dan orang yang terpapar produk petroleum. Sampai saat ini belum ada jalur biomolekular yang bisa menjelaskan hal tersebut. Penelitian tentang urutan genom belum berhasil mengidentifikasi adanya mutasi *recurrent* dengan frekuensi lebih dari 20%. Mutasi NRAS, KRAS, dan BRAF merupakan mutasi yang paling sering terjadi. Kombinasi mutasi tersebut jika dikombinasikan mencakup 40% pasien dari semua pasien MM.⁷

5. Gambaran Klinis

5.1 Anamnesis

Multiple Myeloma (MM) secara klinis memiliki gejala yang terangkum dalam istilah CRAB. CRAB merupakan akronim dari gejala-gejala MM berupa *hypercalcemia*, *renal failure*, *anemia*, dan *lytic bone lesion*.¹¹ Nyeri tulang adalah gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien MM, dan gejala ini dijumpai pada 70% dari seluruh pasien MM. Nyeri pada kasus MM dipresipitasi oleh gerakan. Hal ini berbeda dengan nyeri pada metastasis karsinoma yang karakteristik nyerinya tidak dipresipitasi oleh gerakan dan terutama terjadi pada malam hari. Nyeri yang terlokalisasi dan terjadi secara persisten dapat merupakan pertanda adanya fraktur patologis.⁷

Manifestasi klinis lain yang sering terjadi pada pasien MM adalah kerentanan terhadap infeksi bakteri. Infeksi yang paling sering terjadi adalah pneumonia dan pielonefritis. Patogen yang paling sering menginfeksi pasien MM di paru adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, dan *Klebsiella pneumoniae*, sementara patogen di saluran kemih adalah *Escherichia coli* dan organisme Gram negatif lainnya. Infeksi berulang terjadi pada 25% pasien MM dan >75% pasien MM pernah mengalami infeksi serius sebanyak satu kali selama menderita MM. Terdapat beberapa faktor penyebab yang berkontribusi pada kerentanan pasien MM pada infeksi. Pasien dengan MM memiliki hipogamaglobulinemia difus (dihitung tanpa mengikutsertakan komponen M). Hipogamaglobulinemia yang terjadi disebabkan oleh menurunnya produksi dan meningkatnya destruksi antibodi normal. Selain itu pada beberapa pasien juga muncul sel regulator yang mensupresi sintesis antibodi normal. Komponen M yang berlebihan menyebabkan terjadinya katabolisme antibodi yang meningkat. Pasien MM sebenarnya memiliki fungsi sel T yang normal, namun jumlah subset CD4 menurun. Lisozim yang terdapat pada granulosit jumlahnya menurun dan migrasi granulosit melambat, tidak secepat pada orang normal. Seluruh faktor tersebut berkontribusi terhadap timbulnya defisiensi imun pada pasien MM. Di samping hal tersebut, beberapa pasien juga menggunakan agen terapeutik seperti *dexamethasone* yang memiliki efek supresi respons imun sehingga turut meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri dan jamur.⁷

Gejala neurologis relatif hanya terjadi pada sedikit pasien MM. Gejala neurologis ini memiliki berbagai macam sebab. Hiperkalsemia

dapat menyebabkan letargi, kelemahan tubuh, depresi, dan *confusion*. Hiperviskositas dapat menyebabkan sakit kepala, *fatigue*, sesak napas, eksaserbasi gagal jantung, gangguan visual, ataksia, vertigo, retinopati, *somnolence*, dan koma. Kerusakan dan kolaps tulang belakang dapat menyebabkan kompresi spinal, nyeri radikular, serta hilangnya kontrol berkemih dan defekasi. Infiltrasi saraf perifer oleh amiloid dapat menyebabkan *carpal tunnel syndrome*, mononeuropati, maupun polineuropati sensorimotor lainnya.⁷

5.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien yang diduga menderita MM dilakukan untuk mencari nyeri tulang dan massa, serta tanda-tanda anemia.

5.3 Pemeriksaan Laboratorium

Peningkatan kreatinin serum terjadi pada hampir 50% pasien MM. Lebih dari 20% pasien MM memiliki kreatinin serum >2 mg/dl. Banyak faktor yang berkontribusi pada kejadian gagal ginjal tersebut. Penyebab tersering gagal ginjal pada pasien MM adalah *myeloma kidney* (presipitasi rantai ringan monoklonal pada tubulus distal dan tubulus kolektikus) dan hiperkalsemia. Penyebab gagal ginjal lain pada pasien MM antara lain deposit amiloid pada glomerulus, hiperurisemia, infeksi berulang, penggunaan *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) yang terlalu sering untuk mengatasi nyeri, penggunaan kontras untuk pemindai, penggunaan *bisphosphonate*, dan terkadang terjadi infiltrasi sel *myeloma* pada ginjal. Kerusakan tubular akibat ekskresi *light chain* hampir selalu terjadi.¹²

Anemia normokromik normositik terjadi pada 73% pasien MM. Anemia dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain defisiensi eritropoietin akibat adanya gagal ginjal dan pendesakan sel tumor pada sumsum tulang normal. Anemia hemolisis ringan juga berkontribusi terhadap terjadinya anemia namun tergolong jarang.¹² Sel tumor juga menyebabkan produksi sitokin yang mensupresi sumsum tulang.^{13,14} Anemia juga dapat terjadi sebagai akibat dari terapi jangka panjang yang diberikan. Anemia megaloblastik dapat terjadi karena defisiensi asam folat dan vitamin B12. Granulositopenia dan trombositopenia dapat terjadi namun tergolong jarang dan biasanya diinduksi oleh terapi yang diberikan. Abnormalitas pembekuan darah dapat terjadi karena adanya antibodi yang melingkupi platelet sehingga platelet tidak bisa berfungsi sebagaimana mestinya. Abnormalitas pembekuan darah dapat terjadi karena adanya interaksi komponen M dengan faktor koagulasi I, II, V, VII, atau VIII. Antibodi terhadap faktor koagulasi dan kerusakan endotelium akibat amiloid juga berperan dalam kejadian pembekuan darah yang abnormal.⁷

Pemeriksaan radiografi dada dan tulang dapat menunjukkan adanya lesi litik atau osteopenia difus. Pemeriksaan darah lengkap dapat menunjukkan adanya anemia dan peningkatan laju endap darah (LED). Kadar kalsium serum, urea nitrogen serum, kreatinin serum, dan asam urat serum dapat meningkat. Elektroforesis protein (ELP) serum atau urin berguna untuk mendeteksi dan mengidentifikasi adanya M *spikes*. Pengukuran imunoglobulin dan rantai ringan bebas spesimen urin 24 jam diperlukan untuk menghitung jumlah ekskresi protein *Bence Jones*. Pengukuran mikroglobulin β_2 dan albumin juga perlu dilakukan untuk menilai prognosis.⁷

6. Diagnosis

Kriteria diagnosis MM dari International Myeloma Working Group (IMWG) yang telah direvisi, beserta kelainan-kelainan yang berhubungan dengan MM ditunjukkan pada tabel 1. Diagnosis MM ditegakkan dengan adanya plasmatisosis ($\geq 10\%$) pada pemeriksaan sumsum tulang atau pada plasmasioma melalui biopsi ditambah bukti adanya satu atau lebih MDE (*myeloma defining event*), yaitu CRAB (*hypercalcemia*, *renal failure*, *anemia*, dan *lytic bone lesion*) yang sudah ditegakkan serta tiga *biomarker* spesifik: sel plasma sumsum tulang klonal $\geq 60\%$, rasio serum *free light chain* (FLC) ≥ 100 (FLC ≥ 100 mg/l), dan terdapat 1 atau lebih lesi fokal pada MRI (dengan ukuran minimal 5 mm). Dalam beberapa studi, setiap *biomarker* baru tersebut berasosiasi dengan sekitar 80% risiko perkembangan penyakit ke arah kerusakan organ target. Kriteria yang telah direvisi ini menunjukkan pergeseran paradigma yang memungkinkan diagnosis lebih dini serta dimulainya terapi sebelum terjadi *end-organ damage*.^{11,15}

Ketika MM dicurigai secara klinis, pasien harus menjalani tes untuk memeriksa keberadaan protein M menggunakan kombinasi tes yang harus mencakup elektroforesis protein serum (*serum protein electrophoresis*/SPEP), imunofiksasi serum (*serum immunofixation*/SIFE), dan uji FLC serum. Sekitar 2% dari pasien MM memiliki penyakit nonsekretorik yang sesungguhnya dan tidak memiliki bukti protein M. Studi sumsum tulang pada saat diagnosis awal harus mencakup *probe fluorescent in situ hybridization* (FISH) yang dirancang untuk mendeteksi t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trisomi, dan del (17p). *Karyotyping* konvensional untuk mendeteksi hipodiploidi dan delesi 13 memiliki nilai, tetapi jika FISH telah dilakukan, nilai tambahan dalam stratifikasi risiko awal terbatas. Jika tersedia, *gene expression profiling* (GEP) dapat memberikan nilai prognostik tambahan. Serum CrossLaps untuk mengukur *carboxy-terminal collagen crosslinks* (CTX) mungkin berguna dalam menilai *turnover* tulang dan untuk menentukan kecukupan terapi *bisphosphonate*. Cara

terbaik untuk menilai gangguan pada tulang adalah dengan pencitraan WB-CT atau PET/CT dosis rendah. MRI berguna pada pasien dengan dugaan SMM untuk memeriksa lesi sumsum tulang fokal yang dapat dilihat sebelum penyakit osteolitik yang sesungguhnya terjadi. Selain itu, pencitraan MRI berguna dalam menilai adanya penyakit ekstrainteduler, dugaan kompresi sumsum tulang, atau ketika pencitraan rinci dari area simtomatik diperlukan. Survei skeletal konvensional kurang sensitif dibandingkan WB-CT dan PET/CT dosis rendah dan hanya direkomendasikan jika metode pencitraan yang lebih lanjut tidak tersedia. Protein M dikategorikan terukur jika bernilai ≥ 1 g/dl dalam serum dan/atau ≥ 200 mg/hari dalam urin. Kadar protein M dipantau dengan SPEP dan uji FLC serum untuk menilai respons pengobatan setiap bulan selama terapi, dan setiap 3-4 bulan saat tidak dalam masa terapi. Uji FLC serum sangat berguna pada pasien yang kekurangan protein M yang dapat diukur, di mana rasio FLC abnormal dan tingkat FLC yang terlibat adalah ≥ 100 mg/l. Elektroforesis protein urin direkomendasikan untuk dilakukan setidaknya sekali setiap 3-6 bulan, untuk memantau kadar protein M urin serta untuk mendeteksi komplikasi ginjal lain yang dapat menyebabkan albuminuria.^{11,15}

Tabel 1. Kriteria diagnostik MM dari IMWG^{11,15}

Kedua kriteria di bawah harus dipenuhi:	
1.	Sel plasma ≥ 10 % pada pemeriksaan sumsum tulang atau biopsi plasmasitoma ekstrainteduler.
2.	Adanya bukti satu atau lebih <i>myeloma defining event</i> (MDE) berikut: - Bukti adanya kerusakan <i>end organ</i> yang disebabkan kelainan proliferasi sel plasma khususnya: ✓ Hiperkalsemia: kalsium serum >11 mg/dl (>1 mg/dl lebih tinggi dari batas normal) ✓ Insufisiensi renal: kreatinin serum >2 mg/dl atau <i>creatinine clearance</i> <40 ml/menit ✓ Anemia: Hb <10 mg/dl ✓ Lesi tulang: satu/lebih lesi osteolitik pada radiografi skeletal, CT, atau PET-CT. - Ditemukannya satu atau lebih <i>biomarker</i> keganasan berikut: ✓ Persentase sel plasma sumsum tulang $\geq 60\%$ ✓ Rasio FLC <i>involved: uninvolved</i> ≥ 100 (FLC <i>involved</i> ≥ 100 mg/l). ✓ >1 lesi fokal pada MRI (ukuran minimal 5 mm)

7. Klasifikasi Molekuler

Meskipun *multiple myeloma* (MM) masih dianggap sebagai penyakit tunggal, pada kenyataannya penyakit ini merupakan kumpulan dari beberapa keganasan sel plasma yang berbeda secara sitogenetik. Pada studi FISH tentang sumsum tulang, sekitar 40% dari MM ditandai oleh adanya trisomi dalam sel plasma neoplastik (*multiple myeloma* trisomik), sedangkan sebagian besar sisanya memiliki translokasi yang melibatkan lokus rantai berat imunoglobulin (IgH) pada kromosom 14q32 (IgH mentranslokasi MM). Sebagian kecil pasien mengalami trisomi dan translokasi IgH. Translokasi trisomi dan IgH dianggap sebagai kelainan sitogenetik primer dan terjadi pada saat pembentukan MGUS. Selain itu, perubahan sitogenetik lain yang disebut kelainan sitogenetik sekunder muncul di sepanjang perjalanan penyakit MM, termasuk gain(1q), del(1p), del(17p), del(13), mutasi RAS, dan translokasi sekunder yang melibatkan MYC. Baik kelainan sitogenetik primer dan sekunder dapat memengaruhi perjalanan penyakit, respons terhadap terapi, serta prognosis. Interpretasi dan dampak kelainan sitogenetik yang bermakna pada MM bervariasi tergantung pada fase penyakit di mana kelainan tersebut terdeteksi (tabel 2).¹⁵

Tabel 2. Pengaruh Abnormalitas Sitogenetik terhadap Perjalanan Penyakit dan Prognosis MM¹⁵

Abnormalitas Sitogenetik	<i>Smoldering Multiple Myeloma</i>	<i>Multiple Myeloma</i>
Trisomi	Risiko progresi <i>intermediate</i> , median <i>time to progression</i> (TTP) 3 tahun	Prognosis baik, MM risiko standar, median <i>overall survival</i> (OS) 7-10 tahun. Sebagian besar memiliki penyakit tulang <i>myeloma</i> saat diagnosis. Respons yang sangat baik terhadap terapi berbasis <i>lenalidomide</i>
t(11;14) (q13;q32)	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	Prognosis baik, MM risiko standar, median OS 7-10 tahun

t(6;14) (p21;q32)	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	Prognosis baik, MM risiko standar, median OS 7-10 tahun
t(4;14) (p16;q32)	Risiko progresi tinggi, median TTP 2 tahun	MM risiko tinggi, median OS 5 tahun. Membutuhkan ASCT dini (jika memenuhi syarat), diikuti dengan konsolidasi / pemeliharaan berbasis <i>bortezomib</i>
t(14;16) (q32;q23)	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	MM risiko tinggi, median OS 5 tahun. Terkait dengan tingkat FLC yang tinggi dan 25% datang dengan gagal ginjal akut sebagai MDE awal
t(14;20) (q32;q11)	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	MM risiko tinggi, OS median 5 tahun. Membutuhkan ASCT dini (jika memenuhi syarat), diikuti dengan konsolidasi / pemeliharaan berbasis <i>bortezomib</i>
Gain(1q21)	Risiko progresi tinggi, median TTP 2 tahun	MM risiko tinggi, median OS 5 tahun. Membutuhkan ASCT dini (jika memenuhi syarat), diikuti dengan konsolidasi / pemeliharaan berbasis <i>bortezomib</i>
Del(17p)	Risiko progresi tinggi, median TTP 2 tahun	MM risiko tinggi, median OS 5 tahun. Membutuhkan ASCT dini (jika memenuhi syarat), diikuti dengan konsolidasi / pemeliharaan berbasis <i>bortezomib</i>
Trisomi ditambah salah satu dari translokasi IgH	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	Dapat memperbaiki prognosis yang merugikan akibat translokasi IgH risiko tinggi, dan del 17p
Monosomi 13 saja atau Monosomi 14 saja	Risiko progresi standar, median TTP 5 tahun	Tidak jelas efeknya terhadap prognosis
Normal	Risiko progresi rendah, median TTP 7-10 tahun	Prognosis bagus, mungkin mencerminkan beban tumor yang rendah, median OS >7-10 tahun

8. Stadium

Pasien dengan MM aktif dikategorikan menurut sistem *staging* Durie-Salmon (tabel 3) atau *International Staging System* (ISS) (tabel 4). Sistem *staging* Durie-Salmon didasarkan pada densitas sel tumor pada sumsum tulang, pengukuran kerusakan *end-organ* (insufisiensi ginjal, anemia, hiperkalsemia, lesi tulang litik), serta kadar *immunoglobulin*.^{16,17}

Tabel 3. Sistem *staging* Durie-Salmon¹⁷

Parameter	Stage 1: semua kriteria di bawah	Stage II: 1/> kriteria di bawah	Stage III: 1/> kriteria di bawah
Hb (g/dl)	>10	8,5-10	<8,5
Kalsium (mg/l)	<12	<12	>12

M-protein (g/dl)			
- IgA	<3	3-5	>5
- IgG	<5	5-7	>7
- Urine light chain (g/24 jam)	<4	4-12	>12
Foto sinar X tulang	normal	-	3 lesi tulang litik
Subklasifikasi	Stage A Stage B	Kreatinin <2 mg/dl Kreatinin >2 mg/dl	

Sistem ISS didasarkan pada kadar mikroglobulin $\beta 2$ dan albumin serum, terbagi menjadi 3 kelompok yang memiliki signifikansi prognostik yang berbeda-beda. Dibanding dengan sistem *staging* Durie-Salmon, ISS memiliki parameter laboratorium yang lebih mudah diperoleh. Sistem ISS juga dapat memprediksi prognostik dan OS.¹⁶

Tabel 4. *International Staging System (ISS)*¹⁶

Stadium	Parameter laboratorium	Median survival (bulan)
I	Albumin serum $\geq 3,5$ g/dl Mikroglobulin $\beta 2 < 3,5$ mg/l	62
II	Tidak termasuk I dan III	44
III	Mikroglobulin $\beta 2 > 5,5$ mg/l	29

IMWG baru-baru ini mengembangkan sistem ISS yang direvisi (*Revised International Staging System/R-ISS*) yang dianggap lebih mampu memprediksi prognosis dibanding sistem ISS sebelumnya. R-ISS memasukkan faktor-faktor yang sebelumnya sudah ada dalam ISS (kadar mikroglobulin $\beta 2$ dan albumin serum) ditambah dengan kadar LDH serum serta abnormalitas kromosom risiko tinggi seperti yang terlihat pada tabel 5.¹⁸

Tabel 5. *Revised International Staging System (R-ISS)*¹⁸

Stadium	Overall survival 5 tahun (%)
Stadium I Semua hal di bawah ini: - Albumin serum $> 3,5$ mg/dl - Mikroglobulin $\beta 2$ serum $< 3,5$ mg/l - Tidak terdapat sitogenetik risiko tinggi - Kadar LDH serum normal	82
Stadium II Tidak termasuk stage I atau III	62
Stadium III Semua hal dibawah ini: - Mikroglobulin $\beta 2$ serum $> 5,5$ mg/l - Sitogenetik risiko tinggi [t(4;14), t(14;16), atau del(17p)] atau kadar LDH serum meningkat.	40

Perkiraan kelangsungan hidup pada *multiple myeloma* bervariasi berdasarkan sumber datanya. Data dari uji coba acak terkontrol menggunakan terapi modern menunjukkan bahwa rata-rata kelangsungan hidup pada *multiple myeloma* adalah sekitar 6 tahun. Pada pasien yang memenuhi syarat untuk ASCT, tingkat kelangsungan hidup 4 tahun lebih dari 80%; rata-rata kelangsungan hidup keseluruhan

(*overall survival/OS*) di antara pasien ini adalah sekitar 8 tahun. Pada pasien berusia lanjut (>75 tahun), median OS lebih rendah, yakni sekitar 5 tahun.¹⁵

Estimasi prognosis yang lebih tepat memerlukan penilaian berbagai faktor. Seperti pada kanker lain, OS pada *multiple myeloma* dipengaruhi oleh karakteristik *host*, beban tumor (stadium), biologi (kelainan sitogenetik), dan respons terhadap terapi. Beban tumor pada *multiple myeloma* secara tradisional dinilai menggunakan Durie-Salmon Staging (DSS) dan International Staging System (ISS). Biologi penyakit paling baik direfleksikan berdasarkan sub tipe molekuler *multiple myeloma*, ada atau tidak adanya kelainan sitogenetik sekunder seperti del(17p), gain(1q), atau del(1p) seperti dijelaskan pada tabel 2. Selain faktor risiko sitogenetik, dua penanda lain yang terkait dengan biologi penyakit agresif adalah peningkatan serum *lactate dehydrogenase* (LDH), dan bukti sel plasma yang bersirkulasi pada pemeriksaan apusan perifer rutin (leukemia sel plasma). The Revised International Staging System (R-ISS) menggabungkan elemen beban tumor (ISS) dan biologi penyakit (adanya kelainan sitogenetik berisiko tinggi atau peningkatan *lactate dehydrogenase*), untuk membuat indeks prognostik terpadu yang membantu dalam perawatan klinis serta sebagai perbandingan data uji klinik seperti dijelaskan pada tabel 5. Jika MM ditangani dengan tepat, kelangsungan hidup pasien dengan kategori risiko tinggi tertentu dapat mendekati pasien MM dengan penyakit risiko standar.¹⁵

9. Terapi

Sekitar 10% pasien MM memiliki progresivitas penyakit yang sangat lambat (disebut *smoldering myeloma*) dan tidak memerlukan terapi. Terapi baru dimulai ketika kadar paraprotein meningkat di atas 5 g/dl atau terjadi penyakit tulang progresif. Pasien dengan MM simptomatik atau progresif memerlukan intervensi terapeutik. Terapi yang diberikan dapat memperpanjang *survival* pasien MM secara signifikan.⁷

Kelangsungan hidup pada MM telah meningkat secara signifikan dalam 15 tahun terakhir. Dampak awal berasal dari diperkenalkannya *thalidomide*, *bortezomib*, dan *lenalidomide*. Dalam dekade terakhir, *carfilzomib*, *pomalidomide*, *panobinostat*, *ixazomib*, *elotuzumab*, *daratumumab*, *isatuximab*, dan *selinexor* telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan MM yang kambuh, dan dapat untuk meningkatkan hasil lebih lanjut. Banyak kombinasi telah dikembangkan dengan menggunakan obat yang menunjukkan aktivitas pada MM, dan *regimen* yang paling umum digunakan tercantum dalam tabel 6. Obat-obat yang digunakan dalam tata laksana MM bekerja melalui berbagai mekanisme, beberapa di antaranya tidak sepenuhnya dipahami. *Thalidomide*, *lenalidomide*, dan *pomalidomide* disebut agen imunomodulator (IMiDs); mereka berikatan dengan *cereblon* dan mengaktifkan aktivitas *cereblon E3 ligase*. Hal ini menghasilkan *ubiquitination* yang cepat dan degradasi dari dua faktor transkripsi sel B spesifik, *Ikaros family zinc finger proteins* Ikaros (IKZF 1) dan Aiolos (IKZF3). Obat ini dapat menyebabkan sitotoksitas langsung dengan menginduksi kerusakan DNA yang dimediasi oleh radikal bebas. Selain itu, obat ini juga memiliki sifat antiangiogenesis, penghambatan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan efek imunomodulator. *Bortezomib*, *carfilzomib*, dan *ixazomib* adalah golongan *proteasome inhibitor*. *Elotuzumab* adalah terapi tertarget yang bekerja pada SLAMF7; *daratumumab* dan *isatuximab* bekerja pada target CD38, sedangkan *panobinostat* adalah suatu *deacetylase inhibitor*.¹⁵

Secara umum, terapi yang digunakan untuk tata laksana MM terbagi menjadi dua golongan berdasarkan tujuan pemberiannya, yaitu terapi sistemik untuk mengendalikan progresivitas MM dan terapi suportif simptomatik untuk mencegah morbiditas dari komplikasi yang ditimbulkan oleh MM.^{7,15}

9.1 Terapi sistemik untuk mengendalikan progresivitas MM

Terapi yang diberikan dapat dilakukan melalui beberapa pendekatan. Salah satu pendekatan yang umum adalah berdasarkan pada apakah seorang pasien merupakan kandidat transplantasi sel punca autologous (*autologous stem cell transplantation/ASCT*) atau bukan. Pasien yang merupakan kandidat transplantasi sebaiknya menghindari *alkylating agent*.

9.1.1 Terapi awal pada pasien MM yang memenuhi syarat untuk ASCT

Umumnya pasien dirawat dengan sekitar 3-4 siklus terapi induksi sebelum pengambilan sel punca. Setelah panen, pasien dapat menjalani ASCT *frontline* atau melanjutkan terapi induksi, menunda ASCT hingga kambuh pertama. Ada banyak pilihan untuk terapi awal yang juga dapat digunakan pada saat kambuh. Secara umum, *regimen dexamethasone* dosis rendah (40 mg sekali seminggu) lebih disukai di semua *regimen* untuk meminimalisasi toksisitas. Dalam uji coba acak yang dilakukan oleh Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), pendekatan *dexamethasone* dosis rendah dikaitkan dengan OS yang superior dan toksisitas yang secara signifikan lebih rendah.¹⁵

Bortezomib, *lenalidomide*, *dexamethasone* (VRd) adalah standar perawatan terkini untuk *multiple myeloma* yang baru didiagnosis. Dalam

uji coba acak yang dilakukan oleh Southwest Oncology Group (SWOG), tingkat respons, PFS, dan OS secara signifikan lebih unggul dengan *regimen* VRd dibandingkan dengan *lenalidomide* dan *dexamethasone* (Rd). Pengumpulan sel punca dengan faktor perangsang granulosit (*granulocyte-colony stimulating factor*/G-CSF) saja mungkin mengganggu ketika *lenalidomide* digunakan sebagai terapi induksi. Pasien yang telah menerima lebih dari 4-6 siklus *lenalidomide* mungkin membutuhkan *plerixafor* untuk mobilisasi sel punca. Semua pasien yang diobati dengan *lenalidomide* memerlukan profilaksis dengan antitrombotik. Aspirin cukup adekuat untuk sebagian besar pasien, namun pada pasien yang berisiko tinggi mengalami trombotik, diperlukan heparin atau warfarin dengan berat molekul rendah. Jika *lenalidomide* tidak tersedia untuk digunakan sebagai obat awal terapi atau dengan adanya gagal ginjal akut, *regimen* lain yang mengandung *bortezomib* seperti *bortezomib-thalidomide-dexamethasone* (VTd) atau *bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone* (VCd) dapat digunakan sebagai alternatif VRd. Penelitian baru-baru ini menemukan bahwa VTd menghasilkan tingkat respons yang lebih tinggi dibandingkan dengan VCd, namun dampaknya pada hasil jangka panjang tidak diketahui. *Daratumumab*, *lenalidomide*, *dexamethasone* (DRd) telah menunjukkan aktivitas yang signifikan pada pasien MM yang bukan kandidat transplantasi, dan merupakan alternatif tambahan untuk VRd. Dalam studi awal, neuropati perifer merupakan perhatian utama pada terapi *bortezomib*. Neuropati pada pemberian *bortezomib* dapat terjadi secara tiba-tiba, dan dapat sangat menyakitkan atau melemahkan. Akan tetapi neurotoksisitas *bortezomib* dapat sangat dikurangi dengan pemberian *bortezomib* sekali seminggu daripada dua kali seminggu, dan dengan pemberian obat dengan rute subkutan dibandingkan intravena. Jadwal *bortezomib* subkutan sekali seminggu telah membuat neuropati serius menjadi masalah yang tidak umum, dan telah membuat *regimen* VRd, VCd, dan VTd jauh lebih dapat ditoleransi. *Bortezomib* tampaknya tidak memiliki efek merugikan pada mobilisasi sel punca. Dua buah studi fase II melaporkan hasil dengan *carfilzomib* bila digunakan dalam kombinasi dengan *lenalidomide* dan *dexamethasone* untuk MM yang baru didiagnosis. Namun terdapat kekhawatiran risiko yang lebih besar untuk terjadinya toksisitas serius dengan *carfilzomib*, sehingga lebih banyak data dibutuhkan. Penelitian di Amerika Serikat (ENDURANCE) saat ini sedang berlangsung yang bertujuan untuk membandingkan *regimen* VRd dan KRd sebagai terapi awal.¹⁵

Hasil pengujian *regimen quadruplet* yang mengandung *daratumumab*, suatu antibodi monoklonal yang menargetkan CD38 cukup menjanjikan. Dalam satu percobaan acak, *daratumumab*, *bortezomib*, *thalidomide*, *dexamethasone* (Dara-VTd) menunjukkan tingkat respons yang superior, kelangsungan hidup bebas progresi penyakit (*progression-free survival*/PFS), dan kecenderungan OS yang lebih baik dibandingkan dengan VTd. Penelitian fase II yang diacak menemukan bahwa penambahan *daratumumab* pada *regimen* VRd meningkatkan kecepatan dan kedalaman respons terhadap terapi. Dalam penelitian ini, seperti yang diharapkan, manfaat *daratumumab* dalam *endpoint* pengganti lebih menonjol pada pasien risiko standar, namun efek positif terlihat baik dalam kelompok berisiko standar maupun tinggi. Data fase III tentang manfaat PFS dan OS tambahan menggunakan *regimen quadruplet* melebihi standar VRd saat ini sedang ditunggu. Oleh karena itu, sangat bijaksana untuk membatasi penggunaan *regimen quadruplet* untuk pasien yang memenuhi syarat transplantasi dengan MM *double* atau *triple hit* berisiko tinggi, hingga terdapat data OS yang jelas untuk memastikan penambahan potensi biaya dan risiko jangka panjang pada pasien berisiko standar yang menunjukkan hasil yang sangat baik dengan triplet VRd.¹⁵

Selain *regimen* yang dibahas di atas, pilihan lain termasuk *regimen* yang mengandung *anthracycline* seperti *bortezomib*, *doxorubicin*, *dexamethasone* (PAD) atau *regimen* kemoterapi kombinasi multiagen, seperti VDT-PACE (*bortezomib*, *dexamethasone*, *thalidomide*, *cisplatin*, *doxorubicin*, *cyclophosphamide*, *etoposide*). *Regimen* ini sangat berguna pada pasien dengan penyakit agresif seperti leukemia sel plasma atau *multiple extramedullary plasmacytomas*.¹⁵

Salah satu *regimen* kemoterapi bagi pasien MM kandidat transplantasi yang tersedia di Indonesia dan dapat ditanggung oleh BPJS adalah VAD. *Regimen* VAD terdiri dari kombinasi 4 hari infus kontinu *vincristine* (0,4 mg/hari) dan *doxorubicin* (7 mg/m²) yang diberikan melalui kateter vena sentral disertai pemberian *dexamethasone* *intermittent* (40 mg setiap pagi selama 4 hari). *Regimen* VAD diberikan dengan interval 4 minggu. Tingkat respons pasien dengan *regimen* VAD berkisar di angka 55%. Durasi respons pasien *refractory* MM yang menggunakan *regimen* VAD memiliki median survival sekitar 9 bulan.²⁰

9.1.2 Terapi pada pasien MM yang tidak memenuhi syarat untuk ASCT

Pada pasien dengan *multiple myeloma* yang baru didiagnosis dan bukan kandidat untuk ASCT karena faktor usia atau penyakit penyerta lainnya, pilihan utama untuk terapi awal adalah VRd dan DRd. Meskipun *regimen* berbasis *melfalan* telah diuji secara ekstensif pada kelompok pasien ini, *melfalan* tidak direkomendasikan karena adanya kekhawatiran tentang kerusakan sel punca dan risiko sindrom *myelodysplastic* sekunder serta leukemia. Di Amerika Serikat, kelayakan transplantasi tidak ditentukan oleh batasan usia yang ketat, dan banyak pasien yang terdaftar dalam uji klinik berbasis *melfalan* akan digolongkan sebagai kandidat ASCT.¹⁵

Terapi dengan VRd telah menunjukkan manfaat perpanjangan *survival* dibandingkan dengan Rd, dan merupakan pilihan yang lebih disukai untuk terapi awal pada pasien yang bukan kandidat ASCT. VRd diberikan selama sekitar 8-12 siklus, diikuti dengan terapi

pemeliharaan. Jika terapi awal dengan VRd tidak memungkinkan, terutama karena alasan logistik (seperti masalah kepatuhan karena kebutuhan untuk pemberian parenteral), *ixazomib* dapat dipertimbangkan sebagai alternatif *bortezomib*. Pada pasien lanjut usia yang lemah, dosis *lenalidomide* yang lebih rendah harus digunakan; *dexamethasone* dapat dimulai dengan 20 mg sekali seminggu, kemudian dikurangi sebanyak mungkin setelah 4-6 siklus pertama, dan dihentikan setelah tahun pertama.¹⁵

Regimen berbasis *melfhalan* hanya dipertimbangkan jika terdapat kendala akses untuk *lenalidomide*. Risiko *melfhalan* dapat dikurangi dengan menggunakan *cyclophosphamide* sebagai gantinya, dan penelitian menunjukkan substitusi ini tidak mengubah efikasi. Oleh karena itu, regimen VCd dapat dianggap sebagai modifikasi kecil dari regimen VMP, di mana *cyclophosphamide* digunakan sebagai *alkylating agent* menggantikan *melfhalan*. Variasi ini memiliki keuntungan karena tidak memengaruhi mobilisasi sel induk, dan pemberian dosis lebih dapat diprediksi. Sebuah uji coba acak fase III menemukan PFS dan OS yang lebih unggul dengan regimen empat obat Dara-VMP dibandingkan dengan VMP, tetapi kontribusi *daratumumab* terhadap komponen induksi tidak dapat dipastikan dari studi ini.¹⁵

Tabel 6. Kombinasi Regimen Kemoterapi untuk MM¹⁵

Regimen Kemoterapi	Dosis dan Cara Pemberian
Thalidomide-dexamethasone (Td)	<i>Thalidomide</i> 200 mg oral hari 1-28 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
Lenalidomide-dexamethasone (Rd)	<i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-21 setiap 28 hari <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 setiap 28 hari Diulang setiap 4 minggu
Pomalidomide-dexamethasone (Pom/Dex)	<i>Pomalidomide</i> 4 mg hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
Bortezomib-melfhalan-prednisone (VMP)	<i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m ² sc hari 1, 8, 15, 22 <i>Melfhalan</i> 9 mg/m ² oral hari 1-4 <i>Prednisone</i> 60 mg/m ² oral hari 1-4 Diulang setiap 35 hari
Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd)	<i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m ² sc hari 1, 8, 15, 22 <i>Thalidomide</i> 100-200 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 20 mg pada hari kemoterapi dan hari sesudah <i>bortezomib</i> (atau 40 mg hari 1, 8, 5, 22) Diulang setiap 4 minggu sebanyak 4 siklus sebagai terapi induksi pra-transplantasi
Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCd atau CyBord)	<i>Cyclophosphamide</i> 300 mg/m ² oral hari 1,8,15, 22 <i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m ² sc hari 1, 8, 15, 22 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone (VRd)	<i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m ² sc hari 1, 8, 15 <i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-14 <i>Dexamethasone</i> 20 mg pada hari kemoterapi dan hari sesudah <i>bortezomib</i> (atau 40 mg hari 1, 8, 5, 22) Diulang setiap 3 minggu

<i>Carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd)</i>	<i>Carfilzomib</i> 20 mg/m² (hari 1 dan 2 pada siklus pertama) dan 27 mg/m² (dosis selanjutnya) iv hari 1, 2, 8, 9, 15, 16 <i>Cyclophosphamide</i> 300 mg/m² oral hari 1, 8, 15 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
<i>Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd)</i>	<i>Carfilzomib</i> 20 mg/m² (hari 1 dan 2 pada siklus pertama) dan 27 mg/m² (dosis selanjutnya) iv hari 1, 2, 8, 9, 15, 16 <i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
<i>Carfilzomib-pomalidomide-dexamethasone (KPd)</i>	<i>Carfilzomib</i> 20 mg/m² (hari 1 dan 2 pada siklus pertama) dan 27 mg/m² (dosis selanjutnya) iv hari 1, 2, 8, 9, 15, 16 <i>Pomalidomide</i> 4 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
<i>Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd)</i>	<i>Daratumumab</i> 16 mg/kg iv per minggu selama 8 minggu, kemudian setiap 2 minggu selama 4 bulan, kemudian 1 bulan sekali <i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg iv hari 1, 8, 15, 22 (diberikan oral pada hari tanpa <i>daratumumab</i>) <i>Lenalidomide-dexamethasone</i> diulang setiap 4 minggu
<i>Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (DVd)</i>	<i>Daratumumab</i> 16 mg/kg iv per minggu selama 8 minggu, kemudian setiap 2 minggu selama 4 bulan, kemudian 1 bulan sekali <i>Bortezomib</i> 1,3 mg/m² sc hari 1, 8, 15, 22 <i>Dexamethasone</i> 40 mg iv hari 1, 8, 15, 22 (diberikan oral pada hari tanpa <i>daratumumab</i>) <i>Bortezomib-dexamethasone</i> diulang setiap 4 minggu
<i>Daratumumab-pomalidomide-dexamethasone (DPd)</i>	<i>Daratumumab</i> 16 mg/kg iv per minggu selama 8 minggu, kemudian setiap 2 minggu selama 4 bulan, kemudian 1 bulan sekali <i>Pomalidomide</i> 4 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg iv hari 1, 8, 15, 22 (diberikan oral pada hari tanpa <i>daratumumab</i>) Diulang setiap 4 minggu
<i>Elotuzumab-lenalidomide-dexamethasone (ERd)</i>	10 mg/kg iv per minggu selama 8 minggu, kemudian setiap 2 minggu <i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> sesuai resep <i>Lenalidomide-dexamethasone</i> diulang setiap 4 minggu

Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd)	<i>Ixazomib</i> 4 mg oral hari 1, 8, 15 <i>Lenalidomide</i> 25 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> 40 mg oral hari 1, 8, 15, 22 Diulang setiap 4 minggu
Panobinostat-bortezomib	<i>Panobinostat</i> 20 mg oral 3 kali/ minggu selama 2 minggu <i>Bortezomib</i> 1.3 mg/m ² sc hari 1, 8, 15 Diulang setiap 3 minggu
Elotuzumab-pomalidomide-dexamethasone (EPd)	10 mg/kg iv per minggu selama 8 minggu, kemudian 20 mg/kg setiap 4 minggu <i>Pomalidomide</i> 4 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> sesuai resep <i>Pomalidomide-dexamethasone</i> diulang setiap 4 minggu
Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone (Isa-Pd)	10 mg/kg iv per minggu selama 4 minggu, kemudian setiap 2 minggu <i>Pomalidomide</i> 4 mg oral hari 1-21 <i>Dexamethasone</i> sesuai resep <i>Pomalidomide-dexamethasone</i> diulang setiap 4 minggu
Selinexor-dexamethasone	<i>Selinexor</i> 100 mg/kg oral 1 kali/minggu <i>Dexamethasone</i> 20 mg oral 2 kali/minggu

9.1.3 Bortezomib

Tulisan ini akan membahas terapi *bortezomib* lebih mendalam, karena terapi ini tersedia di Indonesia dan studi menunjukkan bahwa *bortezomib* menghasilkan respons terapi yang baik sebagai terapi awal pasien MM yang baru terdiagnosis. *Bortezomib* adalah suatu *proteasome inhibitor* yang bekerja dengan menargetkan *proteasome* 26S, kompleks proteinase multikatalitik yang terlibat dalam degradasi protein intraseluler. *Bortezomib* menghambat aktivasi faktor transkripsi NF-κB dengan melindungi inhibitor I-kappa B (I-κB) dari degradasi oleh *proteasome* 26S. Degradasi I-κB oleh *proteasome* mengaktifkan NF-κB, yang mengatur transkripsi protein yang berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel, menurunkan kerentanan terhadap apoptosis, memengaruhi ekspresi molekul adhesi, dan menginduksi resistansi obat dalam sel *myeloma*. *Bortezomib* tidak hanya menargetkan sel *myeloma*, tetapi juga bekerja di lingkungan mikro sumsum tulang dengan menghambat pengikatan sel *myeloma* ke sel stroma sumsum tulang dan angiogenesis yang dipicu oleh sumsum tulang.²¹

Dosis awal *bortezomib* yang direkomendasikan adalah 1,3 mg/m² yang diberikan sebagai injeksi bolus intravena atau subkutan selama 3-5 detik pada hari ke-1, 4, 8, dan 11 dari siklus 21 hari atau hari ke-1, 8, 15, 22 dari siklus 28 hari. Gangguan dan modifikasi dosis dianjurkan untuk pasien yang mengalami toksisitas hematologi dan nonhematologi tingkat 3 atau 4. Modifikasi dosis eksplisit, dimulai dengan toksisitas tingkat 1 atau 2, direkomendasikan untuk pasien yang mengalami neuropati perifer atau motorik atau nyeri neuropatik.

Pengurangan dosis menjadi 1 mg/m² atau bahkan 0,7 mg/m² mungkin diperlukan karena toksisitas. *Bortezomib* mengalami metabolisme di hati terutama melalui enzim sitokrom P450 3A4, 2C19, dan 1A2. Tidak ada studi interaksi obat formal yang telah dilakukan dengan *bortezomib*. *Bortezomib* telah dipelajari pada pasien dengan berbagai derajat gangguan ginjal, termasuk pasien yang membutuhkan dialisis. Farmakokinetik *bortezomib* tampaknya tidak dipengaruhi oleh derajat gangguan ginjal. Dialisis dapat mengurangi konsentrasi *bortezomib*; jadi *bortezomib* harus diberikan setelah dialisis. *Bortezomib* memberikan respons yang cepat dan dapat diamati dalam 2 siklus terapi.²¹

Efek samping paling umum yang terkait dengan *bortezomib* adalah gangguan gastrointestinal, trombositopenia, dan neuropati perifer.

Pasien mungkin memerlukan obat antiemetik dan antidiare atau penggantian cairan karena tingginya insiden mual dan diare.

Trombositopenia derajat 3 atau 4 terjadi pada lebih dari 30% pasien dan telah ditemukan bersifat sementara dan siklis. Jumlah trombosit

menurun dan pulih secara terprediksi pada setiap siklus pengobatan tanpa bukti toksisitas kumulatif. Jumlah trombosit awal sebelum terapi *bortezomib* merupakan prediktor terjadinya trombositopenia berat. Pasien dengan jumlah trombosit *baseline* kurang dari 70.000/ml telah terbukti berisiko lebih tinggi untuk trombositopenia kelas 3 atau 4. Neuropati perifer terjadi pada 37% pasien yang menjalani terapi *bortezomib*. Neuropati perifer derajat 3 atau 4 terjadi pada 11% pasien. Insiden neuropati perifer tampaknya tidak dipengaruhi oleh neuropati awal atau terapi sebelumnya dengan agen neurotoksik. Toksisitas tingkat 3 atau 4 lain yang dilaporkan mencakup *fatigue* (16%), neutropenia (14%), dan anemia (12%). Efek samping umum lainnya termasuk demam, edema, batuk, dan sakit kepala.²¹

Peran *bortezomib* dalam pengobatan MM telah berkembang sejak obat tersebut diperkenalkan ke pasaran. Kombinasi berbasis *bortezomib* pada kasus MM yang baru didiagnosis telah menghasilkan angka *complete response*/CR dan *overall response* yang tinggi. Selain itu, tidak tampak adanya dampak negatif pada pengambilan atau pencangkakan sel punca pada pasien yang menerima *bortezomib* sebagai bagian dari *regimen* induksi.²¹

Bortezomib pada awalnya dilaporkan sebagai penghambat jalur NF- κ B, yang memainkan peran penting dalam patogenesis *multiple myeloma* (MM). Aktivitas NF- κ B sel MM dimediasi melalui dua jalur yang dapat dibedakan, kanonik dan nonkanonik, yang menunjukkan aksi berlawanan setelah pengobatan *bortezomib* dalam sel MM. Studi terbaru tentang penghambatan *proteasome* dalam sel MM mengungkapkan bahwa akumulasi protein yang tidak terlipat dalam *endoplasmic reticulum* (ER), yang disebut dengan stres ER, dapat memicu beberapa faktor proapoptosis dan stres sel seperti akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), yang dianggap menjadi mekanisme utama aksi apoptosis yang diinduksi oleh *bortezomib*. Beberapa faktor yang berhubungan dengan stres ER dan *unfolded protein response* (UPR), telah diidentifikasi dengan sensitivitas pengobatan *bortezomib*. Rendahnya tingkat XBP1, ATF3, dan ATF4, yang mengatur apoptosis yang diinduksi stres UPR dan ER, telah diamati pada responden yang buruk terhadap pengobatan *bortezomib*, sedangkan tiga gen lain, KLF9, Nampt, dan CDK5, dikaitkan dengan respons yang lebih baik terhadap *bortezomib*. Temuan ini berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme apoptosis yang diinduksi oleh *bortezomib* dalam sel MM, dan studi lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan *biomarker* prediktif potensial dari kemanjuran terapi yang mengandung *bortezomib*.²²

Pada suatu penelitian yang semua pasiennya menerima terapi BTD (*bortezomib*, *thalidomide*, *dexamethasone*) sebagai terapi induksi dengan *median time* 5 siklus (*range* 2-8) didapatkan hasil bahwa pada kelompok satu (n=42) dengan nilai Scr <2 mg/dl, 8 pasien (19,0%) memperoleh *complete response*/CR, 14 (33,3%) *very good partial response*/VGPR, 12 (28,6%) *partial response*/PR dan *overall response rate*/ORR 81,0%. Pada kelompok kedua (n=30) dengan nilai Scr $\geq$ 2 mg/dl, 6 pasien (20,0%) memperoleh CR, 8 (26,7%) VGPR, 10 (33,3%) PR dan ORR 80,0%. Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p>0.05$). Pada kelompok kedua, 33,3% mengalami perbaikan fungsi ginjal menjadi normal dan 46,7% mengalami perbaikan nilai laju filtrasi glomerulus. Median waktu untuk terjadinya perbaikan fungsi ginjal ini adalah 1,4 bulan. Dari 12 pasien yang menjalani hemodialisis pada saat diagnosis MM, 8 pasien tidak perlu lagi menjalani dialisis setelah 4 siklus terapi.²³

Dalam studi fase 2 oleh Ludwid, *et al.* (2010) tampak bahwa *regimen* BDD (*bortezomib*, *doxorubicin*, *dexamethasone*) mampu membantu memperbaiki kerusakan ginjal akut yang diinduksi oleh *light chain*. Efek samping hematologi yang paling sering dijumpai adalah anemia, neutropenia, dan trombositopenia, sementara efek samping nonhematologi yang paling sering dijumpai adalah infeksi, *fatigue*, dan polineuropati.

Bortezomib adalah suatu *proteasome inhibitor* yang memiliki aktivitas *antimyeloma* yang kuat dan dapat membantu memperbaiki fungsi ginjal dengan mengurangi toksisitas *monoclonal light chain* dan menekan NF- κ B dalam sel tubulus sehingga memperbaiki respons inflamasi. Serum *cystatin-C* juga dilaporkan mengalami perbaikan setelah terapi *bortezomib*. Profil toksisitas *bortezomib* pada pasien dengan atau tanpa gangguan fungsi ginjal adalah sama. Hal ini dapat disebabkan karena farmakokinetik *bortezomib* tidak dipengaruhi oleh derajat fungsi ginjal, dan oleh karena itu, *bortezomib* tidak memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal.²³

Berdasarkan hasil dari berbagai penelitian, dapat disimpulkan bahwa *regimen* berbasis *bortezomib* merupakan *regimen* yang terbukti memiliki efikasi dan keamanan yang baik pada kasus *multiple myeloma* (MM), termasuk jika disertai dengan gangguan ginjal. *Regimen* VTD dapat menjadi pilihan lini pertama pada pasien MM dengan gangguan ginjal karena dapat membantu memperbaiki prognosis pasien sebaik pada kasus MM tanpa gangguan ginjal.^{23,24,25}

9.1.4 Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)

Tata laksana *multiple myeloma* (MM) dengan *autologous peripheral blood stem cell transplant* (PBSCT) atau *autologous stem cell transplant* (ASCT) bukanlah hal yang baru di dunia karena telah mulai diperkenalkan sejak tahun 1980-an, namun di Indonesia, tindakan ini masih terbilang sangat baru. Beberapa wilayah di dunia tidak memiliki akses terhadap transplantasi sel punca, terutama sub-Sahara

Afrika (kecuali Afrika Selatan).²

Terapi *melphalan* dosis tinggi diikuti oleh transplantasi sel punca autologus (HDT/ASCT) pada pasien dengan *multiple myeloma* pernah menjadi terapi standar selama 20 tahun hingga akhirnya agen-agen terapi yang baru (*immunomodulatory drugs/IMiDs* dan *proteasome inhibitor*) diperkenalkan. Sejak terapi modern digunakan, para peneliti mengevaluasi kembali efikasi dari HDT/ASCT pada kasus MM.

Hasil metaanalisis yang mengevaluasi studi-studi fase 3 yang membandingkan HDT/ASCT dengan *standard-dose therapy* (SDT) menggunakan agen-agen terapi yang baru, serta studi yang membandingkan HDT/ASCT dengan konsolidasi *bortezomib*, *lenalidomide*, dan *dexamethasone* serta *tandem transplantation* menunjukkan bahwa HDT/ASCT berasosiasi dengan PFS yang lebih baik dengan efek toksisitas yang minimal. *Tandem* HDT/ASCT dan *single* HDT/ASCT dengan konsolidasi *bortezomib*, *lenalidomide*, dan *dexamethasone* terbukti superior dibandingkan *single* HDT/ASCT and SDT dalam hal PFS. Diperlukan *follow-up* yang lebih panjang untuk melihat pengaruh regimen ini terhadap OS.²⁶

Pada pasien MM, ASCT meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) dibandingkan dengan kemoterapi saja. Saat ini, Amerika Serikat melakukan sekitar 10.000 ASCT per tahun dengan metode *peripheral blood stem cell transplant* (PBSCT).⁵ Di Indonesia ASCT dengan metode PBSCT juga sudah dapat dilakukan di beberapa *center*. Di Surabaya (FK Unair-RSUD Dr. Soetomo-RS Unair) telah dilakukan 14 kali ASCT dengan metode PBSCT sejak tahun 2014.

ASCT meningkatkan median OS pada pasien MM sekitar 12 bulan. Uji coba secara acak menemukan OS yang serupa dengan ASCT dini (segera setelah empat siklus terapi induksi) dibandingkan ASCT yang tertunda (pada saat kambuh, sebagai terapi penyelamatan). Penelitian oleh Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) membandingkan ASCT dini dan tertunda pada pasien yang diobati dengan VRd diikuti dengan pemeliharaan *lenalidomide*. Pasien diacak untuk menerima VRd (tiga siklus) diikuti oleh ASCT dan kemudian konsolidasi VRd (dua siklus) dibandingkan dengan delapan siklus VRd dengan ASCT yang disediakan jika terjadi *relapse*. Kedua kelompok menerima perawatan *lenalidomide* selama 1 tahun. Peningkatan yang signifikan dalam PFS terlihat seperti yang diharapkan dengan ASCT awal, tetapi sejauh ini belum diterjemahkan ke dalam perbedaan OS. Berdasarkan hasil ini, masuk akal untuk mempertimbangkan ASCT tertunda pada pasien dengan MM risiko standar yang lebih memilih pendekatan semacam itu karena alasan pribadi dan logistik.¹⁵

9.2 Terapi suportif simptomatik untuk mencegah morbiditas dari komplikasi yang ditimbulkan oleh MM

- Transfusi darah pada penderita yang anemia
- Pengobatan terhadap gagal ginjal kronis
- Pengobatan terhadap infeksi
- Pengobatan terhadap hiperurisemia
- Pengobatan patah tulang dan gangguan neurologis
- Radiasi untuk penderita dengan lesi osteolitik yang terasa sangat nyeri dan soliter

Terapi suportif pasien MM meliputi terapi dini terhadap infeksi, mengendalikan hiperkalsemia dengan *glucocorticoid*, hidrasi, dan natriuresis.¹⁹ Pemberian *bisphosphonate* dalam jangka panjang dapat mengurangi kerusakan skeletal.²⁷ Nefropati akibat hiperurisemia dan dehidrasi harus dihindari untuk mencegah terjadinya gagal ginjal.⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood* 2018;132(11):1114-24.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-7.
3. Abramson HN. The Multiple Myeloma Drug Pipeline—2018: A Review of Small Molecules and Their Therapeutic Targets. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2018;18(9):611-27.
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv52-61.
5. Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIMBTR). Current use and outcome of

- hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2011. Available from: <http://www.cibm-tr.org/>. Accessed March 11, 2012.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
 7. Munshi NC, Longo DL, and Anderson KC. Plasma Cell Disorder. In: Kasper DL, Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, and Loscalzo J. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine; 2015; 19th edition part 2, ch 136*. United States of America: The McGraw-Hill Companies.
 8. Siegel RL, Miller KD, and Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a Cancer Journal for Clinician* 2017;67:7-30.
 9. Landgren O and Weiss BM. Patterns of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma in Various Ethnic/racial Groups: Support for Genetic Factors in Pathogenesis. *Leukemia* 2009;10:1691-7.
 10. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109(8):3489-95.
 11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
 12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2003;78:21–33.
 13. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, and Rothsein G. Hematopoiesis and Cytokines: Relevance to Cancer and Aging. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000;14(1):45-61
 14. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative Regulation of Erythroblast Maturation by Fas-L1/TRAIL1 Highly Malignant Plasma Cells:a Major Pathogenetic Mechanism of Anemia in Multiple Myeloma. *Blood* 2002;99(4):1305-13.
 15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95:548–67.
 16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
 17. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842-54.
 18. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2863-9.
 19. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981-92.
 20. Lokhorst HM, Meuwissen OJAT, Bast EJEG, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1989;71:25-30.
 21. Schwartz RN and Vozniak M. Current and Emerging Treatments for Multiple Myeloma. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(7):S12-8.
 22. Masaki RI. Mechanism of action of bortezomib in multiple myeloma therapy. *International Journal of Myeloma* 2016;6(1):1–6.
 23. Yang G, Chen W, Wu Y. Bortezomib, dexamethasone plus thalidomide for treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients with or without renal impairment. *Chin J Cancer Res*. 2013;25(2):155–60.
 24. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:4635-41.
 25. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? *Annals of Hematology* 2019;98:1–18.
 26. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al.. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):343-50.
 27. Mashkar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;16(5):CD003188.
 28. Siegel S, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with

DAFTAR PUSTAKA

- carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J.Clin. Oncol.* 2018;36(8):728–34.
29. American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). Optimizing Autologous Stem cell Mobilization Strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:295-308.
 30. Benedetti G, Patoia L, Giglietti A, et al. Very large amounts of peripheral blood progenitor cells eliminate severe thrombocytopenia after high-dose melphalan in advanced breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:971-9.
 31. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood* 2015;125:1870-6.
 32. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J.* 2003;4:379–98.
 33. Gonsalves WL, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(3):353-67.
 34. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an international Myeloma Working Group report. *Blood* 20015;125(13):2068-74.
 35. Sharma SK. Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: A Single Center Experience from Northern India. *J Hematol Mult Myeloma* 2018;2(1):1005.
 36. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, et al. Transplanted CD34+ cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1146-53.
 37. Yuan S and Wang S. How do we mobilize and collect autologous peripheral blood stem cells? *Transfusion* 2017; 57;13–23.

Pengaruh *Astaxanthin* Oral Terhadap Kadar Serum *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) Pada Pasien *Acne Vulgaris*

Reti Anggraeni, Niluh Widjayanti, Harijono Kariosentono, Indah Julianto, Endra Yustin, Muhammad Eko Irawanto, Prasetyadi Mawardi

Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. Moewardi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: *Acne vulgaris* (AV) merupakan penyakit inflamasi kronis pada unit pilosebacea dengan manifestasi klinis berupa komedo terbuka dan tertutup, papul, pustul dan nodul. Terapi AV umumnya melibatkan lebih dari satu obat dikarenakan patogenesis AV yang multifaktorial. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *astaxanthin* oral 4 mg sebagai terapi adjuvan AV terhadap penurunan kadar serum *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) yang merupakan salah satu penanda inflamasi. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *double-blind randomized controlled trial*. Sampel berjumlah 34 pasien AV derajat ringan dan sedang (skor *Global Acne Grading System*/GAGS 1-30) yang diobati dengan kombinasi *tretinoin* 0,025% dan *clindamycin phosphate* 1,2%. Pada kelompok perlakuan ditambahkan terapi dengan *astaxanthin* sementara pada kelompok kontrol diberikan plasebo berisi laktulosa selama 4 minggu. Hasil *pretest* dan *posttest* pada kedua kelompok dianalisis secara statistik menggunakan uji nonparametrik. **Hasil:** Penurunan kadar serum TNF- α terjadi pada kedua kelompok, namun perbedaan yang bermakna terhadap *baseline* hanya dijumpai pada kelompok perlakuan ($p=0,015$). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perbandingan penurunan kadar serum TNF- α pada kelompok perlakuan dan kontrol ($p=0,459$). **Kesimpulan:** Meskipun secara keseluruhan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, namun pemberian *astaxanthin* dapat menurunkan kadar serum TNF- α secara bermakna terhadap *baseline* pada pasien *acne vulgaris*.

Kata Kunci: *acne vulgaris*, *astaxanthin*, TNF- α

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris (AV) is chronic inflammatory disease affecting the pilosebaceous unit manifested as closed and open comedones, papules, pustules, and nodules. Treatment of AV generally involves more than one drug due to multifactorial pathogenesis. **Objective:** This study aims to determine the efficacy of 4 mg oral astaxanthin as an adjuvant AV therapy in decreasing serum level of inflammatory marker tumor necrosis factor alpha (TNF- α). **Method:** This is a double-blind randomized controlled trial. Subjects were 34 patients with mild and moderate AV (Global Acne Grading System/GAGS 1-30) that were treated with combination of tretinoin 0.025% and clindamycin phosphate 1.2%. Astaxanthin was added to the treatment group and lactulose as placebo was added to the control groups, given for 4 weeks. The pretest and posttest results in both groups were analyzed statistically using nonparametric test. **Results:** Decrease in TNF- α serum levels occurred in both groups but significant difference compared to baseline were only found in treatment group ($p=0.015$). There was no significant difference in the reduction of TNF- α levels between both groups ($p=0.459$). **Conclusion:** Although the results did not show a significant difference overall, but in the treatment group, astaxanthin can significantly lower TNF- α serum levels compared to baseline.

Keywords: *acne vulgaris*, *astaxanthin*, *TNF- α*

PENDAHULUAN

Acne vulgaris (AV) merupakan suatu penyakit inflamasi kronis pada kulit yang terjadi pada unit pilosebacea dan mengakibatkan kelainan berupa komedo terbuka (*blackhead*) dan komedo tertutup (*whitehead*) serta lesi inflamasi seperti papul, pustul dan nodul.¹ *Acne vulgaris* dapat terjadi di area mana saja di seluruh tubuh, namun paling sering terjadi di area yang mengandung banyak kelenjar pilosebacea seperti pada wajah, dada dan punggung.² *Global Burden of Skin Disease* tahun 2013 menyebutkan bahwa persentase AV adalah 0,29% dari seluruh penyakit kulit dan berkontribusi sebagai beban penyakit dunia sebanyak 1,79%.³ Di Amerika Serikat, prevalensi AV pada penduduk berusia 12-24 tahun adalah sebesar 85% dan menurun dengan bertambahnya usia.⁴ *Acne vulgaris* di Indonesia menempati urutan ke-3 penyakit kulit terbanyak dari jumlah pengunjung Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin di berbagai rumah sakit maupun klinik dermatologi.⁵

Beberapa mekanisme patogenesis AV yang melibatkan *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) telah diketahui termasuk mekanisme perubahan aktivitas kelenjar sebacea, pembentukan komedo, dan respons imun berupa inflamasi. Pembentukan mikrokomedo mendasari terjadinya hiperkeratinisasi yang kemudian memicu terbentuknya sumbatan keratin pada infundibulum folikel.¹ Pada mekanisme respons inflamasi, *P. acnes* menginduksi monosit dan sel-sel lain untuk menghasilkan *interleukin* (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , interferon, faktor kemotaktik, β -defensin serta polipeptida dan sitokin lain yang dapat memicu respons inflamasi.⁶ Sitokin ini akan disekresikan di lokasi infeksi atau jaringan yang cedera, memiliki banyak efek pada endotel pembuluh darah, leukosit dan sumsum tulang, kemudian akan meningkatkan pengiriman sel ke lokasi infeksi.⁷

Reactive oxygen species (ROS) dapat menginduksi faktor transkripsi seperti *nuclear factor kappa beta* (NF- κ B) dan *activator protein* (AP)-1 yang berfungsi mengatur gen yang mengendalikan produksi kemokin, sitokin inflamasi dan molekul adhesi yang merangsang infiltrasi fagositosis.⁸ *Propionibacterium acnes* menginduksi produksi ROS, mengaktivasi *toll-like receptor-2*, *mitogen-activated protein kinase*, NF- κ B dan ekspresi komponen *inflammasome* yang kemudian akan menginduksi sitokin proinflamasi.⁹ Stres oksidatif yang dihasilkan pada ROS berperan penting pada patogenesis AV dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sehingga pemberian obat antiinflamasi dapat bermanfaat.¹⁰

Tujuan utama pengobatan AV adalah menghentikan pembentukan jaringan parut dan meminimalisasi durasi penyakit.¹¹ Terapi AV secara umum menggunakan lebih dari satu obat karena menyesuaikan dengan patogenesis penyakit AV yang multifaktorial.¹² Penggunaan terapi topikal kombinasi antibiotik dan antimikroba memberikan hasil yang lebih baik pada perbaikan lesi AV daripada pemakaian obat topikal tunggal.¹³ Pada penatalaksanaan AV dapat diberikan terapi adjuvan, misalnya pemberian *astaxanthin*.

Astaxanthin adalah antioksidan dan antiinflamasi yang dapat menekan sitokin proinflamasi dan ekspresi kemokin.¹⁴ *Astaxanthin* menekan ekspresi NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin inflamasi.⁸ Dengan mekanismenya yang menghambat aktivasi NF- κ B pada sel keratinosit manusia, *astaxanthin* dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mengobati berbagai penyakit inflamasi kulit termasuk pada kondisi *acne vulgaris*.¹⁵ Saat ini telah tersedia beberapa studi yang melaporkan tentang penggunaan *astaxanthin* sebagai terapi pada berbagai penyakit inflamasi, namun penelitian mengenai penggunaan *astaxanthin* sebagai terapi adjuvan pada AV belum pernah dilaporkan sehingga peneliti sangat tertarik melakukan penelitian ini.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *astaxanthin* oral sebagai terapi adjuvan terhadap penurunan kadar serum TNF- α pada pasien *acne vulgaris*.

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *double-blind, randomized control trial* dengan rancangan *pretest and posttest control group design*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit dr. Moewardi Surakarta pada bulan Oktober-Desember 2019.

B. Subjek Penelitian

Jumlah total sampel sebanyak 34 orang dengan AV derajat ringan dan sedang (skor GAGS 1-30), yang terbagi atas 17 subjek pada kelompok perlakuan yang menerima terapi kombinasi *tretinoin* 0,025%; *clindamycin phosphate* 1,2%; serta *astaxanthin* oral 4 mg, dan 17 subjek pada kelompok kontrol yang menerima terapi kombinasi *tretinoin* 0,025%; *clindamycin phosphate* 1,2%; serta laktulosa oral 4 mg, yang diberikan selama 4 minggu.

Kriteria inklusi:

- Subjek dengan AV derajat ringan dan sedang (nilai skor GAGS 1-30) yang belum mendapatkan terapi AV baik topikal maupun sistemik dan yang sudah mendapatkan terapi AV baik topikal maupun sistemik tetapi terlebih dahulu dilakukan *washout* selama 2 minggu
- Usia 14-35 tahun
- Bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*

Kriteria eksklusi:

- Subjek dengan penyakit inflamasi lainnya seperti asma, tuberkulosis, kolitis ulseratif, hepatitis kronis atau psoriasis
- Ibu hamil dan menyusui
- Obesitas
- Perokok
- Memakai obat-obatan seperti *benzodiazepine*, *lithium*, *cyclosporine*, *ramipril*, *isoniazid*, *iodide*, *bromide*, vitamin B kompleks, *serotonin reuptake inhibitor*, *epidermal growth factor receptor inhibitor*, kontrasepsi *progestin* dan *corticosteroid*

C. Variabel Penelitian

Variabel bebas: jenis pengobatan yaitu obat kombinasi *tretinoin* 0,025% + *clindamycin phosphate* 1,2% dan *astaxanthin* oral 4 mg dan obat kombinasi *tretinoin* 0,025% + *clindamycin phosphate* 1,2% dan laktulosa oral 4 mg.

Variabel terikat: kadar serum TNF- α .

D. Metode Penelitian

1. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan klinis dan penegakan diagnosis AV derajat ringan dan sedang yang didasarkan pada skor GAGS (derajat ringan: 1-18 dan sedang: 19-30).
2. Penelitian menggunakan *double-blind, randomized controlled trial*, di mana subjek dibagi menjadi dua kelompok secara acak, peneliti dan subjek penelitian tidak mengetahui apakah subjek termasuk kelompok perlakuan atau kontrol.
3. Kelompok perlakuan diberikan obat kombinasi *tretinoin* 0,025% + *clindamycin phosphate* 1,2% dan *astaxanthin* oral 4 mg.
4. Kelompok kontrol obat kombinasi *tretinoin* 0,025% + *clindamycin phosphate* 1,2% dan laktulosa oral 4 mg.
5. Dilakukan pengukuran kadar serum TNF- α pada subjek penelitian pada minggu ke-I sebelum terapi (*pretest*) dan minggu ke-IV setelah terapi (*posttest*).
6. Hasil pemeriksaan dicatat, didokumentasikan dan dianalisis dengan SPSS versi 21.0 dengan uji nonparametrik.

HASIL PENELITIAN

Subjek sejumlah 34 orang terdiri dari 19 orang laki-laki (55,8%) dan 15 orang perempuan (44,1%) dengan rentang usia terbanyak adalah 21-30 tahun (55,9%). Jenis pekerjaan pada subjek penelitian bervariasi antara lain pegawai (44,1%), mahasiswa (29,5%), pelajar (14,7%) dan ibu rumah tangga (11,7%). Derajat keparahan lesi AV derajat ringan sebanyak 22 orang (64,7%) dan derajat sedang sebanyak 12 orang (35,3%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

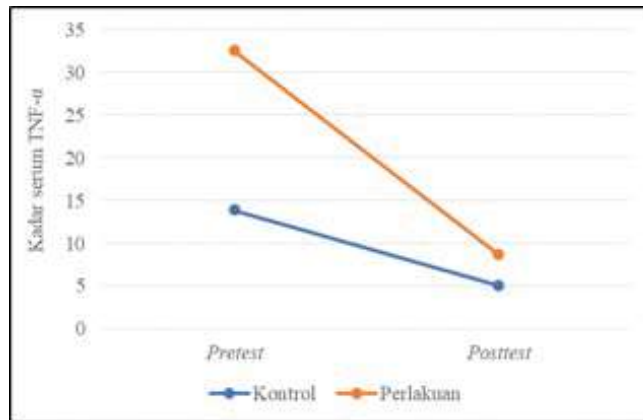
Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	15	44,1
Perempuan	19	55,9
Usia		
0-10 tahun	0	0
11-20 tahun	13	38,3
21-30 tahun	19	55,9
31-40 tahun	2	5,8
Pekerjaan		
Pelajar	5	14,7
Mahasiswa	10	29,5
Pegawai	15	44,1
Ibu Rumah Tangga	4	11,7
Derajat Keparahan Lesi		
Ringan	22	64,7
Sedang	12	35,3

Berdasarkan hasil yang diperoleh, penurunan kadar serum TNF- α terjadi pada semua kelompok, baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Analisis statistik menggunakan uji nonparametrik Wilcoxon menunjukkan bahwa perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar serum TNF- α terhadap *baseline* hanya dijumpai pada kelompok perlakuan ($p=0,015$) sedangkan pada kelompok kontrol penurunannya tidak bermakna ($p=0,124$).

Tabel 2. Uji normalitas kadar serum TNF- α pada *pretest* dan *posttest* kelompok perlakuan dan kontrol

Kadar serum TNF- α		Statistik	<i>p</i>
Perlakuan	<i>Pretest</i>	0,804	0,002
	<i>Posttest</i>	0,867	0,02
Kontrol	<i>Pretest</i>	0,822	0,004
	<i>Posttest</i>	0,488	0,000

Keterangan: Hasil analisis uji normalitas Saphiro-Wilk (TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*; $p>0,05$: distribusi data normal, $p<0,05$: distribusi data tidak normal)



Gambar 1. Grafik penurunan rerata kadar serum TNF- α pretest dan posttest pada kelompok perlakuan dan kontrol (ket. TNF- α : tumor necrosis factor alpha)

Tabel 3. Nilai signifikansi kadar serum TNF- α pada pretest dan posttest kelompok perlakuan dan kontrol

Kadar serum TNF- α	n	Rerata	Simpang Baku	p
Perlakuan	17	11,64	-2,438	0,015
Kontrol	17	12,11	-1,538	0,124

Keterangan: Hasil analisis uji Wilcoxon (TNF- α : tumor necrosis factor alpha; n: jumlah sampel; p: nilai signifikansi ($p < 0,05$: signifikan, $p > 0,05$: tidak signifikan))

Analisis selanjutnya dilakukan dengan uji Mann-Whitney, yang menunjukkan bahwa perbandingan penurunan kadar serum TNF- α secara keseluruhan antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda bermakna dengan nilai $p = 0,459$.

Tabel 4. Nilai normalitas kadar serum TNF- α pada kelompok perlakuan dan kontrol

Kadar serum TNF- α	n	Rerata	Simpang Baku	p
Perlakuan	17	11,64	16,63605	0,019
Kontrol	17	12,11	17,72111	0,225

Keterangan: Hasil Analisis Saphiro-Wilk (ket. TNF- α : tumor necrosis factor alpha; $p > 0,05$: distribusi data normal, $p < 0,05$: distribusi data tidak normal)

Pada penelitian ini juga terdapat beberapa subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol yang mengalami peningkatan nilai kadar serum TNF- α pada pengukuran posttest yaitu sebanyak 6 subjek (35%) pada kelompok perlakuan dan 8 subjek (47,05%) pada kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Tingkat prevalensi *acne vulgaris* (AV) pada orang dewasa dilaporkan sebesar 64% pada usia 20-an dan 43% pada usia 30-an.¹⁶ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian kami bahwa subjek pada penelitian ini terdiri dari 34 orang penderita AV derajat ringan dan sedang dengan rentang usia terbanyak adalah 21-30 tahun (55,9%). Sebuah studi epidemiologi mengenai AV di Amerika Serikat melaporkan bahwa dua pertiga pasien AV yang datang berobat ke klinik pemerintah maupun swasta adalah perempuan.¹⁷ Penelitian kami menunjukkan hasil yang serupa yaitu berdasarkan jenis kelamin, subjek terbanyak pada penelitian adalah berjenis kelamin perempuan (55,9%).

Patogenesis AV bersifat multifaktorial dan saat ini lebih menekankan pada proses inflamasi yang memiliki peran penting pada pembentukan lesi AV inflamasi maupun noninflamasi. Proses inflamasi terus terjadi dari tahap awal hingga tahap akhir pada AV.¹⁸ Perubahan morfologis paling awal terjadi pada unit pilosebacea dan terjadi keratinisasi folikel yang abnormal. Hiperkeratosis folikel dan produksi sebum yang meningkat menyebabkan terbentuknya mikrokomedo, perubahan folikel dan pertumbuhan *P. acnes* yang berlebih. *Propionibacterium acnes* kemudian akan mensekresi beberapa produk proinflamasi termasuk lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik. Faktor kemotaktik akan menarik sel-sel sistem imun seperti neutrofil, monosit dan limfosit. Mikrokomedo atau komedo

kemudian berkembang menjadi lesi inflamasi sebagai akibat dari aktivasi dan migrasi sel T CD4⁺, produksi sitokin oleh keratinosit, makrofag dan neutrofil, faktor hormonal, serta peningkatan produksi sebum.^{19,20}

Pada lesi inflamasi AV, keberadaan *P. acnes* memberikan kontribusi terhadap inisiasi dan pemeliharaan proses inflamasi dengan menginduksi sitokin proinflamasi dan enzim yang merusak jaringan seperti protein dan hialuronidase.^{21,22} Populasi *P. acnes* yang berlebihan akan mengaktifkan respons imun tubuh, salah satunya dengan menstimulasi keratinosit untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α .²³ Pada patogenesis AV, TNF- α terutama berperan pada pembentukan lesi inflamasi AV.²⁴ Beberapa penelitian sudah membuktikan adanya keterlibatan TNF- α pada patogenesis AV. Penelitian yang dilakukan oleh Mathar membuktikan bahwa terdapat polimorfisme gen TNF- α -308 genotip GG pada AV derajat ringan melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan *DNA sequencing*.²⁵ Polimorfisme TNF- α berpengaruh pada peningkatan risiko AV terutama pada populasi Kaukasian.²⁶ Hal ini menjadi dasar penelitian kami bahwa TNF- α mempunyai peranan penting pada patogenesis AV.

Astaxanthin merupakan molekul antioksidan yang dapat menekan ekspresi NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Dengan menekan degradasi I κ B- α dan menghambat translokasi NF- κ B nukleus, *astaxanthin* dapat menghambat ekspresi molekul inflamasi IL-6, *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1.⁸ *Astaxanthin* memiliki kapasitas yang kuat untuk memblokir translokasi subunit p65 NF- κ B ke dalam nukleus dan memblokir degradasi I κ Ba melalui efek penghambatannya pada aktivitas I κ B kinase. Penelitian tersebut juga menunjukkan kemampuan *astaxanthin* dalam menghambat produksi mediator inflamasi dengan memblokir aktivasi NF- κ B pada keratinosit manusia. Hal ini menunjukkan bahwa *astaxanthin* dapat menjadi strategi baru yang menarik dalam pengobatan penyakit inflamasi kulit, termasuk lesi AV.¹⁵ Di dalam sitoplasma, NF- κ B berada dalam keadaan tidak aktif dan berikatan dengan I κ B. Bila terdapat rangsangan terhadap NF- κ B, dalam hal ini adalah lesi inflamasi AV, akan terjadi fosforilasi dan degradasi I κ B sehingga ikatannya dengan NF- κ B terlepas dan NF- κ B akan aktif dan bertranslokasi ke dalam nukleus. Di dalam nukleus, terjadi proses transkripsi pada DNA sehingga NF- κ B akan menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-8. Peningkatan kadar TNF- α berkorelasi dengan timbulnya lesi AV.⁸

Terapi kombinasi retinoid topikal dan antimikroba saat ini direkomendasikan oleh Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group sebagai pilihan pertama untuk pasien AV tipe papula/pustula dan campuran. Retinoid mengurangi pembentukan mikrokomedo, menormalisasi deskuamasi keratinisasi dan memiliki efek antiinflamasi.^{27,28} Agen antimikroba mentarget eradikasi *P. acnes* serta mempunyai efek tambahan antiinflamasi.²⁹ Penelitian Ochsendorf (2015) menyebutkan bahwa terapi kombinasi *tretinoin* 0,025% dan *clindamycin phosphate* 1,2% merupakan terapi utama pada AV fasialis, di mana terapi kombinasi ini tidak menyebabkan kekambuhan lesi dan tidak menyebabkan peningkatan jumlah *P. acnes* yang resistan terhadap antibiotik.³⁰

Pada penelitian ini, penurunan kadar serum TNF- α terjadi pada semua kelompok, baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Akan tetapi, perbedaan yang bermakna hanya dijumpai pada kelompok perlakuan ($p=0,015$), dan tidak dijumpai pada kelompok kontrol ($p=0,124$). Walaupun demikian, analisis perbandingan keseluruhan penurunan kadar serum TNF- α antara kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan nilai $p=0,459$ ($p>0,05$). Kondisi penurunan kadar serum TNF- α yang terjadi pada semua subjek baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol disebabkan karena semua subjek diberikan terapi standar AV berupa kombinasi *tretinoin* 0,025% dan *clindamycin phosphate* 1,2%, sehingga inflamasi yang terjadi pada semua subjek menurun dan menyebabkan kadar serum TNF- α ikut menurun. Namun pada kelompok perlakuan yang diberikan *astaxanthin*, penurunan kadar serum TNF- α menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap *baseline*.

Kadar serum TNF- α secara sistemik dipengaruhi oleh berbagai kondisi, karena TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam berbagai kondisi. Pada beberapa kondisi infeksi, TNF- α didapatkan meningkat dibandingkan normal, sekalipun infeksi bersifat asimtomatis sehingga banyak orang yang tidak menyadari hal tersebut.^{31,32} Stres juga memiliki pengaruh terhadap sitokin proinflamasi di dalam tubuh, termasuk TNF- α .³³ Konsumsi karbohidrat olahan dan gula akan menghasilkan radikal bebas sehingga dapat mengaktifkan NF- κ B dan menyebabkan terjadinya respons inflamasi melalui pelepasan sitokin proinflamasi.³⁴ Kadar TNF- α pada kelompok preobesitas-obesitas dan *normal weight obese* lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok nonobesitas ($p<0,001$) dan hal tersebut juga berkaitan dengan persentase *fat mass* yang besar ($>30\%$).³⁵ Pada penelitian kami, beberapa subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol mengalami peningkatan nilai kadar serum TNF- α yaitu 6 subjek (35%) pada kelompok perlakuan dan 8 subjek (47,05%) pada kelompok kontrol. Hal ini diduga dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang telah dijelaskan oleh beberapa studi di atas. Walaupun berbagai faktor tersebut telah diminimalisasi di awal penelitian ini (sebagai kriteria eksklusi), namun apabila didapatkan kondisi-kondisi lain yang tidak disadari subjek atau sulit dikendalikan oleh peneliti selama penelitian, maka hal tersebut tentu saja akan tetap memengaruhi hasil pemeriksaan kadar serum TNF- α .

KETERBATASAN PENELITIAN

1. Pengambilan sampel dilakukan dari serum darah perifer sehingga diharapkan adanya penelitian selanjutnya yang serupa dengan mengambil sampel dari lesi atau lokasi inflamasi.
2. Peneliti tidak bisa mengendalikan faktor-faktor seperti penyakit inflamasi lain, stres, atau pola makan selama penelitian. Bila semua faktor ini dapat dikendalikan, diharapkan hasil yang diperoleh dapat lebih baik.

KESIMPULAN

Meskipun secara keseluruhan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, tetapi pada kelompok perlakuan, *astaxanthin* dapat menurunkan kadar serum TNF- α pada pasien *acne vulgaris* secara bermakna dibandingkan dengan *baseline*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Das S, Reynolds RV. Recent Advances In Acne Pathogenesis: Implications For Therapy. *American Journal Clinic Dermatology* 2014;15(6):479-88. Seaton E. Pathogenesis And Recommended Management Of Acne. *Prescriber* 2011;22(21):46-57.
2. Karimkhani C, Dellavalle R, Coffeng LE, et al. Global Skin Disease Morbidity And Mortality: An Update from The Global Burden of Disease Study 2013. *Journal of American Medical Association Dermatology* 2017;153(5):406-12.
3. Bhate K, Williams H. Epidemiology Of Acne Vulgaris. *British Journal Dermatology*. 2013;168(3):464-85.
4. Wasitaatmadja S. *Indonesian Acne Expert Meeting 2012 Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia Perdoski*. Jakarta: Centra Communications; 2012.
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New development in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental Dermatology* 2009;18(10):821-32.
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. Edisi ke-9 ed. China: Elsevier Inc; 2018.
7. Bidaran S, Ahmadi AR, Yaghmaei P, et al. Astaxanthin effectiveness in preventing multiple sclerosis in animal model. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2018;119(3):160-6.
8. Nguyen CT, Sah SK, Zouboulis C, Kim T. Inhibitory effects of superoxide dismutase 3 on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. *Scientific Reports* 2018;8(4024):1-12.
9. Al-Shobaili HA. Oxidants and antioxidants status in acne vulgaris patients with varying severity. *Annals of clinical and laboratory science* 2014;44(2):202-7.
10. Prasad SB. Acne vulgaris: A review on pathophysiology and treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016;9(4):54-9.
11. Tuchayi SM, Alexander TM, Nadkarni A, Feldman SR. Interventions To Increase Adherence To Acne Treatment. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2091-6.
12. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, et al. Guidelines Of Care For Acne Vulgaris Management. *Journal of American Academy Dermatology* 2007;56(4):651-63.
13. Park JH, Yeo IJ, Han JH, et al. Anti-inflammatory effect of astaxanthin in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model. *Experimental dermatology* 2018;27(4):378-85.
14. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2018;10(4):522.
15. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D, et al. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1390-418.
16. Yentzer BA, Hick J, Reese EL, et al. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis*. 2010;86(2):94-9.

DAFTAR PUSTAKA

17. Mochtar M, Murasmita A, Irawanto ME, et al. The Difference in Interleukin-19 Serum on Degrees of Acne Vulgaris Severity. *International Journal of Inflammation* 2018;2018:1-4.
18. Gollnick H, Krauthaim A. Topical Treatment in Acne: Current Status and Future Aspect. *Dermatology* 2003;206(1):29-36. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and P *acnes* GroEL. *British Journal Dermatology* 2004;150(3):421-8.
19. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of Proinflammatory Cytokines by A Soluble Factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infection and Immunity* 1995;63(8):3158-65.
Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, et al. The Role of Toll-Like Receptors in Host Defenses and Their Relevance to Dermatologic Diseases. *American Journal Clinic Dermatology* 2010;11(1):1-10.
20. Grange PA, Weill B, Dupin N, Batteux F. Does Inflammatory Acne Result from Imbalance in The Keratinocyte Innate Immune Response? *Microbes and Infection* 2010;12(14-15):1085-90.
21. Ekasari DP, Sugiman T, Widiatmoko A. Kadar Tumor Necrosis Factor- α Plasma pada Berbagai Derajat Keparahan Akne Vulgaris di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. *Majalah Kesehatan FKUB* 2018;5(2):84-93.
22. Mathar N. Hubungan Polimorfisme Gen Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) dengan Akne Vulgaris Ringan di Makassar Makassar: Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; 2011. Tersedia dari: <https://med.unhas.ac.id/ikkk/?p=272>.
23. Yang J, Wu W, Qi J, et al. TNF-308 G/A Polymorphism and Risk of Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87806.
24. Thielitz A, Gollnick H. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: Update on Efficacy and Safety. *American Journal Clinical Dermatology* 2008;9(6):369-81.
25. Schmidt N, Gans EH. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2011;4(11):22-9.
26. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004;64(21):2389-97.
27. Ochsendorf F. Clindamycin Phosphate 1.2% / Tretinoin 0.025%: A Novel Fixed-Dose Combination Treatment for Acne Vulgaris. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology* 2015;29(5):8-13.
28. Junior D, dosSantos S, deCastro I, deAndrade D. Correlation Between Serum Tumor Necrosis Factor Alpha Levels and Clinical Severity of Tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 2008;12(3):226-33.
29. Priør T, Bruunsgaard H, Røge B, Pedersen B. Asymptomatic Bacteriuria in Elderly Humans is Associated with Increased Levels of Circulating TNF Receptors and Elevated Numbers of Neutrophils. *Experimental Gerontology* 2002;37(5):603-99.
30. Steptoe A, Hamer M, Chido Y. The Effects of Acute Psychological Stress on Circulating Inflammatory Factors in Humans: A Review and Meta Analysis. *Brain, Behaviour and Immunity* 2007;21(7):901-12.
31. Giugliano D, Cieriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(4):677-85.
32. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, et al. Normal-weight Obese Syndrome: Early Inflammation? *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85(1):40-5.

Analisis *In Silico* Pada Virgin Coconut Oil (VCO) Untuk Terapi Dermatitis Atopik

Mardiana, Primadhanty B, Adniana N, Halim PK¹, Didik H. Utomo², Endra Yustin Ellistasari¹, Suci Widhiati¹

¹Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi Surakarta

²Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya, Malang

Abstrak

Latar belakang: Analisis *in silico* digunakan pada tahap awal penelitian dalam penemuan obat baru untuk efisiensi biaya dan waktu. Virgin Coconut Oil (VCO) merupakan salah satu pilihan terapi pada kasus dermatitis atopik karena memiliki fungsi memperbaiki *barrier* kulit dan antiinflamasi. **Tujuan:** Untuk mengevaluasi kandungan VCO menggunakan analisis *in silico* secara komputasional pada pengobatan dermatitis atopik. **Metode:** Senyawa aktif *Cocos nucifera* yang diekstraksi dari database KNApSACk diprediksi secara eksperimental dan dianalisis secara komputasi menggunakan Simplified Molecular-Input Line-Entry System (SMILES), Prediction of Activity Spectra for biologically active Substances (PASS) server, dan Search Tool for Interactions of Chemicals (STITCH). **Hasil:** Terdapat 19 senyawa aktif yang ditemukan pada VCO. Hasil analisis menunjukkan VCO memiliki target protein free fatty acid (FFA) yang bertindak sebagai reseptor untuk fatty acid saturated dan fatty acid unsaturated dengan rantai lemak panjang atau medium. Potensi bioaktivitas senyawa aktif VCO tertinggi yaitu sebagai *antieczema*, dengan komponen yang paling berperan adalah linoleic acid dengan rata-rata nilai *probable to be active* (Pa) 0,872, dan diprediksi memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium. **Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian ini kami menyarankan penggunaan VCO sebagai terapi pada dermatitis atopik karena VCO memiliki potensi bioaktivitas antiinflamasi, inhibitor histamin, memperbaiki fungsi *barrier* kulit dan *antieczema* sehingga menghambat terjadinya dermatitis atopik.

Kata kunci: dermatitis atopik, free fatty acid, *in silico*, Virgin Coconut Oil

Abstract

Introduction: *In silico* analysis is used in the early stages of drug discovery to speed the rate of discovery that is considered cost and time-efficient. Virgin Coconut Oil (VCO) is a treatment option for atopic dermatitis because it has function to repair skin barrier and as anti-inflammation. **Objective:** To evaluate the VCO content using computational *in silico* analysis for the treatment of atopic dermatitis. **Methods:** The active compounds of *Cocos nucifera* extracted from KNApSACk database were predicted experimentally and analyzed computationally using Simple Molecular-Input Line-Entry System (SMILES), Prediction of Activity Spectra for biologically active Substances (PASS) server, and Search Tool for Interactions of Chemicals (STITCH). **Results:** There are 19 active compounds found in VCO. The analysis shows that VCO has free fatty acid (FFA) protein which acts as a receptor for long and medium chain saturated and unsaturated fatty acids. The highest potential bioactivity of active VCO compounds was as *antieczema*, with the most important component was linoleic acid, with an average value of *probable to be active* (Pa) = 0.872, predicted to be highly potential in computational and laboratory tests. **Conclusion:** Based on this study, we recommend the use of VCO as treatment for atopic dermatitis because VCO has anti-inflammatory potential bioactivity, histamine inhibitor, improves skin barrier function and *antieczema* which could improve the outcome of atopic dermatitis.

Keyword: atopic dermatitis, free fatty acid, *in silico*, Virgin Coconut Oil

I. PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit yang sering terjadi terutama pada anak-anak, bersifat kronis, kambuhan, dan menyebabkan inflamasi.¹ Dermatitis atopik ditandai dengan terjadinya inflamasi kronis, kulit kering (*xerosis*), *pruritus*, serta lesi pada kulit.² Dermatitis berasal dari bahasa Yunani yang berarti peradangan pada kulit. Atopik merupakan istilah yang menggambarkan kecenderungan kondisi yang diwariskan untuk menghasilkan antibodi *immunoglobulin E* (IgE) sebagai respons terhadap sejumlah kecil protein pada lingkungan seperti serbuk sari, tungau debu rumah dan alergen dalam makanan. Faktor genetik terbanyak pada predisposisi terjadinya DA disebabkan oleh mutasi gen *filaggrin* pada kromosom 1. Mutasi gen *filaggrin* menyebabkan fungsi protein *filaggrin* terganggu sehingga menyebabkan gangguan pada fungsi *barrier* kulit. Gambaran klinis yang didapatkan pada mutasi gen *filaggrin* adalah *xerosis*, fisura dan *eczema*.¹

Angka prevalensi terjadinya DA pada bayi dan anak-anak cenderung meningkat sehingga menyebabkan masalah kesehatan masyarakat.³ Peningkatan prevalensi DA di Asia diduga disebabkan oleh faktor lingkungan dan sosial ekonomi termasuk pendapatan keluarga, pendidikan orang tua, gaya hidup serta kehidupan metropolitan. Prevalensi DA pada anak-anak berusia 13-14 tahun di wilayah Asia Pasifik dilaporkan sebesar 9% di Malaysia dan Singapura, sementara di Tiongkok sebesar 0,9%, yang merupakan angka terendah di dunia.² Prevalensi kasus DA di Indonesia menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) pada tahun 2004 mencapai sekitar 23,67%, di mana DA menempati peringkat pertama dari sepuluh besar penyakit kulit anak.⁴

Pedoman klinis saat ini merekomendasikan pendekatan bertahap dalam penatalaksanaan DA yang disesuaikan dengan tingkat keparahan kondisi. Dermatitis atopik dapat disebabkan oleh gangguan fungsi *barrier* dan hidrasi kulit. Untuk mengatasi hal tersebut diperlukan aplikasi emolien secara intensif.² Selain obat topikal, pengobatan DA juga dapat melibatkan fototerapi maupun terapi sistemik seperti kortikosteroid, *azathioprine*, *cyclosporine A* dan *methotrexate*.¹

Penelitian dan pengembangan dalam dunia farmasi untuk menemukan suatu obat baru umumnya membutuhkan waktu lama dan biaya yang tinggi. Untuk mengatasi masalah ini, digunakan analisis *in silico* dalam meningkatkan produktivitas sebagai tahap awal penelitian dalam penemuan obat dengan metode komputasi pemodelan molekul (desain obat). Analisis *in silico* merupakan suatu metode pendekatan menggunakan simulasi komputer dengan program tertentu untuk mengidentifikasi senyawa dengan potensi dan selektivitas yang lebih tinggi.⁵ Analisis *in silico* analog dengan *in vitro* dan *in vivo* dalam pendekatan penemuan obat.⁶

Minyak kelapa (*coconut oil*) diketahui mengandung *medium chain fatty acids* (MCFAs) yang banyak digunakan dalam berbagai jenis industri termasuk makanan, farmasi maupun kosmetik. Melalui sistem *wet extraction*, *coconut oil* tanpa bahan kimia diproduksi menjadi *virgin coconut oil* (VCO).⁷ *Virgin coconut oil* telah terbukti sebanding dengan minyak mineral sebagai emolien pada pasien dengan *xerosis*, mengurangi nilai indeks *scoring atopic dermatitis* (SCORAD), memperbaiki fungsi *barrier* kulit dan menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada pasien DA.⁸

II. TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara komputasional untuk menentukan potensi senyawa aktif dan potensi aktivitas biologis VCO yang berperan sebagai pengobatan untuk dermatitis atopik.

III. METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan metode *in silico analysis*. Penilaian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Bioinformatika dan Biomolekuler Universitas Brawijaya, Malang.

A. Analisis senyawa VCO atau *Cocos nucifera*

Analisis senyawa VCO dilakukan dengan mengunduh *database* di *website* KnapSack (http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/top.html) kemudian pencarian dilakukan dengan kata kunci *Cocos nucifera*. Dari pencarian tersebut dan studi oleh Marina dkk, Mansor dkk, serta Arlee dkk didapatkan VCO yang mengandung 19 senyawa yaitu *ferulic acid*, *p-coumaric acid*, *protocatechuic acid*, *vanillic acid*, *syringic acid*, *caffeic acid*, *caproic acid*, *caprylic acid*, *capric acid*, *lauric acid*, *myristic acid*, *palmitic acid*, *stearic acid*, *oleic acid*, *linoleic acid*, *alpha-tocopherol*, *beta-tocopherol*, *delta-tocopherol*, *gamma-tocopherol*.^{9,10,11}

B. Analisis prediksi potensi senyawa VCO

Data analisis VCO diperoleh dari *Prediction of Activity Spectra for biologically active Substances* (PASS) server/*prediction* dengan mengunduh data di *website* PASS Online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>). Analisis tersebut menggunakan pendekatan *Structure-Activity Relationship* (SAR). Senyawa aktif dari *Cocos nucifera* yang diekstraksi dari *database* KnapSack dengan format

Simplified Molecular-Input Line-Entry System (SMILES) diambil dari basis data *pubchem*.

C. Analisis Potensi Bioaktivitas Senyawa Aktif Pada VCO

Analisis prediksi VCO dalam memperbaiki *barrier* kulit, inhibisi histamin, antiinflamasi dan *antieczema* dilakukan menggunakan *PASS server*. Mekanisme molekuler senyawa aktif dalam tubuh manusia diambil dari *Search Tool for Interactions of Chemicals (STITCH)* yang diprediksi secara eksperimental, kemudian dianalisis secara komputasi dengan mengunduh data dari *website STITCH* (<http://stitch.embl.de/>). *Pathway analysis* lebih lanjut menggunakan perangkat lunak *cytoscape*.

Potensi VCO ditinjau berdasarkan nilai *probable to be active* (Pa) yang diprediksi dengan server *Way2Drug PASS*. Nilai Pa merupakan nilai yang menggambarkan potensi suatu senyawa yang diuji. Nilai Pa $\geq 0,7$ menandakan bahwa senyawa tersebut diprediksi memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium. Nilai Pa 0,3-0,7 dapat diartikan bahwa senyawa tersebut secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi yang kecil. Nilai Pa $\leq 0,3$ berarti senyawa tersebut berpotensi rendah secara komputasi maupun uji laboratorium.

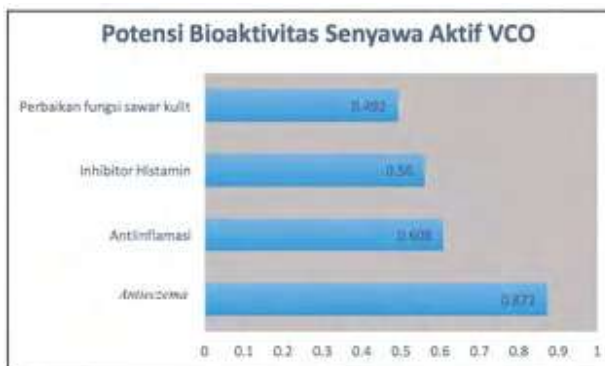
IV. HASIL

Analisis dan Potensi Bioaktivitas Senyawa Aktif VCO

Penelitian ini menggunakan metode *in silico* untuk menganalisis senyawa aktif (tabel 1) dan menilai potensi bioaktivitas VCO (gambar 1) dengan target protein *free fatty acid* (FFA), reseptor *saturated* dan *unsaturated fatty acid* dengan rantai lemak panjang atau medium. Hasil analisis senyawa aktif pada VCO dapat dilihat di tabel 1. Dari 19 senyawa aktif tersebut, ada yang memiliki peran yang terbagi dalam memperbaiki fungsi *barrier* kulit, *inhibitor* histamin, antiinflamasi, *antieczema*. Untuk memperbaiki fungsi *barrier* kulit, senyawa yang paling berperan adalah *caffeic acid* dengan rata-rata nilai Pa 0,492. Fungsi VCO sebagai *inhibitor* histamin yang paling berperan adalah *protocatechuic acid* dengan rata-rata nilai Pa 0,560. Potensi antiinflamasi yang dimiliki VCO yang paling berperan adalah *gamma-tocopherol* dengan rata-rata nilai Pa 0,68. Potensi VCO sebagai antiinflamasi, *inhibitor* histamin dan memperbaiki fungsi *barrier* kulit diprediksi secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Potensi bioaktivitas senyawa aktif VCO tertinggi adalah sebagai *antieczema* yaitu *linoleic acid* dengan rata-rata nilai Pa 0,872 diprediksi memiliki potensi yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium.

Tabel 1. Analisis senyawa aktif pada virgin coconut oil

Senyawa aktif	Perbaikan fungsi <i>barrier</i> kulit	<i>Inhibitor</i> histamin	Antiinflamasi	<i>Antieczema</i>
<i>Ferulic acid</i>	0,528	0,562	0,61	0,734
<i>P-coumaric acid</i>	0,586	0,579	0,641	0,707
<i>Protocatechuic acid</i>	0,521	0,693	0,538	0,86
<i>Vanillic acid</i>	0,435	0,667	0,505	0,846
<i>Syringic acid</i>	0,463	0,603	0,498	0,855
<i>Caffeic acid</i>	0,589	0,584	0,661	0,722
<i>Lauric acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Caproic acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Caprylic acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Myristic acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Capric acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Oleic acid</i>	0,533	0,558	0,614	0,947
<i>Palmitic acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Stearic acid</i>	0,507	0,589	0,515	0,92
<i>Linoleic acid</i>	0,545	0,528	0,738	0,966
<i>Alpha-tocopherol</i>	0,402	0,396	0,83	
<i>Beta-tocopherol</i>	0,425		0,774	
<i>Delta-tocopherol</i>	0,394	0,37	0,741	
<i>Gamma-tocopherol</i>	0,381	0,41	0,791	
Rata-rata Pa	0,492	0,560	0,608	0,872



Gambar 1. Potensi bioaktivitas senyawa aktif pada virgin coconut oil

IV. DISKUSI

Penemuan molekul baru pada proses pengembangan obat harus melalui tahap uji klinik yang tepat dan disetujui oleh badan regulasi. Proses ini dapat berlangsung antara 6 hingga 13 tahun dan membutuhkan biaya yang sangat mahal untuk setiap molekulnya. Tim ilmuwan dari berbagai disiplin ilmu mencari pendekatan yang lebih efektif dari segi biaya, di samping studi *in vivo* dan *in vitro*, yaitu dengan studi *in silico*. Analisis *in silico* merupakan metode yang dapat digunakan oleh peneliti untuk mengusulkan dosis yang paling tepat dan memperkirakan efek uji klinik dengan menggunakan komputer.¹² Studi eksperimental oleh Cila dkk. menggunakan metode *in silico* untuk menganalisis protein pada dermatitis atopik (DA) dan bertujuan agar hasil penelitian dapat optimal dan efisien dalam menyelesaikan masalah terapi DA.¹³

Virgin coconut oil (VCO) adalah minyak nabati yang diperoleh dari minyak kelapa (*coconut oil*) melalui proses ekstraksi daging buah kelapa (*Cocos nucifera*).¹⁴ *Coconut oil* diproduksi secara tradisional menjadi VCO melalui sistem *wet extraction coconut oil* tanpa bahan kimia dan diolah lebih lanjut melalui proses *refining, bleaching, and deodorizing* (RBD).⁵ Penelitian secara *in vitro* membuktikan bahwa VCO memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada orang dewasa dengan DA.⁶ Virgin coconut oil telah dibuktikan sebanding dengan minyak mineral sebagai emolien yang merupakan bahan oklusif yang membantu hidrasi kulit dengan cara mengoklusi permukaan kulit dan menahan air di lapisan stratum korneum.^{6,15} Pada pasien DA dengan *xerosis*, VCO dapat mengurangi nilai indeks *scoring atopic dermatitis* (SCORAD) dan meningkatkan fungsi *barrier* kulit.⁸ Sahle dkk melaporkan bahwa di dalam kelapa terkandung banyak FFA termasuk *lauric acid* (49%), *myristic acid* (18%), *palmitic acid* (8%), *caprylic acid* (8%), *capric acid* (7%), *oleic acid* (6%), *linoleic acid* (2%) dan *stearic acid* (2%).^{14,16} Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa VCO memiliki target protein FFA yang bertindak sebagai reseptor untuk *saturated* dan *unsaturated fatty acid* dengan rantai lemak panjang atau medium.

Pada penelitian ini, VCO dapat memperbaiki fungsi *barrier* kulit ($P=0,492$) dengan prediksi secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi yang kecil. Hal tersebut karena VCO mengandung *caffeic acid* yang berperan dalam diferensiasi keratinosit dan memperbaiki permeabilitas *barrier* kulit.¹⁷ Dermatitis atopik dikategorikan menjadi dua jenis yaitu tipe intrinsik dan ekstrinsik. Dermatitis atopik tipe intrinsik atau nonalergi menunjukkan nilai IgE total normal, tidak adanya IgE spesifik dan mutasi gen *filaggrin*. Pada DA tipe ekstrinsik atau alergi menunjukkan kadar IgE serum yang tinggi, terdapat IgE spesifik terhadap alergen makanan, lingkungan serta terdapat gangguan pada *barrier* kulit.¹⁸ Kelainan yang terjadi pada DA yaitu gangguan fungsi *barrier* kulit yang menyebabkan munculnya lesi kulit. Kerusakan sawar kulit distimulasi oleh stratum korneum dan matriks protein lipid yang berfungsi sebagai penghalang hilangnya air.¹⁹ Jumlah kandungan *filaggrin* yang tidak memadai merupakan salah satu penyebab DA. *Filaggrin* merupakan protein penting yang diperlukan untuk perkembangan korneosit yang berperan pada hidrasi di stratum korneum dan menjaga keseimbangan potensial hidrogen (pH) fisiologis. Keratin dan *filaggrin* memiliki peranan penting dalam menjaga fungsi *barrier* kulit.²⁰ Nemoto dkk melaporkan bahwa tingkat keparahan DA memiliki korelasi *filaggrin* dengan *eczema*.²¹ Penelitian lain melaporkan bahwa *caffeic acid* yang merupakan komponen organik penting pada tanaman obat, sayuran, propolis lebah dan VCO dapat menstimulasi diferensiasi keratinosit dan permeabilitas *barrier* epidermal yang memiliki efektivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi.^{14,17}

Protocatechuic acid merupakan komponen alami VCO yang memiliki aktivitas antiinflamasi yang diperantarai oleh pelepasan histamin.^{9,22}

Imidazoethylamine atau lebih dikenal sebagai histamin disintesis dari asam amino *L-histidine* melalui dekarboksilasi oksidatif oleh *histidin dekarboksilase* yang terjadi pada jaringan di seluruh tubuh. Fungsi histamin pada kulit diperankan oleh sel mast dan keratinosit yang memiliki molekul sinyal penting dan berperan dalam proses inflamasi. Pada awal terjadinya inflamasi, beberapa peneliti menganggap histamin sebagai “mediator klasik” yang memicu *triad* yang khas yaitu inflamasi, eritema dan *wheal* dengan pruritus pada kulit.²³ Penelitian oleh Sampson dan Jolie menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar histamin plasma setelah reaksi positif terhadap tantangan makanan secara *double-blind* pada pasien DA dan alergi makanan. Reaksi tersebut berupa eritema, erupsi morbiliformis dan peningkatan pruritus. Pada pasien DA terdapat peningkatan kadar histamin, peningkatan histamin basofil dan peningkatan jumlah sel mast pada kulit. Beberapa peneliti telah memberikan bukti bahwa peningkatan pelepasan histamin basofil setelah stimulasi dengan anti IgE atau agen lainnya.²⁴ Varma dkk melaporkan bahwa sel mast yang diaktifkan menghasilkan interleukin (IL)-5 yang mengarah pada reaksi alergi hipersensitif dan aktivasi eosinofil. Kadar IL-5 banyak ditemukan pada sirkulasi, jaringan dan sumsum tulang dan juga pada berbagai kondisi penyakit yang lain, seperti saluran pernapasan, sistem hematopoietik, usus, kulit, alergi makanan dan obat, dermatitis atopik, sensitivitas aspirin, serta penyakit pernapasan yang disebabkan alergi atau nonalergi.²⁰ Pada penelitian ini didapatkan bahwa VCO mempunyai bioaktivitas *inhibitor* histamin ($P=0,56$) dengan prediksi secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Hal tersebut disebabkan oleh adanya kandungan VCO berupa *protocatechuic acid* yang secara signifikan dapat menurunkan kadar IL-5.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan potensi bioaktivitas senyawa VCO sebagai antiinflamasi ($P=0,608$) yang dengan prediksi secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil. Hal ini disebabkan karena VCO mengandung *gamma-tocopherol* yang berfungsi sebagai antiinflamasi.¹⁰ Vitamin E alami terdiri dari *alpha-tocopherol*, *beta-tocopherol*, *delta-tocopherol* dan *gamma-tocopherol* yang memiliki aktivitas antioksidan.²⁵ Rieter dkk melaporkan bahwa *gamma-tocopherol* yang terkandung pada VCO memiliki aktivitas antiinflamasi.^{10,23} Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit inflamasi kronis kambuhan yang ditandai oleh lesi kulit *eczematous* dan pruritus.¹⁸ Penelitian Varma dkk melaporkan VCO dapat mengubah ekspresi beberapa gen yang berkaitan dengan respons inflamasi.²⁰ Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa VCO dapat menekan sitokin proinflamasi pada ekspresi gen dan protein.²⁴

Sejumlah besar penelitian telah mendokumentasikan bahwa patogenesis DA terutama terkait dengan gangguan fungsi sawar kulit epidermal yang menyebabkan kerusakan kulit. Selama beberapa dekade terakhir banyak studi yang berfokus pada penggunaan emolien topikal untuk menjaga lapisan lipid pada epidermal.^{20,26} *Linoleic acid* memiliki fungsi terhadap kesehatan kulit yang berhubungan dengan pembentukan *ceramide* sebagai pelindung *barrier* kulit di stratum korneum.¹⁶ Menurut penelitian Evalengesta dkk, pemberian VCO topikal mengurangi keparahan *eczema* secara signifikan pada pasien DA.⁶ Kunz dkk juga melaporkan, nilai SCORAD pada penderita DA berhubungan dengan *eczema* dan gangguan tidur.²⁷ Pada penelitian ini VCO memiliki potensi bioaktivitas *antieczema* ($P=0,872$) yang tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium. Hal tersebut karena VCO mengandung *linoleic acid* yang meningkatkan pembentukan *ceramide* pada epidermis.¹⁶

V. KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa VCO mengandung 19 senyawa aktif. Senyawa aktif ini memiliki target protein FFA, reseptor *saturated* dan *unsaturated fatty acid* dengan rantai lemak panjang atau medium dengan menggunakan analisis *in silico*. *Virgin coconut oil* secara komputasi memiliki kemampuan pada aktivitas yang diuji, namun secara uji laboratorium belum terbukti atau memiliki potensi kecil sebagai antiinflamasi, *inhibitor* histamin dan perbaikan fungsi *barrier* kulit. Potensi bioaktivitas senyawa aktif VCO tertinggi yaitu sebagai *antieczema* diperankan oleh *linoleic acid* yang diprediksi memiliki potensi tinggi secara komputasi maupun uji laboratorium. Efek menguntungkan VCO dari sisi ketersediaan dan keamanannya membuatnya menjadi kandidat yang baik untuk pengobatan proaktif DA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomsen SF. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment. *ISRN Allergy*. 2014;1-7.
2. BW, Detzel PR. Treatment of Childhood Atopic Dermatitis and Economic Burden of Illness in Asia Pacific Countries. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(1):18-24.
3. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69(1):17-27.

4. Tabri F, Yusuf I, Boediardja SA. Aspek Immunogenetik DA pada Anak: Kontribusi Gen CTLA-4, Kecacingan, dan IL-10. *Jurnal Universitas Hasanuddin* 2004;2:85-110.
5. Wang Y, Xing J, Xu Y, et al. In silico ADME/T modelling for rational drug design. *Q Rev Biophys.* 2015;48(4):488–515.
6. Geldenhuys WJ, Gaasch KE, Watson M, et al. Optimizing the use of open-source software. *Drug Discov. Today.* 2006;11(3-4):127-32.
7. Prapun R, Cheetangdee N, Udomtari S. Characterization of virgin coconut oil (VCO) recovered by different techniques and fruit maturities. *IFRJ* 2016;23(5):2117-24.
8. Evangelista MTP, Flordeliz Abad-Casintahan F, Lopez-Villafuerte L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int J Dermatol.* 2014; 53(1):100-8.
9. Marina AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Antioxidant capacity and phenolic acids of virgin coconut oil. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60(S2):114-23.
10. Mansor TST, Che Man YB, Shuhaimi M, et al. Physicochemical properties of virgin coconut oil extracted from different processing methods. *Int Food Res J.* 2012;19(3):837-45.
11. Arlee R, Suanphairoch S, Pakdeechanuan P. Differences in chemical components and antioxidant-related substances in virgin coconut oil from coconut hybrids and their parents. *Int Food Res J.* 2013;20(5):2103-9.
12. Nash DB. In Silico Pharmacology. *Am Health Drug Benefits* 2016;9(3):126–7.
13. Soderhall C, Marenholz I, Kerscher T, et al. (2007) Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5(9):e242.
14. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2018;19(70):1-21.
15. Purwandhani E, Effendi EHF. Pelembab & emolien untuk kelainan kulit pada bayi dan anak. *MDVI* 2000;27(4):20-6.
16. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1752-61.
17. Kim B, Kim JE, Kim H. Caffeic acid induces keratinocyte differentiation by activation of PPAR- α . *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(1):84–92.
18. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3-11.
19. Kendall AC, Kiezel-Tsugunova M, Brownbridge LC, et al. Lipid functions in skin: Differential effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on cutaneous ceramides, in a human skin organ culture model. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1859(9 Pt B):1679-89.
20. Varma SR, Sivaprakasam TO, Arumugam I, Dilip N, Raghuraman M, Pavan KB, dkk. In vitro anti-inflammatory and skin protective properties of virgin coconut oil. *J Tradit Complement Med.* 2019;9(1):5-14.
21. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):682-9.
22. Lende AB, Kshirsagar AD, Deshpande AD, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of protocatechuic acid in rats and mice. *Inflammopharmacol.* 2011;19(5):255–63.
- Buddenkotte J, Maurer M, Steinhoff M. Histamine and Anti Histamine in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2010:709:73-80.
23. Hanifin JM. The role of antihistamine in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4):666-9.
24. Reiter E, Jiang Q, Christen S. Anti-inflammatory properties of α - and γ - tocopherol. *Mol Aspects Med.* 2007;28(5-6):668–91.
25. Raone B, Ravaioli GM, Dika E, et al. The Use of Emollients for Atopic Eczema. *Austin J Allergy.* 2015;2(1):1-11.
26. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195(1):10–9.

Pubertas Prekoks Perifer Iseksual Akibat *Juvenile Granulosa Cell Tumor*

Putu Adi Santosa, Anik Widijanti, Hani Susianti, Katherina Alfa Engli

Laboratorium PK RSUD dr Saiful Anwar / FKUB Malang

ABSTRAK

Pasien seorang anak perempuan berusia 16 bulan dengan pubertas prekoks perifer isoseksual yang disebabkan oleh *juvenile granulosa cell tumor* dan menjalani operasi dengan tindakan *unilateral salpingo-oophorectomy* untuk menghentikan gejala pubertas prekoksnya. Penegakan diagnosis berdasarkan pada hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, temuan laboratorium serta pemeriksaan penunjang lainnya yang menggambarkan adanya perkembangan ciri kelamin sekunder sesuai skala Tanner M3P2, adanya massa abdomen, peningkatan kadar estradiol, serta didukung PA suatu *juvenile granulosa cell tumor*. Pemeriksaan *karyotyping* mendapatkan hasil normal. Operasi *salpingo-oophorectomy sinistra* berhasil menurunkan kadar estradiol dan menghentikan menstruasi, sementara ciri kelamin sekunder masih rutin di-follow-up di poliklinik setiap bulannya.

Kata kunci: pubertas prekoks isoseksual, *granulosa cell tumor*

ABSTRACT

A 16-month-old girl with peripheral isosexual precocious puberty due to juvenile granulosa cell tumor underwent unilateral salpingo-oophorectomy procedure to stop the symptoms of precocious puberty. The diagnosis was established based on the patient's medical history, physical findings, laboratory and other examinations which demonstrated secondary sexual characteristics according to Tanner scale M3P2, presence of abdominal mass, elevated serum estradiol, and a histological finding of juvenile granulosa cell tumor. Karyotyping results was normal. Left salpingo-oophorectomy successfully reduced estradiol concentration and stop the menstruation, while the other secondary sexual characteristics is monthly assessed at the clinic.

Key words: isosexual precocious puberty, *granulosa cell tumor*

PENDAHULUAN

Pubertas terjadi pada dimulainya sekresi pulsatil dari *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH), di mana aksis *hypothalamus-pituitary-gonadal* (HPG) diaktifkan. Usia rata-rata normal di mana pubertas terjadi adalah antara 8-13 tahun pada anak perempuan, dan 9,6-13,6 tahun pada anak laki-laki. Perkembangan pubertas digolongkan sebagai prekoks ketika terjadi sebelum usia 8 tahun pada anak

perempuan dan sebelum usia 9,6 tahun pada anak laki-laki.^{1,2}

Definisi lain dari pubertas prekoks bagi anak perempuan adalah munculnya ciri kelamin sekunder sebelum usia 8 tahun atau terjadi menstruasi sebelum mencapai usia 10 tahun.¹ Untuk menilai perkembangan pubertas digunakan skala Tanner (gambar 1). Tanner stadium 2 adalah perkembangan payudara dengan papila yang tampak menonjol (penilaian payudara sebaiknya dengan inspeksi dan palpasi) serta adanya pertumbuhan rambut pubis, yang merupakan tanda awal masa pubertas.²

Usia dimulainya pubertas bagi seorang anak dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain ras, riwayat ibu yang mengalami *menarche* dini, berat badan lahir rendah, berat badan berlebih atau kegemukan pada masa bayi dan anak,² paparan hormon eksogen, trauma pada sistem saraf pusat, anomali, atau infeksi.³ Sangat penting untuk mengetahui kapan waktu normal perkembangan pubertas dengan tidak menyingkirkan kondisi patologi tersebut. Di Denmark, pubertas prekoks 10 kali lebih sering terjadi pada anak perempuan daripada anak laki-laki, dengan rerata prevalensi 0,2% pada anak perempuan dan kurang dari 0,05% pada anak laki-laki.²

Pubertas prekoks diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu GnRH-dependent atau pubertas prekoks sentral, dan GnRH-independent atau pubertas prekoks perifer (pseudopubertas prekoks). Pubertas prekoks sentral terjadi karena aktivitas aksis *hypothalamus-pituitary-gonadal* (HPG) terjadi lebih awal/prematur,^{1,3} namun stimulasi *gonadotrophin* secara fisiologis normal karena sekresi GnRH dari hipotalamus. Hal ini dapat terjadi akibat kelainan sistem saraf pusat yang disebabkan oleh keberadaan suatu tumor/lesi pada hipotalamus^{2,3}. Kelainan tersebut dapat mengganggu keseimbangan antara faktor *inhibitor* dan *stimulator* yang mengatur perkembangan masa pubertas. Dapat juga terjadi karena tidak ditemukan adanya kelainan yang dapat diidentifikasi (idiopatik). Sementara itu, pubertas prekoks perifer terjadi karena stimulasi steroid gonad, di mana kelainan bukan terletak oleh sekresi fisiologis *gonadotrophin pituitary*, melainkan dari sumber endogen lain (gonad atau ekstraponad) maupun eksogen. Steroid gonad endogen dihasilkan secara otonom, tidak tergantung dari stimulasi *gonadotrophin* atau kontrol, atau karena aktivasi reseptor *gonadotrophin* atau *gonadotrophin nonpituitary*.³

Istilah pubertas prekoks isoseksual digunakan apabila perubahan yang terjadi sesuai dengan jenis kelaminnya, yakni feminisasi pada anak perempuan dan maskulinisasi pada anak laki-laki, sebaliknya dikatakan heteroseksual jika perubahan yang terjadi berlawanan dengan jenis kelaminnya, misalnya feminisasi pada anak laki-laki, atau maskulinisasi pada anak perempuan.⁴ Salah satu penyebab dari pubertas dini perifer pada anak perempuan adalah adanya tumor ovarium. *Sex cord-stromal tumor* adalah suatu jenis neoplasma dari ovarium yang berpotensi menghasilkan hormon, di mana *granulosa cell tumor* ovarium 80-90% menghasilkan hormon estradiol di bawah usia 8 tahun, sehingga akan menyebabkan terjadinya pubertas prekoks. Insiden *sex cord-stromal tumor* adalah sebesar 2-5% dari seluruh tumor ovarium. Sebagian besar kasus *juvenile granulosa cell tumor* (78%) terjadi pada usia kurang dari 20 tahun, di mana 44% terjadi pada gadis berusia kurang dari 10 tahun.^{5,6,8} Pada pasien pubertas prekoks yang berusia di bawah 8 tahun terjadi perkembangan payudara, pertumbuhan rambut pubis, perdarahan *per vaginam*, atau pertumbuhan dan usia tulang yang lanjut. Pada pasien yang lebih dewasa pubertas prekoks dapat menyebabkan menstruasi yang tidak teratur dan jarang terjadi virilisasi.⁸

Kami melaporkan kasus seorang anak perempuan berusia 16 bulan dengan pubertas prekoks perifer isoseksual yang disebabkan oleh *juvenile granulosa cell tumor* dan menjalani operasi *salpingo-oophorectomy* untuk mengatasi gejala dan tanda pubertas prekoks yang terjadi.

KASUS

Seorang anak perempuan berusia 16 bulan dengan pubertas prekoks perifer isoseksual disebabkan *juvenile granulosa cell tumor*. Anak ini mengalami perdarahan *per vaginam* sejak usia 1 tahun 5 hari selama 7 hari (bulan Juni). Darah yang keluar berupa darah segar disertai lendir seperti darah haid orang dewasa. Kemudian pada bulan September timbul perdarahan berupa flek yang muncul tidak setiap hari. Selain itu payudara pasien juga membesar sejak usia 7 bulan, dan dijumpai pertumbuhan rambut pubis mulai usia 15 bulan.

Berdasarkan pemeriksaan riwayat antenatal, tidak ada penggunaan obat-obatan yang mengandung estrogen selama ibu pasien menjalani kehamilan maupun saat menyusui. Pasien merupakan anak pertama yang lahir secara *sectio caesarea* dengan indikasi usia kehamilan lebih dari 40 minggu. Sesudah lahir bayi langsung menangis, berat badan lahir 3500 g, panjang badan lahir 50 cm, air ketuban jernih. Pasien pernah mengalami kejang demam saat berusia 7 bulan. Pasien dapat mengangkat kepala saat usia 4 bulan, tengkurap di usia 5 bulan dan dapat berjalan dengan bantuan saat ini. Pasien mendapatkan imunisasi lengkap.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan berat badan 11,2 kg dengan tinggi badan 77 cm, nadi 128 kali per menit, pernapasan 40 kali per menit, suhu aksila 36,7°C. Pada kepala, leher, jantung dan paru tidak didapatkan adanya kelainan. Payudara kiri dan kanan membesar dengan diameter 3 cm, lunak dan *immobile* sesuai dengan skala Tanner 3. Abdomen tampak sedikit cembung dan teraba massa *immobile* di

daerah pelvis. Pada ekstremitas atas dan bawah tidak didapatkan adanya kelainan. Pada genitalia eksterna tampak pertumbuhan rambut pubis yang jarang, halus, lurus dan sedikit hitam, sesuai dengan skala Tanner 2 dan tidak didapatkan kelainan lainnya (gambar 1).



Gambar 1. Foto penderita sesuai dengan skala Tanner M3P2



Gambar 2. Skala Tanner²

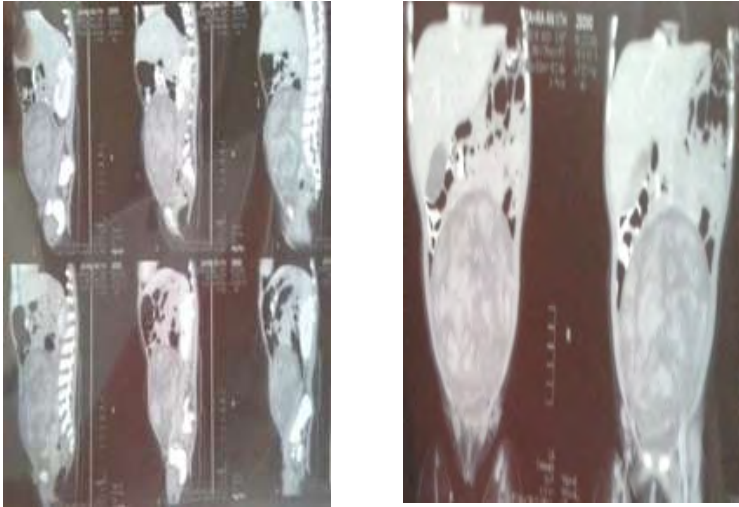
Tabel 1. Tingkatan maturitas perempuan berdasarkan skala Tanner³

Stadium	Rambut pubis	Payudara	Perubahan lain
1	Prapubertas	Prapubertas	A1 (rambut aksila) → prapubertas A2 → muncul rambut aksila (12 tahun) Muncul jerawat (13,2 tahun) <i>Adrenarche</i> : usia ±9 tahun <i>Menarche</i> : usia 12,7 tahun (10,8–14,5 tahun)
2	Jarang, sedikit berpigmen, lurus batas medial labia (±9-13,4 tahun)	Payudara dan papila menonjol sebagai bukit kecil, diameter areola bertambah (±8,9-12,9 tahun)	
3	Lebih hitam, mulai keriting, jumlah bertambah (±9,6-14,1 tahun)	Payudara dan areola membesar, tidak ada pemisahan garis bentuk (±9,9-13,9 tahun)	
4	Kasar, keriting, banyak tetapi lebih sedikit daripada orang dewasa (±10,4-14,8 tahun)	Areola dan papila membentuk bukit kedua (±10,5-15,3 tahun)	
5	Segitiga wanita dewasa, menyebar ke permukaan medial paha (±13-16 tahun)	Bentuk dewasa, papila menonjol, aerola merupakan bagian dari garis bentuk umum payudara (±13-16 tahun)	

Pada pemeriksaan darah rutin didapatkan kadar Hb 12,90 g/gl, hitung eritrosit $6,06 \times 10^6/\text{ml}$, hitung lekosit $15,21 \times 10^3/\text{ml}$, hematokrit 49,50%, hitung trombosit $363 \times 10^3/\text{ml}$, MCV 65,20 fl, MCH 21,30 pg, MCHC 32,70 g/dl, RDW 15,30%, hitung jenis 3/0/0/49/42/6, LED 45 mm/jam, LDH 620 U/l, SGOT 48 U/l, SGPT 22 U/l, albumin serum 3,79 g/dl, bilirubin total 0,15 mg/dl, bilirubin direk 0,09 mg/dl, gula darah sewaktu 81 mg/dl, ureum 19,20 mg/dl, kreatinin 0,21 mg/dl, natrium 126 mmol/l, kalium 3,84 mmol/l, klorida 102 mmol/l, kalsium 8,60 (9,44) mg/dl, fosfor 3,3 mg/dl, AFP 3,63 ng/ml, CEA <5,3 ng/ml, β -HCG 0,10 mIU/ml, CA-125 87,8 U/ml, T_3 2,32 ng/ml, TSH 7,87 uIU/ml, PPT 10,50 detik, APTT 32,20 detik.

Pemeriksaan *imaging* dengan *ultrasound* ginekologi pada tanggal 21 Juli menunjukkan adanya massa padat pada rongga pelvis, yang diduga sebagai suatu massa adneksa kiri, dengan rasio korpus-serviks 1,9:1,7, serta dijumpai juga penebalan endometrium. Hasil foto toraks menggambarkan hiperplasia *thymus*.

Gambar 3. Foto toraks yang menunjukkan hiperplasia *thymus*



Gambar 4. Hasil CT-scan abdomen dengan dan tanpa dan dengan pemberian kontras IV (irisan aksial, tebal irisan 5 mm) menunjukkan massa intraperitoneal hipodens dengan bagian isodens heterogen di dalamnya berukuran 11x7,4x11,3 cm, pembesaran uterus 5x1,5 cm dengan cairan *cavum uteri* terbuka dan terisi cairan.



Gambar 5. Tumor ovarium *sinistra* berukuran 13x10x6 cm

Operasi dilakukan pada tanggal 5 Oktober. Berdasarkan hasil patologi anatomi (PA) pada tanggal 13 Oktober dari ovarium *sinistra* dengan pengecatan *Hematoxylin-Eosin* didapatkan kesimpulan suatu *sex cord-stromal tumor*, dibedakan dengan *granulosa cell tumor* dan *Sertoli-Leydig cell tumor*. Pemeriksaan PA dilanjutkan dengan pengecatan imunohistokimia CK-7, EMA (*epithelial membrane antigen*), CD99 dan *calretinin*, sehingga didapatkan kesimpulan suatu *juvenile granulosa cell tumor*. Hasil pemeriksaan *karyotyping* dan analisis mutasi genetik didapatkan 46XX dan tak tampak adanya kelainan struktur.

Enam hari sesudah operasi yaitu tanggal 12 Oktober darah menstruasi sudah tidak keluar lagi. Dari hasil USG *abdomen* setelah operasi pada tanggal 14 Oktober tidak tampak sisa tumor *intraabdomen*, uterus/serviks masih sesuai dengan karakteristik pubertas prekoks (panjang korpus 3,4 cm dan panjang serviks 2,6 cm).

Tabel 2. Hasil pemeriksaan hormonal preoperasi dan pascaoperasi

Tanggal	02/09	10/10	14/11	19/12	Nilai rujukan normal
Estradiol	2230.0	15,26	24,47	5,30	6,0 – 27 pg/ml
LH		< 0,1	< 0,1	< 0,1	Follicular phase: 2,4-12,6 IU/l Ovulatory phase: 14-96 IU/l Lutheal phase: 1,0-11,4 IU/l Postmenopause: 7,7-59 IU/l
FSH	0,14	0,12	2,19	4,40	Follicular phase: 3,5-12,5 mIU/l Ovulatory phase: 4,7-21,5 mIU/l Lutheal phase: 1,7-7,7 mIU/l Postmenopause: 25,8-134,8 mIU/l

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya, maka pasien didiagnosis sebagai pubertas prekoks perifer isoseksual yang disebabkan karena *juvenile granulosa cell tumor*.

DISKUSI

Persentase kejadian pubertas prekoks perifer adalah <20% dari semua kasus pubertas prekoks. Penyebab dari pubertas prekoks isoseksual pada anak perempuan antara lain kista ovarium folikular, sekresi estrogen adrenal atau tumor ovarium (*granulosa cell tumor*, *sex cord tumor*, dan *estrogenizing Sertoli-Leydig cell tumor*), paparan senyawa estrogen di lingkungan, hipoparatiroidisme primer berat yang tidak diterapi, dan *McCune-Albright syndrome*. Dari semua kemungkinan penyebab tersebut, penyebab tersering adalah kista ovarium folikular fungsional.⁷

Tumor ovarium jarang terjadi pada anak-anak dan jarang menyebabkan pubertas prekoks.⁵ Terdapat 3 jenis utama tumor ovarium, yaitu *epithelial cell tumor* (>70%), *germ cell tumor* (20%), dan *sex cord-stromal tumor* (8%).^{3,7} Sekitar 2% dari semua tumor ovarium merupakan *granulosa cell tumor* dan termasuk dalam *sex cord-stromal tumor*. *Granulosa cell tumor* terbagi atas jenis *granulosa cell tumor* dewasa dan *juvenile*.^{7,8} Jenis *juvenile* ditemukan pada sekitar 2-5% dari tumor ovarium pada anak-anak.^{5,7,9} Jenis ini biasanya terjadi dalam 3 tahun pertama kehidupan dan bahkan telah dilaporkan sebuah kasus pada bayi berusia 4 bulan. Gambaran paling sering pada anak perempuan prepubertas adalah prekoksitas isoseksual.^{7,8}

Juvenile granulosa cell tumor dibedakan dengan jenis dewasa yang terjadi pada perempuan di usia yang lebih dewasa dan berdasarkan manifestasi klinis, gambaran histologi dan sesuai dengan sifat biologisnya.⁸ Manifestasi klinisnya dapat berupa perdarahan abnormal dari uterus dan nyeri karena ukuran tumor yang besar, perut cembung dan terasa tidak nyaman, timbulnya jerawat, payudara membesar, terkadang tumbuh kumis,^{8,9} hiperplasia endometrium,⁸ hiperandrogenisme, efusi pleura, asites, serta amenore sekunder.⁷ Tidak ada faktor risiko yang diketahui untuk tumor ini, namun belum lama ini, diduga berhubungan dengan perubahan pada kromosom tertentu, seperti mutasi R201C dan R201H yang khusus ditemukan pada *granulosa cell tumor*.⁹

Penegakan diagnosis dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan status hormonal. Dari anamnesis dapat diketahui riwayat pertumbuhan sejak lahir, onset gejala dan perubahan perkembangan fisik, riwayat penyakit sebelumnya, riwayat keluarga, serta status sosial dan psikologi. Perlu ditekankan adanya kemungkinan paparan hormon eksogen, gejala kelainan sistem saraf pusat sebelumnya atau saat ini, juga riwayat pubertas anggota keluarga lainnya.³ Pada kasus ini, ibu pasien tidak mengalami hal yang mengganggu kehamilan dan tidak meminum obat-obatan selain vitamin. Pasien dilahirkan secara *sectio caesarea* tanpa komplikasi, pertumbuhan dan perkembangan dalam batas normal sampai ditemukan adanya perdarahan *per vaginam* pada usia 1 tahun 5 hari, tetapi sebenarnya telah ditemukan mulai ada pembesaran payudara sejak usia 7 bulan, hanya saja awalnya dianggap normal oleh ibunya. Temuan ini mendukung adanya tanda-tanda pubertas awal.

Pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi pengukuran tinggi badan, berat badan, lingkaran lengan atas, rasio segmen bagian atas dan bawah tubuh, dan palpasi tiroid, serta penilaian skala Tanner. Untuk perempuan, pemeriksaan genital meliputi inspeksi adanya

pertumbuhan labia minora, peningkatan sekresi lendir yang jernih, serta penampakan dari mukosa vagina untuk menilai efek estrogen. *Introitus* dapat diamati tanpa menyentuh vulva dengan membuka labia secara perlahan. Penampakan warna merah mengilap sesuai dengan mukosa yang terstimulasi nonestrogen, sedangkan mukosa warna merah muda tertutup lendir menunjukkan adanya epitel gepeng yang menggambarkan suatu stimulasi estrogen. Pada beberapa keadaan seperti iritasi atau infeksi dapat memberikan gambaran merah muda dan nyeri.³ Pada kasus ini pasien mempunyai berat badan dan tinggi badan yang sesuai untuk usianya, untuk payudara dan pubis sesuai dengan skala Tanner M3P2, abdomen tampak sedikit cembung dan teraba massa di daerah pelvis.

Pemeriksaan diagnostik dilakukan untuk membedakan etiologi yang mendasari, karena hal itu diperlukan agar pengobatan yang tepat dapat diberikan. Pada pemeriksaan awal dilakukan juga pemeriksaan hormon, meliputi LH, FSH, dan estradiol pada anak perempuan dan testosteron pada anak laki-laki, ditambah *dehydroepiandrosterone* (DHEAS) jika dipertimbangkan adanya *adrenarche*. Kadar progesteron dapat memastikan ovulasi dan fase luteal, jika anak perempuan mengalami *menarche*. Kadar LH dan FSH yang berada pada kisaran pubertas, lebih besar dari kisaran prepubertas memungkinkan diagnosis pubertas prekoks sentral, sebaliknya kadar LH yang tidak terdeteksi, dengan kadar FSH yang lebih tinggi, menggambarkan suatu keadaan prepubertas. Rasio LH:FSH yang <1 menggambarkan keadaan prepubertas, nilai rasio >1 menggambarkan keadaan pubertas.³ Kadar estradiol yang tinggi pada pasien ini telah memberikan gejala hiperestrogenisme seperti perdarahan *per vaginam*, pembesaran uterus dan payudara. Kadar LH dan/atau FSH yang rendah merupakan hasil aksi dari estradiol yang menekan aksis *hipothalamus-pituitary-gonadal* (HPG). Kadar CA-125 yang sedikit meningkat dapat mendukung adanya kelainan pada ovarium.

Pemeriksaan X-ray untuk menilai usia tulang memberikan informasi untuk membandingkan maturitas tulang terhadap usia dan tinggi badan. Selanjutnya usia tulang, tingkat percepatan pertumbuhan, onset dan perkembangan pubertas fisik memberikan informasi awal untuk diagnosis, pelacakan perkembangan (*monitoring*), pengobatan, dan kemungkinan pertumbuhan selanjutnya. Sonografi pelvis pada anak perempuan menentukan ukuran ovarium dan uterus sesuai usia, sesuai dengan stadium pubertas pada pubertas prekoks sentral, sementara itu pembesaran ovarium unilateral atau asimetrik menggambarkan adanya kista atau tumor. *Magnetic resonance imaging* (MRI) dari sistem saraf pusat, khususnya hipotalamus untuk menilai adanya lesi merupakan hal yang biasa dilakukan walaupun pemeriksaan neurologi menunjukkan hasil normal.³ Pada pasien ini dilakukan *pelvic ultrasound* dan CT-scan abdomen yang menunjukkan adanya massa solid pada *cavum pelvis* diduga pada adneksa *sinistra*, dengan ukuran uterus yang membesar, serta adanya penebalan endometrium, hal ini dapat disebabkan karena stimulus estrogen terhadap endometrium.

Penanganan pubertas prekoks harus tepat pada kelainan yang mendasarinya. Tumor sistem saraf pusat, tumor gonad atau tumor adrenal harus ditangani dengan tindakan operasi, radiasi dan/atau kemoterapi yang sesuai.³ Pada pasien dengan tumor stadium I, umumnya dilakukan operasi dengan mempertimbangkan usia dan kemungkinan untuk memiliki keturunan di masa depannya. Jika tumor mengenai satu ovarium maka dilakukan *unilateral salpingo-oophorectomy* (USO). Tindakan biopsi pada ovarium yang lainnya merupakan kontraindikasi. Spesimen segera dikirim untuk pemeriksaan histologi dan patologi anatomi untuk menentukan jenis tumornya. Terkadang dilakukan biopsi endometrium untuk menyingkirkan adanya kemungkinan karsinoma uterus. Pada pasien *postmenopause* dan tidak memperhatikan masalah kesuburan, dapat dilakukan tindakan *total abdominal hysterectomy* dan *bilateral salpingo-oophorectomy* (TAH-BSO). Tindakan *debulking surgery* harus dilakukan pada tumor-tumor yang besar. Untuk mencegah kekambuhan pada tumor-tumor agresif, setelah tindakan operasi umumnya dilanjutkan dengan radioterapi atau kemoterapi.⁸

Pada kasus ini dilakukan eksplorasi laparotomi kemudian dilakukan tindakan *salpingo-oophorectomy sinistra* untuk menyingkirkan tumor ovarium *sinistra*. Jaringan tersebut kemudian dikirim ke laboratorium PA untuk dapat diidentifikasi jenis tumornya. Dari hasil PA dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* dan imunohistokimia didapatkan gambaran suatu *juvenile granulosa cell tumor*.

Pada umumnya *juvenile granulosa cell tumor* terbatas hanya pada ovarium dan bersifat jinak walaupun memiliki gambaran histopatologi ganas. Secara histopatologi, ukuran dan bentuk folikel ovarium *irregular*, terjadi *leutenization* dan inti *immature*, atipikal, dan mempunyai tingkat mitosis yang tinggi. Gambaran klasik *Call-Exner bodies*, beralur, pucat dan inti bulat. Imunohistokimia inhibin positif merupakan diagnosis pasti.^{6,9} *Juvenile granulosa cell tumor* mempunyai prognosis yang baik jika didiagnosis pada stadium dini. Kekambuhan jarang terjadi dan biasanya terjadi dalam tahun pertama.⁹ Pada kasus ini terjadi perbaikan pascaoperasi, berupa berhentinya perdarahan reguler dari menstruasinya.

KESIMPULAN

Laporan kasus seorang anak perempuan berusia 16 bulan dengan pubertas prekoks perifer isoseksual yang disebabkan oleh *juvenile granulosa cell tumor* dan menjalani tindakan operasi berupa *unilateral salpingo-oophorectomy* untuk mengatasi gejala dan tanda pubertas prekoksnya. Penegakan diagnosis pubertas prekoks perifer isoseksual berdasarkan pada hasil anamnesis, pemeriksaan fisik,

temuan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain yang menggambarkan adanya perkembangan ciri kelamin sekunder sesuai skala Tanner M3P2, massa abdomen, peningkatan kadar estradiol, serta didukung oleh hasil histopatologi anatomi yang menggambarkan suatu *juvenile granulosa cell tumor*. Pada pemeriksaan *karyotyping* didapatkan hasil normal. Pada kasus ini, operasi *salpingo-oophorectomy sinistra* berhasil menurunkan kadar estradiol, namun ciri kelamin sekunder masih di *follow-up* dengan kontrol rutin di poliklinik setiap bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Akhtar H, Guha K, Nahar Z. Precocious Puberty : A Case Report. *The Journal of Teachers Association RMC [case report]*. 2008; 21(2):177-9.
2. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(22):2366-77.
3. Lee PA, Houk CP. *Puberty and Its Disorders*. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 273-89.
4. Rapaport R. *Pseudoprecocity Due to Lesions of the Ovary*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS*. 18 ed. Philadelphia: Saunders,Elsevier Inc; 2007.
5. Sanfilippo JS. *Neoplasma*. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders An Imprint of Elsevier Science; 2004
6. Dorward AM, Shultz KL, Ackert-Bicknell, Eicher EM, Beamer WG. High-Resolution Genetic Map of X-linked Juvenile-Type Granulosa Cell Tumor Susceptibility Genes in Mouse. *Cancer Research* 2003; 63 : 8197-202.
7. Haroon N, Agarwal G, Pandey R, Dabadghao P. Juvenile granulosa cell tumor presenting as isosexual precocious puberty: A case report and review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism [case report]*. 2013; 17(1):157-59.
8. Pectasides D, Pectasides E, Psyri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treatment Reviews [review]*. 2008; 34(1):1-12.
9. Mava Y, Chinda J, Alhaji M, Nggada H. Childhood ovarian juvenile granulosa cell tumour: a case report and review of literature. *Niger J Paed [case report]*. 2012; 39(4):199-201.



Pubertas Prekoks Perifer Iseksual Akibat Juvenile Granulosa Cell Tumor

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
1	Pernyataan berikut yang benar mengenai onset pubertas yang tergolong sebagai pubertas prekoks, yaitu A. Terjadi sebelum usia 12 tahun pada anak perempuan dan sebelum usia 15 tahun pada anak laki-laki B. Terjadi sebelum usia 17 tahun pada anak perempuan dan sebelum usia 21 tahun pada anak laki-laki C. Terjadi sebelum usia 9,6 tahun pada anak perempuan dan sebelum usia 8 tahun pada anak laki-laki D. Terjadi sebelum usia 8 tahun pada anak perempuan dan sebelum usia 9,6 tahun pada anak laki-laki
2	Fenomena pubertas prekoks pada perempuan dinyatakan apabila dijumpai hal berikut, kecuali A. Menstruasi sebelum usia 10 tahun B. Munculnya ciri kelamin sekunder sebelum usia 8 tahun C. A dan B benar D. A dan B salah
3	Perkembangan fisik yang menunjukkan munculnya ciri kelamin sekunder dinilai dengan skala Tanner, yang pada wanita mencakup penilaian A. Menstruasi dan perkembangan payudara B. Perkembangan payudara dan pertumbuhan rambut pubis C. Pertumbuhan rambut pubis dan menstruasi D. Tidak ada jawaban yang benar
4	Pubertas prekoks digolongkan menjadi pubertas prekoks sentral dan perifer. Yang dimaksud dengan pubertas prekoks perifer adalah A. Terjadinya stimulasi gonad yang bukan berasal dari gonadotrophin pituitary, melainkan dari sumber endogen lain (gonad atau ekstragonad) maupun eksogen B. Aktivitas aksis <i>hipothalamus-pituitary-gonadal</i> (HPG) terjadi lebih awal/prematur C. Aktivitas aksis <i>hipothalamus-pituitary-gonadal</i> (HPG) terlambat D. Aktivitas aksis <i>hipothalamus-pituitary-gonadal</i> (HPG) terhenti
5	Pubertas prekoks pada pasien dalam kasus ini ditandai dengan hal berikut A. Perdarahan per vaginam sejak usia 1 tahun 5 hari B. Pertumbuhan payudara sejak usia 7 bulan C. Pertumbuhan rambut pubis sejak usia 15 bulan D. Semua benar
6	Tingkatan maturitas perempuan yang memiliki nilai skala Tanner M3P2 berarti A. Payudara bentuk dewasa, papila menonjol, aerola merupakan bagian dari garis bentuk umum payudara, rambut pubis berpola segitiga wanita dewasa, menyebar ke permukaan medial paha B. Areola dan papila payudara membentuk bukit kedua, rambut pubis kasar, keriting, banyak tetapi lebih sedikit daripada orang dewasa C. Payudara dan areola membesar, tidak ada pemisahan garis bentuk, rambut pubis jarang, sedikit berpigmen, lurus batas medial labia D. Payudara dan rambut pubis prapubertas





Pubertas Prekoks Perifer Iseksual Akibat *Juvenile Granulosa Cell Tumor*

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
7	Berdasarkan pemeriksaan yang dilakukan pada pasien dalam kasus ini, pubertas prekoks perifer diduga disebabkan oleh adanya A. <i>Steroid cell tumors</i> B. <i>Juvenile granulosa cell tumor</i> C. <i>Immature (embryonal) teratomas</i> D. <i>Uterine leiomyosarcoma</i>
8	Berdasarkan perkembangan ciri kelamin sekunder yang sesuai dengan jenis kelaminnya, pubertas prekoks yang terjadi pada kasus ini tergolong pubertas prekoks perifer A. Iseksual B. Heteroseksual C. Biseksual D. Tidak ada jawaban yang benar
9	Dari beberapa kemungkinan penyebab pubertas prekoks isoseksual pada wanita, penyebab tersering adalah A. Sekresi estrogen adrenal B. Paparan senyawa estrogen di lingkungan C. Hipoparatiroidisme primer berat yang tidak diterapi D. Kista ovarium folikular fungsional
10	Tindakan yang dilakukan untuk mengatasi penyebab terjadinya pubertas prekoks perifer pada pasien dalam kasus ini adalah A. Pasien memiliki saudara kandung dengan <i>Down syndrome</i> B. Terapi <i>corticosteroid</i> dan malnutrisi kronis C. Pasien tidak mendapat terapi albumin D. Pasien tidak memiliki alergi makanan

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CME ini adalah untuk dokter umum/dokter spesialis.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME**.
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai *grade* > 60%.
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 3 tahun sejak terbit.

CARA MENGIRIM JAWABAN:

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-Code di samping kanan ini dengan telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://cme.medicinus.co/>
- Atau dengan cara mengerjakan langsung di halaman kuis CME ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CME.



Hemangioma Verukosa

Ummi Rinandari, Endra Yustin Ellista Sari

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Hemangioma verukosa adalah malformasi vena verukosa terlokalisasi berupa hemangioma kapiler atau kavernosa dengan reaksi proliferasi epidermis berupa hiperkeratosis, akantosis dan papilomatosis serta ditandai dengan proliferasi dan pelebaran vaskular pada dermis hingga subkutan. Kelainan ini biasanya ditemukan pada ekstremitas bawah dan unilateral. Hemangioma verukosa sering didiagnosis sebagai malformasi vena atau limfatik. Seorang anak laki-laki berusia 11 tahun datang dengan bercak merah kehitaman yang kasar dan berbenjol-benjol pada kaki kanan yang dimiliki sejak lahir. Empat bulan sebelumnya, bercak tersebut berdarah akibat terkena lemparan bola kemudian menjadi semakin kasar, tebal dan bertambah gelap. Diagnosis awal pasien adalah hemangioma dan dilakukan krioterapi, namun lesi tidak membaik setelah 6 kali krioterapi. Diagnosis VH harus dipertimbangkan terutama jika menemukan lesi papul, plak maupun nodul eritematosa hiperkeratotik, ada saat lahir, berlokasi di ekstremitas bawah dan menunjukkan pertumbuhan setelah trauma atau infeksi. Dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, serta penunjang, pasien didiagnosis dengan hemangioma verukosa. Terapi eksisi dengan margin yang adekuat pada kasus hemangioma verukosa dapat memberikan prognosis yang baik dan tingkat kekambuhan yang rendah. Terapi pada pasien ini berupa kombinasi salep *clobetasol propionate* 0,05% dan *salicylic acid* 5% kemudian dilakukan eksisi.

Kata kunci: hemangioma verukosa, malformasi vaskular, proliferasi angiomatosa

Abstract

Verrucous hemangioma (VH) is a localized verrucous venous malformation comprising a capillary or cavernous hemangioma with proliferation reactions such as epidermal hyperkeratosis, acanthosis or papillomatosis also vascular proliferation and widening in the dermis to subcutaneous tissue. This disorder is usually found in the lower extremities and unilateral. It is often misdiagnosed as venous or lymphatic malformations.

An 11 year-old boy presented with rough patches and blackish-red lumps on the right leg since birth. Four months prior, the lesion bled after being hit by ball and became rougher, thickened and darker thereafter. He was initially diagnosed with hemangioma and cryotherapy was performed, but there was no improvement after 6 cryotherapy treatment. A diagnosis of VH should be considered in the presence of erythematous papules, nodules, and plaques, especially those that are hyperkeratotic, present at birth, located at the lower extremities, and progressively enlarge after trauma or infection. Based on patient history, physical examination and laboratory results, the patient was diagnosed with VH. Excision surgery is the gold standard of VH management. The excision of the lesion must be deep and wide with a margin of 1 cm, to minimize recurrence. Treatment consists of combination of clobetasol propionate 0.05% and salicylic acid 5% ointment before excision was performed.

Keywords: verrucous hemangioma, vascular malformations, angiomatous proliferation

PENDAHULUAN

Hemangioma verukosa (*verrucous hemangioma*/VH) adalah malformasi vena verukosa (*verrucous venous malformation*/VVM) terlokalisasi yang merupakan hemangioma kapiler atau kavernosa yang mengalami reaksi proliferasi epidermis berupa hiperkeratosis, akantosis dan papilomatosis serta ditandai proliferasi dan pelebaran vaskular pada dermis hingga subkutan.¹⁻⁷ Hemangioma verukosa umumnya tampak sejak lahir pada sekitar 60% kasus atau dapat muncul pada masa kanak-kanak sekitar 90% kasus, serta dapat juga muncul saat dewasa. Kelainan ini biasanya ditemukan pada ekstremitas bawah, bersifat unilateral pada sekitar 95% kasus.^{3,6,8} Secara klinis VH tampak sebagai papul vaskular, plak atau nodul berwarna merah kebiruan, berbatas tegas, diskret maupun berkelompok, lunak dengan permukaan verukosa dan disertai lesi satelit.^{4,9,10} Ukuran lesi VH berkembang secara bertahap seiring bertambahnya usia dan menyebar secara lokal.^{11,12} Ukuran lesi VH berada pada rentang antara 4 mm hingga 8 cm bahkan lebih.^{4,10} Patogenesis VH berhubungan dengan mutasi somatik dari *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3* (MAP3K3) yang berperan penting dalam perkembangan vaskular.¹⁶

Penegakan diagnosis VH didasarkan pada pemeriksaan histopatologi.⁴ Secara histologis, VH menunjukkan gambaran hiperkeratosis, akantosis epidermal bervariasi dan telangiektasis papiler yang menutupi hemangioma kapiler atau kavernosa profunda.^{4,8} Pada dermis dan hipodermis tampak proliferasi abnormal pembuluh darah. Terlihat komponen hemangiomatosa yang terdiri dari kapiler yang berdilatasi disertai dengan kavernosa yang luas, endotelium berlapis dan ruang berisi darah. Lesi pada dermis dapat berisi sel-sel inflamasi, fibrosis dan hemosiderin.^{2,4} Hemangioma verukosa tidak mengalami regresi spontan dan cenderung mengalami kekambuhan.²⁰ Diagnosis dini pada VH penting untuk mendapatkan hasil kosmetik terbaik.⁴

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 11 tahun datang dengan keluhan utama berupa bercak yang permukaannya kasar dan berbenjol-benjol berwarna merah kehitaman di kaki kanan. Sejak lahir pada kaki kanan pasien terdapat bercak berwarna merah tua keunguan, yang semakin lama semakin bertambah tebal dengan permukaan yang berbenjol-benjol, namun bercak tersebut tidak bertambah luas, tidak terasa gatal maupun nyeri. Saat pasien berumur 5 tahun, keluarga pernah memeriksakan pasien dan diberi obat minum serta salep yang namanya tidak dapat diingat oleh pasien maupun keluarga, namun tidak terjadi perbaikan.

Empat bulan sebelum memeriksakan diri, bercak tersebut berdarah akibat terkena lemparan bola, sehingga pasien kembali dibawa ke dokter oleh keluarga. Setelah beberapa kali berobat, bercak tersebut sudah tidak mengeluarkan darah lagi, namun permukaannya semakin kasar dan benjolan-benjolan pada permukaannya bertambah tebal, warnanya yang semula merah tua keunguan berubah menjadi merah kehitaman. Pasien kemudian dirujuk dengan diagnosis hemangioma untuk dilakukan tindakan krioterapi. Riwayat tumbuh kembang pasien normal dan tidak ditemukan keterlambatan dalam proses tumbuh kembangnya. Riwayat penyakit serupa di keluarga disangkal. Riwayat alergi obat dan makanan, atopi maupun penyakit lain juga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, *compos mentis*, dengan tanda vital yaitu nadi 68x/menit, pernapasan 20x/menit, suhu tubuh 36,7°C dan skala nyeri 0. Pemeriksaan dermatologis pada regio cruris dekstra anterior tampak plak eritem sebagian berwarna ungu kebiruan, berbatas tegas, permukaan tampak hiperkeratotik dengan pola linier. Di atas plak tampak nodul verukosa berwarna ungu kehitaman dengan ukuran nodul sekitar 0,5 dan 1 cm. Pada perabaan nodul tersebut terasa lunak kenyal. Didapatkan makula multipel berwarna merah tua di sekitar plak (lesi satelit) (**gambar 1**). Limfonodi inguinal dekstra tidak teraba. Tidak dijumpai perbedaan panjang tungkai atau *limb length discrepancy*. Pada awalnya pasien didiagnosis dengan hemangioma dan diterapi dengan krioterapi serta salep *gentamycin* 0,3% yang dioleskan 2 kali sehari.



Gambar 1. Pemeriksaan dermatologis pada regio cruris dekstra anterior tampak plak eritem sebagian berwarna ungu kebiruan, berbatas tegas, permukaan hiperkeratotik dengan pola linier. Di atas plak tampak nodul verukosa berwarna ungu kehitaman dengan ukuran nodul sekitar 0,5 dan 1 cm (lingkaran kuning). Nodul teraba lunak kenyal. Terdapat beberapa makula berwarna merah tua di sekitar plak (lesi satelit) (panah merah). (A) dari arah sisi kanan (B) dari arah anterior (C) dari sisi kiri.

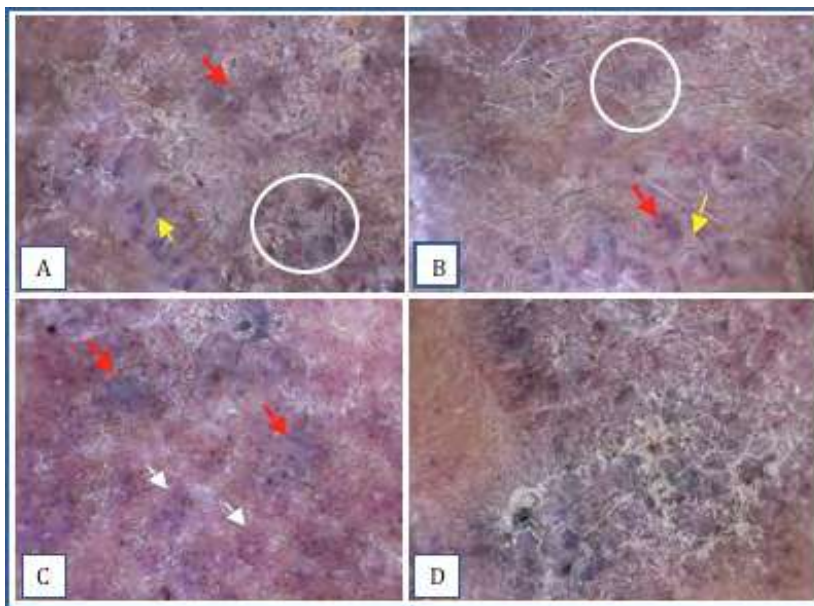
Gambaran dermatologis setelah 6 kali tindakan krioterapi, pada regio cruris dekstra anterior tampak plak hiperpigmentasi dengan permukaan hiperkeratotik dan verukosa. Tampak nodul verukosa soliter berwarna hitam, ukuran sekitar 1 cm dan teraba keras. Terdapat makula hipopigmentasi di sekitar plak. Lesi satelit berupa plak hiperpigmentasi dengan makula hipopigmentasi di sekitarnya (**gambar 2**). Plak hiperpigmentasi yang semula memiliki permukaan hiperkeratotik berubah menjadi verukosa. Nodul verukosa berubah menjadi berwarna lebih gelap dan konsistensinya berubah dari lunak kenyal menjadi keras. Tampak makula hipopigmentasi di sekitar plak verukosa. Lesi satelit yang semula makula eritem menjadi plak hiperpigmentasi disertai makula hipopigmentasi di sekitarnya. Lesi berubah menjadi semakin tebal dan verukosa, sehingga dilakukan pemeriksaan kembali dan pemeriksaan penunjang lainnya untuk mengkaji ulang diagnosis pasien, yaitu pemeriksaan dermoskopi, histopatologi dengan pewarnaan *hematoxylin eosin* (HE) dan pemeriksaan *immunohistochemistry* (IHC) *cluster of differentiation* (CD) 31 serta *magnetic resonance imaging* (MRI). Diagnosis banding pada pasien ini adalah VH, angiokeratoma sirkumskriptum neviforme (*angiokeratoma circumscriptum neviforme*/ACN) dan limfangioma sirkumskriptum (*cutaneous lymphangioma circumscriptum*/CLC).



Gambar 2. Gambaran dermatologis setelah 6 kali krioterapi. Pada regio cruris dekstra anterior tampak plak hiperpigmentasi dengan permukaan hiperkeratotik dan verukosa. Tampak nodul verukosa soliter berwarna hitam, ukuran sekitar 1 cm dan teraba keras (lingkaran kuning). Terdapat makula hipopigmentasi di sekitar plak (panah biru). Lesi satelit berupa plak hiperpigmentasi dengan makula hipopigmentasi di sekitarnya. (A) dari arah sisi kanan (B) dari arah anterior (C) dari sisi kiri.

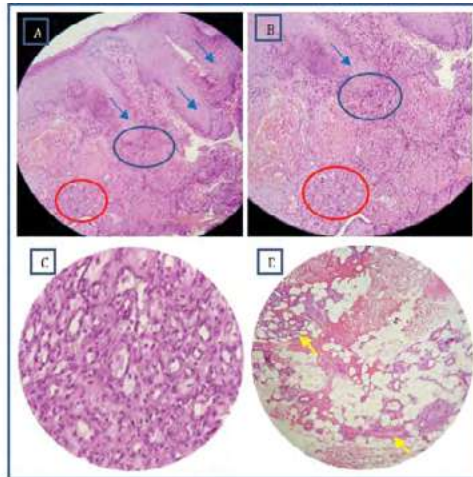
Pemeriksaan sistemik tidak menunjukkan adanya kelainan. Pemeriksaan laboratorium hematologi rutin dalam batas normal meliputi hemoglobin 11,0 g/dl, hematokrit 34%, leukosit 5,5 ribu/ μ l, trombosit 300 ribu/ μ l, eritrosit 4,05 juta/ μ l, PT 13,7 detik, aPTT 33,8 detik, INR 1,090 detik dan HbsAg nonreaktif.

Hasil pemeriksaan dermoskopi plak verukosa tampak hiperkeratosis dengan latar belakang kebiruan, *alveolar appearance*/ *vascular dots* ungu kebiruan dan biru kehitaman dan fibrous septa. Pada plak hiperpigmentasi (lesi satelit) tampak *lacunae* biru kemerahan serta gambaran *alveolar appearance* atau *vascular dots* berwarna ungu kebiruan dan biru kehitaman. Sedangkan pada nodul verukosa tampak hiperkeratotik yang menonjol dengan latar belakang warna ungu kehitaman (**gambar 3**).



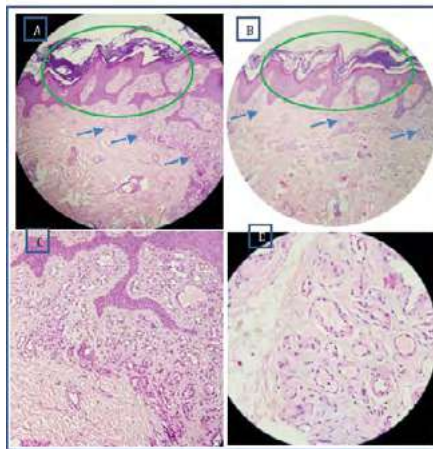
Gambar 3. (A dan B) Hasil pemeriksaan dermoskopi lesi plak verukosa menunjukkan hiperkeratosis pada latar belakang kebiruan (lingkaran putih), gambaran *alveolar appearance* atau *vascular dots* berwarna ungu kebiruan dan biru kehitaman (panah merah) dan fibrous septa (panah kuning). (C) Hasil pemeriksaan dermoskopi lesi plak hiperpigmentasi (lesi satelit) tampak *lacunae* berwarna biru kemerahan (panah putih) *alveolar appearance* atau *vascular dots* berwarna ungu kebiruan dan biru kehitaman (panah merah). (D) Hasil pemeriksaan dermoskopi nodul verukosa tampak hiperkeratotik yang menonjol dengan latar belakang warna ungu kehitaman.

Hasil pemeriksaan histopatologi yang diambil dari nodul, dengan pembesaran lemah pada epidermis tampak papilomatosis, akantosis dan terdapat proliferasi epitel yang masuk cukup dalam ke dermis. Pada dermis tampak proliferasi angiomatosa yang luas, pembuluh darah dengan lumen terisi trombus, eksudat nekrosis dan sel endotel dengan inti yang sedikit membesar. Proliferasi angiomatosa meluas ke jaringan subkutis ditandai oleh sarang kapiler, yang kemudian berkembang tersusun dalam pola lobuler sehingga menggeser otot dan lemak yang berdekatan. Pada dermis maupun subkutis tampak pembuluh darah yang berdilatasi yang terisi trombus (**gambar 4**).



Gambar 4. Hasil pemeriksaan histopatologi nodul dengan pewarnaan HE. Pada pembesaran lemah (A dan B) epidermis tampak papilomatosis, akantosis dan proliferasi epitel yang masuk cukup dalam ke dermis (panah biru). Pada dermis banyak infiltrat sel radang akut maupun kronis (lingkaran biru). Lumen pembuluh darah terisi trombus, eksudat nekrosis dan sel endotel dengan inti yang sedikit membesar (lingkaran merah). Pada pembesaran kuat (C) proliferasi angiomatosa yang meluas pada dermis dan subkutis. (D) Pada dermis maupun subkutis tampak pembuluh darah yang berdilatasi yang terisi trombus (panah kuning). Tidak didapatkan adanya tanda-tanda keganasan.

Hasil pemeriksaan histopatologi yang diambil dari plak; pada pembesaran lemah tampak epidermal hiperkeratosis, akantosis *irregular* dan papilomatosis. Pada dermis ditemukan banyak dilatasi pembuluh darah kapiler yang berdinding tipis dengan ukuran yang bervariasi sampai ke jaringan subkutis. Pada pembesaran kuat tampak proliferasi pembuluh darah kecil, proliferasi endotel pembuluh darah membentuk kaverna dengan lumen berisi eritrosit dan sel endotel monomorf (**gambar 5**).

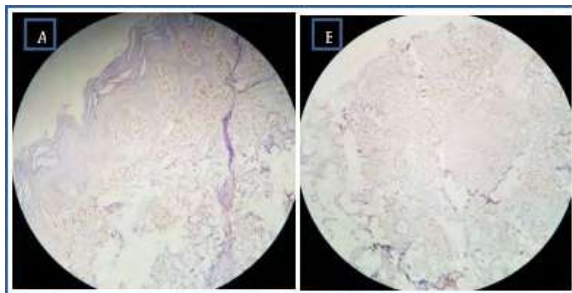


Gambar 5. Pemeriksaan histopatologi plak dengan pewarnaan HE. Pada pembesaran lemah (A dan B) tampak hiperplasia verukosa, epidermal hiperkeratosis, akantosis *irregular* dan papilomatosis (lingkaran hijau). Pada dermis sampai ke jaringan subkutis ditemukan banyak pembuluh darah kapiler yang berdilatasi, berdinding tipis dengan ukuran yang bervariasi (panah biru). Pada pembesaran kuat (C) proliferasi pembuluh darah kecil di sekitar dan di bawah papila dermis. (D) Proliferasi pembuluh darah kecil, endotel pembuluh darah membentuk kaverna dengan lumen berisi eritrosit dan sel endotel monomorf. Tidak didapatkan adanya tanda-tanda keganasan.

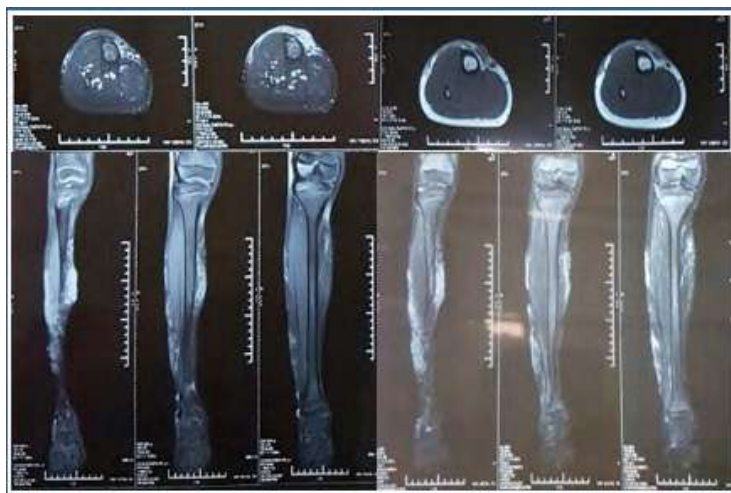
Hasil biopsi dari lesi plak dan nodul pada regio cruris dekstra anterior tidak ditemukan tanda-tanda keganasan serta sesuai dengan gambaran VH. Pada kasus ini pemeriksaan IHC sel-sel endotel menunjukkan hasil yang positif untuk *cluster of differentiation* (CD) 31

(gambar 6). Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) regio cruris dekstra menunjukkan lesi vaskular tortuous dengan ukuran 4,8 x 21,8 pada subkutan sepertiga mediodistal regio cruris dekstra, tampak lesi vaskular tipe varikosa. Kesimpulan pemeriksaan MRI mengarah pada gambaran VH (gambar 7).

Gambar 6. Hasil pemeriksaan imunohistokimia CD 31. (A dan B) Sel-sel endotelial menunjukkan ekspresi positif untuk CD 31.



Gambar 7. Hasil pemeriksaan MRI. Pada subkutan sepertiga mediodistal regio cruris dekstra didapatkan lesi vaskular tortuous dengan ukuran 4,8 x 21,8 yang mengarah pada VH



Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang lainnya, maka pasien didiagnosis dengan hemangioma verukosa. Terapi pada pasien adalah pemberian kombinasi salep *clobetasol propionate* 0,05% dan *salicylic acid* 5% yang dioleskan pagi dan sore hari sementara menunggu eksisi VH dengan prosedur anestesi umum. Penatalaksanaan pascaeksisi adalah rawat luka dengan *Prontosan® Wound Gel* setiap 3 hari hingga didapatkan epitelialisasi komplit.

DISKUSI

Hemangioma verukosa (*verrucous hemangioma/VH*) merupakan *verrucous venous malformation* (VVM) dengan gambaran papul, makula atau tumor eritematosus keunguan dengan permukaan hiperkeratotik yang menonjol serta memiliki ciri khas dilatasi pembuluh darah di seluruh dermis atau bahkan dapat jauh lebih dalam.⁹ Lesi VH tahap lanjut menunjukkan perubahan pada permukaan lesi yang menjadi semakin verukosa, lesi menjadi membesar atau menebal, pinggirnya bertambah luas dan dapat muncul nodul satelit kecil maupun nodul diseminata.^{4,9} Lesi VH sering berdarah setelah trauma atau garukan. Perdarahan berulang dan infeksi sekunder menimbulkan warna hitam kebiruan yang khas, serta menyebabkan permukaan lesi berkembang menjadi hiperkeratotik dan verukosa.¹ Gambaran klinis dan riwayat perjalanan penyakit pasien dalam kasus ini mendukung diagnosis VH.

Hemangioma verukosa seringkali salah didiagnosis sebagai malformasi limfatik karena penampakan klasiknya yang hiperkeratotik.¹⁸

Secara klinis, lesi pada kasus VH dapat menyerupai lesi vaskular lainnya seperti angiokeratoma khususnya ACN, hemangioma infantil, CLC, nevus epidermal verukosa bahkan melanoma.^{12,20} Lesi VH dalam kondisi praverukosa sulit dibedakan dengan hemangioma infantil, malformasi vena atau limfatik dan angiokeratoma.¹²

Angiokeratoma sirkumskriptum neviforme/ *angiokeratoma circumscriptum neviforme* (ACN) merupakan varian angiokeratoma yang paling jarang. Prevalensinya diperkirakan 0,16% di seluruh dunia, predominan pada wanita, dengan rasio wanita dibanding pria sekitar 3:1.¹⁹ Secara klinis ACN tampak sebagai nodul maupun plak berwarna ungu kemerahan atau biru kehitaman, unilateral, hiperkeratotik dengan diameter 1 cm atau lebih, paling sering muncul di ekstremitas bawah, dapat juga terjadi pada paha, bokong maupun di lokasi lain.²² Lesi ACN biasanya muncul sejak lahir sebagai plak hiperkeratotik unilateral, yang terdiri dari papul keratotik konfluen dan tidak memiliki kecenderungan untuk remisi spontan.^{19,23}

Limfangioma sirkumskriptum/ *cutaneous lymphangioma circumscriptum* (CLC) adalah kelainan kongenital yang merupakan malformasi saluran limfatik pada lapisan dermis dalam dan subkutan. Malformasi ini bersifat jinak dan autosomal resesif.²⁴ Etiologi penyakit ini belum diketahui dengan pasti. Beberapa peneliti melaporkan insiden CLC sebesar 1,5-2,8 : 1000.^{25,26} Penyakit ini terjadi pada semua ras dengan angka kejadian pada laki-laki sama dengan perempuan.²⁷ Gambaran klinis CLC berupa vesikel, kista, nodul berisi cairan limfatik, berwarna kulit, kemerahan dan ungu. Predileksi kelainan ini yaitu pada kepala, leher, ketiak, dada dan inguinal sedangkan lesi mikrokistik ditemukan pada wajah.²⁴

Gambaran dermoskopi pada ACN yaitu lakuna gelap (struktur bulat atau oval berwarna biru tua, ungu atau hitam yang berbatas tegas) dengan selubung berwarna keputihan, eritema perifer, ulserasi, krusta hemoragik dan kadang ditemukan gambaran pola pelangi.^{28,29} Berdasarkan pemeriksaan dermoskopi, sulit membedakan antara VH dan ACN, akan tetapi adanya lakuna biru kemerahan tanpa selubung keputihan lebih mengarah pada diagnosis VH.¹² Dermoskopi CLC menunjukkan lakuna putih kekuningan yang dikelilingi septa pucat tanpa terisi darah, selain itu tampak pula lakuna berwarna merah muda kekuningan, kebiruan atau merah gelap yang mengandung darah, di mana secara khas terakumulasi pada bagian terendah lakuna, sehingga tampak gambaran "hipopion mata" atau "lepuh setengah-setengah".^{30,31}

Penegakan diagnosis VH dilakukan terutama dengan pemeriksaan histopatologi.^{32,33} Menurut literatur, gambaran histopatologi VH dengan pewarnaan HE menunjukkan gambaran hiperkeratosis, akantosis epidermis yang bervariasi dan telangiektasis papiler yang menutupi hemangioma kavernosa atau kapiler profunda.²² Gambaran histopatologi yang merupakan karakteristik VH adalah epidermis hiperplasia reaktif yang ditandai dengan akantosis *irregular*, hiperkeratosis dan papilomatosis. Pada dermis hingga hipodermis terdapat proliferasi abnormal pembuluh darah dan peningkatan vaskularisasi dari dermis ke jaringan subkutan.^{1,2,10} Terdapat proliferasi angiomatosa, kapiler yang melebar, berdinding tipis dan dilapisi sel endotel datar di mana dilatasi pembuluh darah kapiler tersebut meluas ke retikular dermis dan jaringan lemak subkutan.^{2,5} Dapat ditemukan juga pembuluh darah ektatik yang berisi darah/trombus dengan peradangan sel mononuklear perivaskular pada dermis papiler, pertengahan dermis maupun jaringan subkutan.³⁴ Gambaran tersebut sesuai dengan hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien (gambar 4 dan 5).

Gambaran histopatologi pada CLC yaitu epidermis akantosis dan papilomatosis serta terdapat beberapa saluran limfatik melebar pada dermis superfisial, yang meluas ke epidermis. Pada dermis retikular dan dermis papiler tampak stroma infiltrat limfositik dan pembuluh limfatik berinding tipis.^{31,35} Berdasarkan pemeriksaan dermoskopi dan histopatologi, diagnosis CLC dapat disingkirkan.

Pemeriksaan histopatologi sangat penting untuk membedakan VH dan ACN dengan melihat proliferasi abnormal pembuluh darah dan peningkatan vaskularisasi. Pada kasus ACN, perubahan vaskular terbatas pada papila dermis, sedangkan pada VH perubahan vaskular meluas, masuk jauh ke dalam dermis, bahkan dapat mencapai jaringan subkutan.^{2,32} Pada ACN ditemukan akantosis, hiperkeratosis bahkan hipergranulosis pada epidermis, perubahan vaskular terbatas pada dermis papiler, sedangkan pada VH papilomatosis merupakan gambaran utama disertai proliferasi vaskular dalam papila dermis yang meluas ke dermis dalam dan jaringan subkutan.^{13,32} Pada kasus ini, hasil pemeriksaan histopatologi menyokong diagnosis VH. Pengambilan biopsi yang dalam hingga jaringan subkutan merupakan langkah diagnostik yang penting dan perlu ditekankan, karena pada biopsi superfisial gambaran lesi VH cenderung serupa dengan ACN.^{32,36} Pemeriksaan histopatologi tetap menjadi baku emas dalam menegakkan diagnosis VH, di mana diagnosis HV ditandai dengan saluran ektatik yang meluas ke dermis yang lebih dalam dibandingkan dengan ACN.^{32,34}

Konfirmasi diagnosis VH pada kasus ini dilakukan berdasarkan pemeriksaan CD31 dan MRI. Hingga saat ini tidak terdapat penanda imunohistokimia spesifik untuk mendiagnosis VH.¹² Pemeriksaan CD31 berperan sebagai pemeriksaan tambahan pada VH.³⁷ Pemeriksaan CD31 yang positif menunjukkan bahwa lesi tersebut memiliki sifat pembuluh darah yang sangat kompleks. Pada pasien pemeriksaan IHC sel-sel endotel menunjukkan hasil yang positif CD31 sehingga mendukung diagnosis VH (gambar 6).³⁷

Magnetic resonance imaging digunakan untuk melihat lesi jaringan lunak dan muskuloskeletal, baik jinak maupun ganas yang digunakan untuk penegakan diagnosis, melihat kedalaman lesi dan merencanakan manajemen terapi.^{36,38} Gambaran struktur vaskular berkelok-kelok, serpiginosa atau tortuous yang menempati seluruh jaringan dermis dan subkutan pada pemeriksaan MRI merupakan gambaran VH.¹⁵ Pemeriksaan MRI penting untuk menentukan luasnya eksisi, mengingat VH dan ACN memiliki penatalaksanaan yang berbeda.^{32,39} Angiokeratoma sirkumskriptum nefiforme dapat diterapi dengan metode fisik seperti elektrokoagulasi, *electrocauter*, krioterapi dan laser argon, sedangkan VH membutuhkan eksisi luas dan dalam untuk menghindari kemungkinan kambuh kembali.^{32,34,39}

Dalam kasus ini pasien diterapi dengan kombinasi salep *clobetasol propionate* 0,05% dan *salicylic acid* 5% yang dioleskan pagi dan sore, kemudian dilakukan tindakan eksisi luas pada lesi. Penatalaksanaan pascaeksisi adalah rawat luka dengan Prontosan® *Wound Gel* setiap 3 hari hingga didapatkan epitelialisasi komplit. *Follow-up* dilakukan 6 bulan setelah tindakan bedah eksisi, di mana dijumpai plak dengan permukaan hiperkeratotik, *scar atropi* luas ukuran 5 x 25 cm dengan krusta dan plak hiperkeratotik. Munculnya plak keratotik tersebut dapat terjadi akibat tindakan eksisi yang dilakukan kurang luas dan dalam (**gambar 8 dan 9**).

Gambar 8. *Follow-up* 3 hari setelah tindakan bedah eksisi.



Gambar 9. *Follow-up* 6 bulan setelah tindakan bedah eksisi.



Manajemen terapi pada VH tergolong sulit dan sering ditemukan kekambuhan.^{14,21,41,42} Tindakan bedah eksisi merupakan baku emas manajemen terapi VH, meskipun demikian bedah eksisi menunjukkan angka kekambuhan hingga 33%, terutama jika tidak dilakukan

dengan batas yang luas dan kedalaman eksisi yang adekuat.^{3,40} Eksisi lesi harus dalam dan luas dengan margin eksisi 1 cm.^{6,17} Untuk lesi yang lebih kecil dapat dilakukan eksisi lokal dengan batas yang adekuat diikuti oleh penutupan primer. *Flap* atau *graft* dapat digunakan untuk menutup lesi yang lebih besar.⁴¹ Berdasarkan laporan kasus sebelumnya, penggunaan *electrocauter*, *cryosurgery* dan terapi laser pada manajemen VH seringkali gagal untuk mengendalikan kondisi ini.^{3,40} Terapi dengan laser argon, laser uap tembaga pernah dilaporkan digunakan pada manajemen terapi VH.⁹ Kombinasi terapi bedah eksisi dan laser erbijum pernah dilaporkan menghasilkan perbaikan lesi pada VH.⁴²

KESIMPULAN

Dilaporkan sebuah kasus pada anak usia 11 tahun dengan keluhan bercak yang permukaannya kasar dan berbenjol-benjol berwarna merah kehitaman di kaki kanan yang awalnya didiagnosis sebagai hemangioma dan dilakukan krioterapi sebanyak 6 kali, namun tidak terjadi perbaikan. Pemeriksaan fisik didapatkan plak eritem hiperkeratotik berwarna ungu kebiruan, berbatas tegas dengan pola linear, nodul verukosa ungu kehitaman yang teraba lunak kenyal dengan ukuran sekitar 0,5-1 cm serta ditemukan pula lesi satelit berupa makula merah tua pada regio cruris dekstra anterior.

Pemeriksaan histopatologi tetap menjadi baku emas dalam menegakkan diagnosis VH, di mana diagnosis HV ditandai dengan saluran ektatik yang meluas ke dermis yang lebih dalam dibandingkan ACN. Diagnosis banding pada kasus ini adalah *angiokeratoma circumscriptum neviforme* (ACN) dan *cutaneous lymphangioma circumscriptum* (CLC). Penegakan diagnosis VH terutama dilakukan melalui pemeriksaan histopatologi dengan kedalaman biopsi hingga jaringan subkutan karena gambaran lesi VH menyerupai malformasi lain yang superfisial. Diagnosis VH harus dipertimbangkan terutama jika menemukan lesi papul, plak maupun nodul eritematosa terutama yang hiperkeratotik, pada saat lahir, pada ekstremitas bawah dan menunjukkan pertumbuhan setelah trauma atau infeksi. Pemeriksaan dermoskopi, histopatologi, imunohistokimia CD31 serta MRI dilakukan untuk menegakkan dan mengonfirmasi diagnosis VH.

Terapi pada pasien ini adalah kombinasi salep *clobetasol propionate* 0,05% dan *salicylic acid* 5% kemudian dilakukan eksisi dengan anestesi umum, akan tetapi ditemukan kekambuhan pada bulan ke 6. Bedah eksisi merupakan baku emas manajemen terapi VH dan harus dilakukan dengan batas yang luas. Pemeriksaan MRI dapat membantu menentukan luasnya eksisi. Terapi eksisi dengan margin yang adekuat pada VH dapat memberikan prognosis yang baik dan tingkat kekambuhan yang rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang G, Li C, Gao T. Verrucous hemangioma. *Int J Dermatol*. 2004;43(10):745-6.
2. Bindhuja J, Rajendiran S, Priyathersini N, Balaji Singh K, Joseph LD. Verrucous hemangioma: a rare vascular tumor-a case report. *SRJM*. 2013;6(2):19-20.
3. Imperial R, Helwig EB. Verrucous hemangioma. A clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Dermatol*. 1967;96(3):247-53.
4. Fatani M, Otaibi HA, Mohammed M dan Hegazy O. Verrucous hemangioma treated with electrocautery. *Case Rep Dermatol*. 2016;8:112-7.
5. França ER, Gurgel A, Campos T, Souza JA, França K, Azevedo R: Verrucous hemangioma. *An Bras Dermatol* 2006;81(suppl 3):S290–S292.
6. Koc M, Kavala M, Kocatürk E, dkk. An unusual vascular tumor: verrucous hemangioma. *Dermatol Online J*. 2009;15(11):7.
7. Prakash AE, Sulochana G, Thankappan T, Oommen AM. Cutaneous tumours of vascular origin: two rare entities. *Int J Res Med Sci*. 2019;7(3):1-3.
8. Calduch L, Ortega C, Navarro V, Martínez E, Molina I dan Jordá E. Verrucous hemangioma: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):213-7.
9. Sandhu I, Singh H. A case report of a patient with linear verrucous hemangioma. *Saudi J Med Med Sci*. 2016;4(2):118-20.
10. Wentscher U dan Happle R. Linear verrucous hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(3):516-8.
11. Jain VK, Aggarwal K, Jain S. Linear verrucous hemangioma on the leg. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74(6):656-8.
12. Dhanta A, Chauhan P, Meena D dan Hazarika N. Linear verrucous hemangioma-a rare case and dermoscopic clues to

diagnosis. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(1):43-7.

13. Hayashi H, Shimizu T, Nakamura H dan Shimizu H. Linear verrucous haemangioma on the abdomen. *Acta Dermatol Venereol*. 2004;84(1):79-80.
14. Trindade F, Torrelo A, Requena L, et al. An immunohistochemical study of verrucous hemangiomas. *J Cutan Pathol* 2013;40(5):472–6.
15. Mestre T, Amaro C, Freitas I. Verrucous haemangioma: a diagnosis to consider. *BMJ Case Rep*. 2014; bcr2014204612.
16. Couto JA, Vivero MP, Kosakewich HPW, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(3):480-486.
17. Laun K, Laun J, Smith D. Verrucous Hemangioma. *Eplasty*. 2019; 19: ic1.
18. Boccara O, Ariche-Maman S, Hadj- Rabia S, et al. Verrucous hemangioma (also known as verrucous venous malformation): A vascular anomaly frequently misdiagnosed as a lymphatic malformation. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e378-81.
19. Chaouche M, Cherif AD, El Kadiri S, et al. A rare disease in childhood: angiokeratoma circumscriptum naviforme. *Our Dermatol Online*. 2019;10(e):e11.1-e11.3.
20. Yasar A, Ermertcan AT, Bilac C, et al. Verrucous hemangioma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:528–30.
21. The National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2 to 20 years: Boys Stature Weight-for-age percentiles. Tersedia di <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Cited at Septempebr 1st, 2020.
22. Maguiness SM, Frieden IJ. *Vascular Birthmarks: Tumors and Malformations*. Dalam: Schachner LA, Hansen RC, eds. Pediatric Dermatology. Edisi ke-4. Mosby, Elsevier; 2011.
23. Das A, Mondal AK, Saha A, Chowdhury SN, Gharami RC. Angiokeratoma circumscriptum neviforme: An entity, few and far between. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(4):472-4.
24. MacArthur KM dan Püttgen K. *Vascular Tumors*. Dalam: Kang Sewon, Amagai Masayuki, Bruckner AL, Enk A, dkk, Editor. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill. 2019. Hlm. 2042-71.
25. Bond J, Basheer MH, Gordon D. Lymphangioma Circumscriptum: Pitfalls and Problems in Definitive Management. *Dermatol Surg*. 2008;34(2):271–5.
26. Yu TJHT, Yau KC. Review article lymphangioma circumscriptum of the skin. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol*. 2006;14:129-33.
27. Venkatesh R, Trivedi HL. Facial lymphangioma with orbital involvement. *Bombay Hospital Journal* 2008;50(2):305-9.
28. JH, Kim MR, Lee SH, Lee SE, Lee SH. Dermoscopy: a useful tool for diagnosis of angiokeratoma. *Ann Dermatol*. 2012;24(4):468-71.
29. Piccolo V, Russo T, Moscarella E, et al. Dermoscopy of Vascular Lesions. *Dermatol Clin*. 2018;36(4):389–95.
30. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S. Dermoscopy of cutaneous lymphangioma circumscriptum. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):37-8.
31. Massa AF, Menezes N, Baptista A, et al. Cutaneous lymphangioma circumscriptum-dermoscopic features. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):262-4.
32. Oppermann K, Boff AL, Bonamigo RR. Verrucous hemangioma and histopathological differential diagnosis with angiokeratoma circumscriptum neviforme. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):712-5.
33. Miller DD dan Gupta A. Histopathology of vascular anomalies: update based on the revised 2014 ISSVA classification. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2016;35(3):137-46.
34. Singh J, Sharma P, Tandon S, Sinha S. Multiple verrucous hemangiomas: A case report with new therapeutic insight. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):254-6.
35. Fatima S, Din NU, Idrees R, et al. Lymphangioma circumscriptum: Clinicopathological spectrum of 29 cases. *Journal of*

DAFTAR PUSTAKA

- College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2015; 25(9):658-61.
36. Nagarajan K and Banushree CS. Usefulness of MRI in delineation of dermal and subcutaneous verrucous hemangioma. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):525.
 37. Clairwood MQ, Bruckner AL, Dadras SS. Verrucous hemangioma: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2011;38(9):740–6.
 38. Pavithra S, Mallya H, Kini H, Pai GS. Verrucous Hemangioma or Angiokeratoma? A Missed Diagnosis. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):599–600.
 39. Garrido-Ríos AA, et al. A Histopathologic and Imaging Study of Verrucous Hemangioma. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(9):723-6.
 40. Yang C and Ohara K. Successful Surgical Treatment of Verrucous Hemangioma: A Combined Approach Dermatologic Surgery. *Dermatol Surg.* 2002;28(10):913-9.
 41. Borkar NB, Sahoo M, Kashyap N, Mohanty D. Hyperkeratotic plaque over the ankle. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(5):365-6.
 42. Rattan KN, Kalra R, Verma R, Singh S, Gupta M, Ralli M. Congenital acral verrucous hemangioma: A rare entity. *Indian J Paediatr Dermatol* 2019;20(2):174-6.

Acute Mesenteric Venous Thrombosis with a History of Recurrent DVT in Young Age: A Case Report

Z. A. Haldis¹, B. A. Kuncoro²

¹General Practitioner, Toboali Regional Public Hospital, South Bangka, Indonesia; ²Cardiologist, Bhakti Timah Hospital, Pangkalpinang, Indonesia

Keywords: acute mesenteric ischemia, MVT, DVT, anticoagulant, lumbrokinase.

Introduction

Acute mesenteric ischemia (AMI) may be defined as a sudden interruption of the blood supply to a segment of the small intestine, leading to ischemia, cellular damage, intestinal necrosis, and eventually patient death if left untreated.¹ Mesenteric venous thrombosis (MVT) is an emergency condition that is rarely found as a cause of AMI compared to arterial thrombosis, and accounts for only 16% of all mesenteric ischemia cases.² The overall incidence is low (0.09-0.2% of all acute admissions to emergency department), prompt diagnostic and intervention are essential in order to reduce the high mortality rate (50-80%).^{1,10}

Case Presentation

A 26 year-old man presented to the ER with severe abdominal pain with a visual analogue scale (VAS) of 8-9, which started 4 days as an on-and-off localized abdominal discomfort and got worsened in the past 12 hours prior to hospital admission. He had a recurrent history of deep vein thrombosis (DVT) in the past one year. His vital signs were unremarkable, a tender sensation by palpation at the left lumbar region, distended abdomen and guarding to palpation were absent. Abdominal plain x-ray, electrocardiogram, echocardiogram and laboratory tests results were within normal range except for D-dimer that was 13.298 µg/ml. Ultrasonography showed ascites and loop bowel dilatation. Abdominal computed tomography (CT) angiography revealed a free fluid in all region of the abdomen with edematous thickening; also a partially dilated small bowel wall of the jejunal segment without contrast filling was seen in the superior mesenteric veins, splenic veins, and portal veins with lumen dilatation.

The patient started to receive subcutaneous enoxaparin twice daily, 1470 mg Disolf (lumbrokinase DLBS1033) three times daily, morphine 1 mg/hour, 1 g cefoperazone/sulbactam twice daily, and bowel rest. The patient then developed peritonitis at the 4th day of admission and had undergone an urgent laparotomy, during which a 30 cm segment of ischemic small bowel was resected. The patient showed a good recovery in ICU.

Discussion

Like all thrombotic events, the formation of MVT is a result of Virchow's Triad (endothelial injury, stasis of flow and hypercoagulability).³ Although we did not found any history that supported endothelial injury (e.g. recent intraabdominal surgery, colitis ulcerative, or trauma)

and stasis of flow (e.g. cirrhosis, congestive heart failure/CHF) in this case, hypercoagulability state, however, was the most likely cause of MVT in this patient considering his history of recurrent DVT.⁴

Acute MVT presents almost universally with abdominal pain, often out of proportion with physical exam in earlier phase.⁵ Our finding that laboratory test results were within normal value except D-dimer suggests that plasma D-dimer detection might be a useful means of identifying patients with acute intestinal ischemia, as also indicated in a former metaanalysis.⁶

Abdominal computed tomography angiography (CTA) revealed a bowel ischemia and suggested MVT. Sensitivity and specificity of CT angiography are 93% and 100%, respectively, with positive and negative predictive values between 94% and 100%.⁷ Acute intestinal ischemia due to MVT was diagnosed and management options were explored. Although the CT images were suggestive of intestinal ischemia, the patient had no signs of peritonitis at early time of admission. Thus, conservative management was chosen to manage this patient.^{8,9} Low molecular weight heparin (enoxaparin) was commenced on the third day of admission, followed by an oral thrombolytic, Disolf (lumbrokinase DLBS1033) and the patient was placed on bowel rest. Studies have shown that lumbrokinase inhibits platelet activation and aggregation and blocks the intrinsic coagulation pathway and might be useful as an adjunctive maintenance therapy that appears very promising.¹¹ However, the patient developed fever and peritoneal signs emerged in the fourth day of admission, which was suggestive for peritonitis and the patient was proceeded to an urgent laparotomy. After surgery, enoxaparin was continued for 10 days, while high dose Disolf were prescribed for three months then continued for life.

Conclusion

A high suspicion has to be made when finding abrupt onset of abdominal pain without proportion to physical exam plus a history of recurrent DVT or other hypercoagulability state. A prompt diagnosis by CT angiography has to be done and initial management such as fluid resuscitation, initiation of anticoagulant, adjunct oral thrombolytic, bowel rest, antibiotic if needed. Continuous monitoring of a peritonitis sign become the mainstay management of acute mesenteric ischemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38.
2. Acosta S. Epidemiology of Mesenteric Vascular Disease: Clinical Implications. *Seminars in Vascular Surgery* 2010;23(1):4–8.
3. Cui J and Kirkby B. Intestinal ischemia secondary to superior mesenteric venous thrombosis—A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2018;53:96–8.
4. Harnik IG and Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vascular Medicine* 2015; 15(5):407–18.
5. Samoyedny A, Sajja S, Ratnasekera A. Idiopathic acute mesenteric venous thrombosis causing ischemic enteritis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;74:247-50.
6. Sun D, Li S, Cen Y, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(13):e6380.
7. Aschoff AJ, Stuber G, Becker BW, et al. Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography. *Abdominal Imaging* 2009;34(3):345–57.
8. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. *Journal of Vascular Surgery* 2001;34(4):673–9.
9. Marconato R, Nezi G, Capovilla G, et al. Primary mesenteric vein thrombosis: a case series. *Journal of Surgical Case Reports* 2020;2020(3):rjaa016.
10. Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J. 2013. Vascular medicine: A companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
11. Ahmed K, Munawar M, Munawar DA, Hartono B. Impact of oral thrombolysis after catheter-based thrombectomy in acute and subacute submassive pulmonary thromboembolism. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(3):401-3.

Inflamasi dalam Patologi Penyakit Alzheimer

Jan S. Purba

*Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia
Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Penderita penyakit Alzheimer di tahun 2006 di seluruh dunia berjumlah sekitar 26,6 juta penduduk. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi empat kali lipat di tahun 2050 sehubungan dengan angka harapan hidup yang meningkat di beberapa negara di dunia. Perjalanan penyakit Alzheimer berhubungan erat dengan proses akumulasi β -amyloid ($A\beta$) penyebab formasi *neurofibrillary tangles* (NFT) serta degenerasi sinapsis. Selain itu penumpukan $A\beta$ menyebabkan peningkatan produksi faktor proinflamasi disertai aktivasi *complement cascade* yang berkontribusi terhadap respons inflamasi lokal. Komponen $A\beta$ yang ditemukan di otak penderita Alzheimer juga ditemukan di lensa dan cairan mata. Protein ini diduga mengakibatkan jenis katarak yang berbeda dengan kebanyakan kasus katarak. Studi epidemiologi klinis menunjukkan bahwa terdapat penurunan prevalensi penyakit Alzheimer melalui pengobatan jangka panjang menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Di sisi lain dikatakan bahwa *neuronal-type nicotinic acetylcholine receptors* (nAChRs) dan *peroxisomal proliferator-activated receptors* (PPARs) juga berperan dalam proses patologi penyakit Alzheimer di otak, sehingga ke depannya strategi penanggulangan penyakit Alzheimer akan juga berfokus pada keterlibatan dan gangguan pada reseptor tersebut.

Kata kunci: penyakit Alzheimer, β -amyloid, inflamasi, katarak

Abstract

The worldwide incidence of Alzheimer's disease (AD) in 2006 was estimated to be 26.6 million; and is expected to quadruple by 2050 because of the increasing life expectancy in many countries. The main cause of AD is generally attributed to increased production and accumulation of β -amyloid ($A\beta$), in association with neurofibrillary tangles (NFT) formation and synaptic degeneration. Increased levels of proinflammatory factors such as cytokines and chemokines, and the activation of complement cascade that occurs in the brains of AD patients contributes to local inflammatory

response triggered by amyloid plaque. The same type of amyloid beta proteins which is the hallmark of Alzheimer's when found in the brain are also found in the lens and ocular fluid. These proteins produce an unusual type of cataract in a different part of the eye than common cataracts. Studies showed that after the release of $A\beta$, synaptic activity in the neurons is increased through a positive feedback loop, and disrupting this positive feedback loop might be the key for the prevention of the earliest signs of Alzheimer's. Epidemiological findings show reduced prevalence of AD upon long-term medication with nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAID). On the other hand, neuronal-type nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), peroxisomal proliferator-activated receptors (PPARs) are involved in AD-induced neuroinflammation and in this regard, future therapy may focus on their specific targeting in the AD brain.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, inflammation, cataract

Pendahuluan

Alzheimer's disease (AD) adalah jenis demensia yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif progresif mencakup semua fungsi intelektual dan berpotensi mengakibatkan ketergantungan penuh untuk memenuhi kebutuhan dasar sehari-hari. Demensia sendiri dapat didefinisikan sebagai sindrom klinis yang ditandai oleh sekelompok gejala dan tanda yang dimanifestasikan oleh gangguan dalam fungsi ingatan, berbahasa, dan fungsi kognitif lainnya, juga perubahan perilaku, serta gangguan dalam aktivitas kehidupan sehari-hari.¹ Penderita demensia di negara yang sedang berkembang saat ini cenderung semakin meningkat.

Petersen et al. (1999) dalam penelitiannya menemukan adanya stadium transisi antara usia lanjut sehat dengan penyakit demensia. Stadium transisi ini disebut dengan *mild cognitive impairment* (MCI). Pada penderita MCI sudah ditemukan penurunan fungsi kognitif yang tidak ditemukan pada orang lain pada rentang umur yang sama. Aktivitas sehari-hari dalam

stadium MCI masih relatif normal walaupun keluhan memori sudah mulai muncul. Sekitar 10-15% penderita MCI, terutama tipe amnestik, akan berkembang ke stadium prodromal AD dalam jangka waktu satu tahun, sementara pada proses penuaan normal diperkirakan hanya 1-2% yang mengalami kasus yang sama.^{2,3} Selanjutnya dalam jangka waktu 3 tahun diperkirakan sekitar 20% penderita MCI akan berkembang ke stadium prodromal yang bisa mencapai sekitar 50% pada 5 tahun berikutnya.^{2,4}

Dalam menyikapi MCI terdapat beberapa faktor risiko yang perlu dipahami antara lain penyakit penyerta seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, perokok berat, penyakit serebrovaskular, fibrilasi atrium, dan diabetes melitus.^{5,6} Pemahaman akan faktor risiko serta kemampuan untuk mengenali keluhan penanda MCI sangat penting karena dapat membantu penanggulangan terhadap demensia dan penyakit Alzheimer dengan lebih efektif.⁷ Keluhan yang seringkali tidak terlalu diperhatikan yang berkaitan dengan demensia adalah gangguan visual. Gangguan visual ini sering ditemukan pada penderita AD berupa penurunan ketajaman visus, gangguan persepsi benda tiga dimensi, serta persepsi gerak.^{8,9,10} Diagnosis dan intervensi dini terhadap demensia dan AD diharapkan dapat mencegah kematian neuron lebih jauh sehingga memperlambat progresivitas penyakit.

Epidemiologi

Studi epidemiologi dari sejumlah negara di Asia dan sekitarnya menemukan sekitar 24,3 juta penderita demensia.¹¹ Penyakit Alzheimer berkaitan erat dengan peningkatan angka harapan hidup di berbagai negara di dunia, maka jumlah penderita AD ini diperkirakan menjadi empat kali lipat di tahun 2050.¹² Data dari studi berbasis populasi di Eropa menunjukkan bahwa prevalensi orang berusia 65 tahun ke atas adalah sekitar 6,4%, dan 4,4% di antaranya adalah penderita AD.¹³ Dalam sebuah penelitian di Amerika Serikat ditemukan prevalensi penderita AD pada penduduk berusia lebih dari 70 tahun adalah sekitar 9,7%.¹⁴ Prevalensi global demensia di dunia diperkirakan sebesar 3,9% pada orang berusia 60 tahun dengan presentasi regional sebesar 1,6% di Afrika; 4,0% di wilayah Cina dan Pasifik Barat; 4,6% di Amerika Latin; 5,4%, di Eropa Barat; dan 6,4% di Amerika Utara.¹⁵ Lebih dari 25 juta orang di dunia saat ini menderita demensia, di mana kasus baru dilaporkan terjadi sebanyak 5 juta kasus setiap tahunnya.^{12,15,16}

Penelitian epidemiologi demensia dan AD di negara berpenghasilan rendah dan menengah ditemukan sekitar 3,4%.¹⁷ Prevalensi yang dilaporkan di India dan pedesaan Amerika Latin sekitar seperempat dari angka di negara-negara Eropa. Prevalensi AD pada orang yang berusia lebih dari 65 tahun di daerah perkotaan di Tiongkok mencapai 4,8%.¹⁸ Tingkat prevalensi demensia yang serupa juga dilaporkan dari populasi perkotaan negara-negara Amerika Latin seperti Havana di Kuba (6,4%) dan Sao Paulo di Brasil (5,1%).^{19,20}

Etiologi

Etiologi dari Alzheimer's disease (AD) sampai sekarang belum diketahui dengan pasti. Namun dari sejumlah penelitian baik secara epidemiologis maupun biologis ditemukan berbagai faktor antara lain, akibat proses penuaan, pengaruh zat toksik seperti aluminium, logam berat, kondisi hiper- maupun hipotiroid, diabetes, penyakit autoimun, dan proses inflamasi yang distimulasi oleh penumpukan protein β -amyloid ($A\beta$).^{21,22} Selain itu pengaruh paparan radikal bebas, trauma kepala, serta stres dan depresi berat yang berkepanjangan juga diduga sebagai faktor risiko terjadinya AD.²³ Kelainan genetik menyangkut kelainan pada kromosom 14, 19, dan 21 sering dikaitkan sebagai penyebab AD.^{24,25}

Patologi Neuro-immune dan Beta-amyloid

Kelainan secara makroanatomi pada otak penderita Alzheimer memperlihatkan adanya atrofi berupa pelebaran dari *sulcus* dan ventrikel serta penipisan dari *gyrus* yang bermanifestasi dalam penurunan massa otak. Penurunan massa otak ini bisa mencapai lebih dari 35%. Pada pemeriksaan histopatologis ditemukan deposisi ekstraseluler $A\beta$, *neurofibrillary tangles* (NFT), yang menyebabkan disfungsi secara progresif dari sinapsis.^{26,27} *Beta-amyloid* merupakan kelompok protein endogen dari neuron dan disekresikan sebagai produksi metabolisme neuron. Secara fisiologis, $A\beta$ sebagaimana kelompok protein neuromodulator lainnya penting untuk menjamin fungsi otak dalam mentransfer informasi antar neuron di sinaptik, misalnya dalam hal proses belajar dan memori. Hal ini terbukti dari data penelitian yang menunjukkan bahwa sekresi $A\beta$ mengakibatkan peningkatan aktivitas sinapsis. Jika produksi $A\beta$ dihambat atau diabaikan, misalnya akibat pemberian obat anti- $A\beta$, maka komunikasi neuron akan terganggu.²⁸ Pada orang sehat kadar sekresi ini diatur melalui proses umpan balik. Salah satu kemungkinan masalah pada penderita penyakit Alzheimer adalah terganggunya mekanisme reaksi umpan balik sehingga produksi $A\beta$ berjalan tanpa adanya inhibisi yang menimbulkan penumpukan plak $A\beta$. Jika terjadi penumpukan $A\beta$ menjadi plak maka sistem imun, melalui aktivasi dari mikroglia, mendefinisikannya sebagai bahan toksik yang perlu disingkirkan.^{29,30} Kejadian ini dapat berlanjut pada kematian neuron terutama di area *hippocampus*.^{31,32,33}

Penumpukan plak protein $A\beta$ dapat diakibatkan oleh gangguan pelepasan $A\beta$ ke sirkulasi darah sebagai dampak malfungsi dari sawar darah otak/*blood-brain barrier* (BBB).³⁴ Penumpukan $A\beta$ di otak dapat memicu kerusakan neuron lain karena bersifat toksik. Selain gangguan pelepasan $A\beta$, akumulasi juga dapat diakibatkan oleh pembentukan yang berlebihan akibat gangguan mutasi genetik dari peptida *amyloid* yang berasal dari *amyloid precursor protein* (APP).^{35,36,37} Peningkatan produksi $A\beta$ merupakan faktor stimulus terhadap proses inflamasi pada AD.³⁴ Plak *amyloid* ini juga dapat merusak neuron kolinergik di *basal forebrain nucleus*

basalis of Meynert (NBM) sebagai penghasil neurotransmitter *acetylcholine* sehingga mengakibatkan gangguan memori.³⁸ Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa permasalahan utama pada AD terjadi dari pembentukan *amyloid* yang berlebihan atau terganggunya proses *removal*.

Aktivasi Mikroglia dan Astrosit

Mikroglia dan astrosit merupakan bagian dari sistem imun dalam sistem saraf pusat yang berperan sebagai makrofag.³⁹ Dalam keadaan normal, mikroglia dan astrosit berada dalam keadaan istirahat dan menjadi aktif jika terjadi infeksi atau kerusakan saraf.^{39,40} Pada kasus AD masih diteliti apakah mikroglia yang aktif berdampak positif atau negatif terhadap otak. Kemampuan mikroglia dan astrosit untuk mensekresi *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), interleukin-1-beta (IL-1 β), IL-6, IL-12 dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α) berguna dalam menghadapi masuknya zat asing dan patogen di otak, namun zat-zat tersebut juga dapat bersifat neurotoksik dan menyebabkan kerusakan neuron seperti pembentukan plak, serta berperan sebagai *trigger* imunologis yang selanjutnya kembali mengaktifkan mikroglia.⁴⁰ Aktivasi ini dibutuhkan untuk tujuan pembersihan penumpukan A β melalui proses fagositosis dengan menggunakan *toll-like receptor* 4 (TLR4).⁴¹

Proses Inflamasi pada *Alzheimer's Disease*

Proses inflamasi berperan penting dalam patologi *Alzheimer's disease* (AD). Peningkatan produksi protein β -*amyloid* (A β) akan mengaktifasi sistem imun bawaan (*innate*). Sistem imun ini merupakan cara untuk mempertahankan struktur serta fungsi otak.⁴² Dalam kondisi di mana terjadi pembentukan plak A β terus-menerus dan di saat yang bersamaan terjadi gangguan pada *blood-brain barrier* (BBB), maka akan terjadi penumpukan *amyloid* berupa plak yang mengakibatkan kerusakan jaringan saraf. Keberadaan plak yang di otak dianggap sebagai faktor proinflamasi yang dapat menstimulasi mikroglia dan astrosit untuk mensekresi mediator imun. Penelitian pada jaringan otak postmortem memperlihatkan adanya aktivasi sel mikroglia dan astrosit diiringi oleh peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), *tumor necrosis factor- α* (TNF α), dan *interferon- β* , di sekitar plak *amyloid*. Peningkatan ini diduga mempercepat pembentukan TNF.^{43,44} Mikroglia dapat mencerna serta menghancurkan plak *amyloid*. Penelitian pada hewan uji menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi dapat memicu dan mempercepat proses neurodegenerasi.⁴⁵ Penelitian Forlenza et al. menemukan peningkatan IL-1 β pada MCI dan peningkatan ini merupakan penanda proses neurodegeneratif yang mengarah pada AD.⁴⁶

Inflamasi dan Katarak

Gangguan visual sering ditemukan pada penderita *Alzheimer's disease* (AD) berupa penurunan ketajaman visus, gangguan persepsi benda tiga dimensi, serta persepsi gerak.^{47,48} Dari pemeriksaan neurooptalmologi terhadap penderita AD oleh Rizzo et al. (1992) ditemukan bahwa gangguan visual pada AD didominasi oleh kejadian patologi pada *cortex* asosiasi dibandingkan dengan gangguan pada retina atau saraf optikus. Selanjutnya Armstrong (1996) menemukan densitas plak dan *tangles* secara spesifik pada penderita AD di areal *cortex* visual primer (*gyrus lingualis* dan *kunealis*), di mana densitas plak dan *neurofibrillary tangles* (NFT) di *gyrus kunealis* lebih padat dibandingkan di *gyrus lingualis*.⁵⁰ Pembentukan plak *amyloid* di otak diduga dimulai sebelum onset demensia, dan prosesnya melibatkan profil lipid LDL, APOE ϵ 4, A β yang dapat diperiksa di plasma darah, cairan mata, dan lensa mata. Komorbiditas katarak dan AD dapat diamati dalam hal pembentukan *amyloid precursor protein* (APP), A β , dan *presenilin* yang juga terekspresi di lensa mata. Goldstein, et al. (2003) mengidentifikasi penumpukan A β pada katarak lensa supranuklear yang merupakan tanda awal terjadinya proses patologi pada AD.^{51,52,53,54}

Penelitian epidemiologi dan pemeriksaan klinis serta biokimiaawi menunjukan adanya persamaan proses terjadinya katarak dengan AD dalam hal etiologi dan mekanisme perjalanan penyakit. Penderita AD selain menderita glaukoma juga sering menunjukan degenerasi saraf optikus serta kehilangan sel di ganglia retinalis.^{55,56} Ditemukan juga kehilangan bentuk dan karakter dari lapisan jaringan saraf retinal pada fase awal dari AD, penyempitan dari vena, dan selanjutnya penurunan dari aliran darah dari retina ke vena.⁵² Wostyn et al. (2009) menemukan bahwa tekanan cairan otak (*cerebrospinal fluid pressure/CSFP*) yang menurun di *translaminar cribrosa* pada penderita AD mencapai sekitar 33% lebih rendah dari normal. Diduga penurunan CSFP ini pada AD meningkatkan peluang terjadinya glaukoma.⁵⁶

Biomarker *Alzheimer's Disease*

Sejauh ini diketahui bahwa elemen yang ditemukan dalam *cerebrospinal fluid* (CSF) pada penderita *Alzheimer's disease* (AD) adalah kelainan dalam komposisi total tau (T-tau), *phospho-tau* (P-tau), dan fragmen 42-asam amino dari β -*amyloid* (A β -42).⁵⁷ Diketahui bahwa T-Tau adalah penanda aktivitas degenerasi axon di *cortex*.^{58,59,60} P-Tau memberi gambaran patologis terbentuknya *neurofibrillary tangles* (NFT), sementara A β -42 merupakan penanda patologis plak *amyloid*.^{61,62,63,64} Seluruh penanda tersebut dapat digunakan untuk mendiagnosis AD secara laboratorium mulai dari prediksi AD pada MCI dengan tingkat sensitivitas 75-95%.⁵⁷ Kekuatan prediksi ini optimal dalam populasi umum pada pemeriksaan MCI secara kohort.⁶⁵

Strategi Penanganan Penyakit Alzheimer dari Sudut Imunologi

Strategi penanganan *Alzheimer's disease* (AD) dimulai dari pengenalan proses patologi yang ditemukan di otak. Penyakit Alzheimer dengan tanda-tanda klinis, identik dengan formasi dan akumulasi protein A β yang bersifat neurotoksik. Formasi dari A β menimbulkan reaksi inflamasi di otak sehingga terjadi aktivasi dari mikroglia, astrosit dan aktivasi dari sistem *complement*, serta peningkatan produksi sitokin proinflamasi.⁶⁶ Akumulasi A β di otak terjadi selain akibat peningkatan produksi A β juga bisa akibat adanya kerusakan pada sawar darah otak sehingga A β tidak dapat atau sangat terbatas disekresikan ke sirkulasi umum. Kemungkinan penyebab tidak berfungsinya sawar darah otak adalah karena adanya inflamasi. Hal ini dibuktikan pada hewan uji, di mana pemberian *indometacin* (antiinflamasi) dapat bertindak sebagai *buffer* untuk memproteksi kerusakan sawar darah otak dari inflamasi.

Strategi lain juga menyangkut pemberian vaksinasi yang dapat menstimulasi proses fagositosis terhadap A β ataupun imunoglobulin sebagai efek humoral imunitas. Melakukan imunisasi imunogen-A β sebagai tindakan imunisasi aktif diharapkan dapat menghasilkan antibodi untuk menurunkan kadar A β di otak. Pada hewan percobaan dan berdasarkan hasil uji klinik dengan vaksin anti-A β menunjukkan terjadinya penurunan jumlah atau kadar A β yang diduga melebihi peningkatan proses fagositosis A β oleh mikroglia.^{67,68} Tindakan ini ternyata mengurangi plak di otak pada hewan coba. Pada uji klinik, ternyata pada beberapa penderita muncul aktivasi sel T terhadap imunogen-A β . Strategi lain adalah dengan memproteksi efek neurotoksik yang ditimbulkan oleh keberadaan A β melalui penghambatan pembentukan A β misalnya dengan pemberian *antiamyloid*. Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) berpeluang rendah untuk menderita penyakit Alzheimer, walaupun hasil uji klinik belum membuktikan efektivitasnya.⁶⁹ Terapi imunologis juga berguna untuk meningkatkan proses fagositosis mikroglia terhadap A β .⁷⁰

Lesi yang spesifik pada otak penderita AD adalah *neurofibrillary tangles* (NFT) dalam bentuk fosforilasi dari mikrotubuler *tau*.⁷¹ Ekspresi *tau* sangat tinggi di jaringan *axon* kortikal nonmielin akson terutama di regio *cortex* limbik, termasuk *hippocampus* yang berperan dalam konsolidasi memori.⁷² Hiperfosforilasi *tau* menyebabkan kerusakan protein di mikrotubulus sehingga menyebabkan kerusakan *axon*.⁷³ Atas dasar ini, salah satu strategi penanggulangan yang rasional adalah obat yang bekerja dalam menghambat proses hiperfosforilasi, seperti inhibisi enzimatis *tau* kinase atau agregasi *tau*.⁷⁰ Untuk mendapatkan terapi yang tepat terhadap AD dari sudut imunologi masih membutuhkan berbagai macam penelitian yang adekuat.

Kesimpulan

Penyakit Alzheimer adalah jenis demensia yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif secara progresif mencakup fungsi intelektual dan mengarah pada ketergantungan penuh dalam memenuhi kebutuhan dasar sehari-hari. Penyebabnya multifaktorial dan sampai sekarang belum diketahui dengan pasti terapi yang tepat. Patologi yang ditemukan di otak terutama di area *hippocampus* adalah adanya plak *amyloid* dan *neurofibrillary tangles* (NFT) yang mengakibatkan kematian neuron. Kematian neuron ini terutama di area *hippocampus* dan *cortex* akan mengakibatkan gangguan kognitif. Kematian neuron di jaras ini juga mengakibatkan jaras *acetylcholine* (ACh) menuju *cortex* dari *nucleus basalis of Meynert* (NBM) terganggu dan ditemukan pula kematian neuron penghasil ACh di NBM. Pemberian *acetylcholinesterase inhibitor* untuk menghambat pemecahan ACh menjadi substitusi sementara, namun terapi terhadap etiologi masih dalam tahap uji klinik (*clinical trial*). Berbagai penelitian yang sedang berjalan antara lain terapi imunologis beserta vaksinasi, terapi inflamasi seperti pemberian nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sampai terapi penghambatan *gamma-secretase* untuk mencegah pembentukan plak *amyloid* dari *amyloid precursor protein* (APP).

DAFTAR PUSTAKA

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994.
2. Petersen RC, Smith GE, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;46:303-8.
3. Palmer K, Wang HX, Backman L, Winglad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older person: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002;159:436-42.
4. Wolf H, Grundwald M, Ecke GM, et al. The prognosis to mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Supp* 1998;54:31-50.
5. Di Carlo A, Baldereschi A, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular

DAFTAR PUSTAKA

- risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:775-82.
6. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-89.
 7. Ficker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly predicts of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
 8. Gilmore GC, Whitehouse PJ. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1-year longitudinal analysis. *Optom Vis Sci* 1995;72:83-91.
 9. Mendez MF, Chierrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996;83:987-95.
 10. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45:68-74.
 11. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-15.
 12. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186-91.
 13. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S4-9.
 14. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007;29:125-32.
 15. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
 16. Wimo A, Winblad B, Agüero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17:63-7.
 17. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-26.
 18. Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol*. 2005;62:447-53.
 19. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:394-405.
 20. Llibre Rodríguez J, Valhuerdi A, Sanchez II, et al. The prevalence, correlates and impact of dementia in Cuba: a 10/66 group population-based survey. *Neuroepidemiology* 2008;31:243-51.
 21. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha Modulation for Treatment of Alzheimer's Disease: A 6-Month Pilot Study. *Medscape General Medicine* 2006;8:25
 22. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2008;70:1222-3.
 23. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48:721-31.
 24. Mullan M. Familial Alzheimer's disease: second gene locus located. *BMJ* 1992;305:1108-9.
 25. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Windblad B, Baekman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:1596-602.
 26. Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, et al. Genetic association and linkage analysis of the locus and familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;31:223-7.
 27. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, et al. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proceed Nat Acad Sci* 2009;106:4012-7.
 28. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* doi: 10.1101/cshperspect, 2011.
 29. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E and Slutsky I. Amyloid- β as a positive endogenous regulator of release

DAFTAR PUSTAKA

- probability at hippocampal synapses. *Nature Neuroscience* 2009;12:1567-76.
30. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
 31. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, et al. Beyond the neurotransmitter-focused approach in treating Alzheimer's disease: drugs targeting beta-amyloid and tau protein. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:386-406.
 32. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol*. 1993;33:403-8.
 33. Heinonen O, Soininen H, Sorvari H, et al. Loss of synaptophysin-like immunoreactivity in the hippocampal formation is an early phenomenon in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1995;64: 375-84.
 34. Jellinger KA, Bancher C. AD neuropathology. *Neurology* 1996;46:1186-7.
 35. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol*. 2009;87:181-94.
 36. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-6.
 37. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:438-47.
 38. Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B. Alzheimer's disease and soluble A beta. *Neurobiol Aging* 1994;15:143-52.
 39. López-Hernández GY, Thinschmidt JS, Morain P, et al. Positive modulation of alpha7- nAChR responses in rat hippocampal interneurons to full agonists and the alpha-selective partial agents, 40H-GTS-21 and S 24795. *Neuropharmacology* 2009;56:821-30.
 40. Graeber MB. Changing face of microglia. *Science* 2010;330:783-8.
 41. Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2010;13:411-3.
 42. Tahara K, Kim HD, Jin JJ, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Role of toll-like receptor signalling in A beta uptake and clearance. *Brain* 2006;129:3006 -19.
 43. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:289-305.
 44. Hayes A, Thaker U, Iwatsubo T, Pickering- Brown SM, Mann DM. Pathological relationships between microglial cell activity and tau and amyloid beta protein in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002;331:171-4.
 45. Tarkowski E, Liljeroth AM, Minthon L, Tarkowski A, Wallin A, Blennow K: Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. *Brain Res Bull* 2003;61:255-60.
 46. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biol Psychiatry* 2009;65:304-12.
 47. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, et al. Increased Serum IL-1 β Level in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:507-12.
 48. G C Gilmore GC and Whitehouse PJ. Contrast Sensitivity in Alzheimer's Disease: A 1-year Longitudinal Analysis. *Optom Vis Sci* 1995;72:83-91.
 49. Javadi FZ, Brenton J, Guo L and Cordeiro MF. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. *Front Neurol*. 2016;7:55.
 50. Rizzo JF, 3rd, Cronin-Golomb A, Growdon JH, et al. Retinocalcarine function in Alzheimer's disease: a clinical and electrophysiological study. *Arch Neurol* 1992;49:93-101.
 51. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci* 1996;73:677-82.
 52. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003;361:1258-65.

53. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Invest Ophthalmol Visual Science* 2007;48:2285-9.
54. Donnelly RJ, Friedhoff AJ, Beer B, Blume AJ, Vitek MP. Interleukin-1 stimulates the beta-amyloid precursor protein promoter. *Cell Mol Neurobiol* 1990;10:485-95.
55. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003;60:1089-93.
56. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;315:485-7.
57. Wostyn P, K Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: Is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 2009;93:1557-9.
58. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131-44.
59. Samgard K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londo E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:403-10.
60. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APO epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:458-64.
61. Buerger K, Ewers M, Andreasen N, et al. Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study. *Neurology* 2005;65:1502-3.
62. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129:3035-41.
63. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid (beta)-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009;66:382-89.
64. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59:512-9.
65. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008;29:1456-65.
66. Mattsson N, Zetterberg H. Future screening for incipient Alzheimer's disease-the influence of prevalence on test performance. *Eur Neurol* 2009;62:200-3.
67. Solomon B. Immunological approaches as therapy for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2:907-17.
68. De Craen A.J., Gussekloo J., Vrijse B, Westendorp RG. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol* 2005;161:114-20.
69. Douglas W, Lih-Fen L. Anti-inflammatory and Immune Therapy for Alzheimer's Disease: Current Status and Future Directions. *Current Neuropharmacol* 2007;5:232-43.
70. McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology of Aging* 2007;28:639-47.
71. Lynch G. Memory and the brain: unexpected chemistries and a new pharmacology. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70:82-100.
72. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2010;45:30-40.
73. Trojanowski JQ, Schuck T, Schmidt ML, Lee VM. Distribution of tau proteins in the normal human central and peripheral nervous system. *J Histochem Cytochem* 1989;37:209-15.
74. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997;78:309-24.

TATA LAKSANA GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) DALAM MASA PANDEMI COVID-19

Haryanto Surya

Ahli Penyakit Dalam Siloam Hospital, Lippo Village, Tangerang

Abstrak

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) merupakan gejala atau komplikasi dari aliran balik isi lambung ke arah esofagus sampai ke rongga mulut dan dapat juga mengiritasi saluran pernapasan. Tingkat keparahan dari GERD ditentukan oleh durasi paparan esofagus dan organ lainnya oleh asam lambung. Durasi paparan tersebut dipengaruhi oleh kemampuan pengosongan esofagus. *Proton pump inhibitor* (PPI) masih dianggap sebagai terapi empiris yang superior dibandingkan terapi lain untuk mengatasi gejala GERD. Terdapat beberapa isu terkait penggunaan PPI yang menyebabkan kekhawatiran dalam pemberian terapi PPI di masa pandemi Covid-19, seperti yang menyatakan bahwa penggunaan PPI berisiko meningkatkan keparahan pneumonia, berpotensi menyebabkan terjadinya *secondary infection*, hingga terjadinya ARDS. Sejauh terapi dengan PPI telah dinilai dengan seksama melalui penilaian risiko yang menyeluruh, penggunaan PPI selama masa pandemi Covid-19 dapat dilakukan pada indikasi yang sesuai menggunakan dosis efektif terendah untuk mencapai kontrol pH lambung dan kualitas hidup yang baik pada penderita GERD.

Kata Kunci: *Gastroesophageal Reflux Disease, GERD, Covid-19, Proton Pump Inhibitor, PPI*

PENDAHULUAN

Hingga menjelang akhir tahun 2020, pandemi *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) masih terus mengalami peningkatan secara signifikan, termasuk di Indonesia. Berdasarkan laporan dari World Health Organization (WHO) pada pertengahan Oktober 2020, terdapat 38,3 juta kasus yang dilaporkan terjadi di seluruh dunia dengan lebih dari 340 ribu kasus dilaporkan tercatat di Indonesia.^{1,2}

Walaupun banyak dikaitkan dengan manifestasi gangguan pernapasan, Covid-19 juga banyak dilaporkan menimbulkan gejala berupa

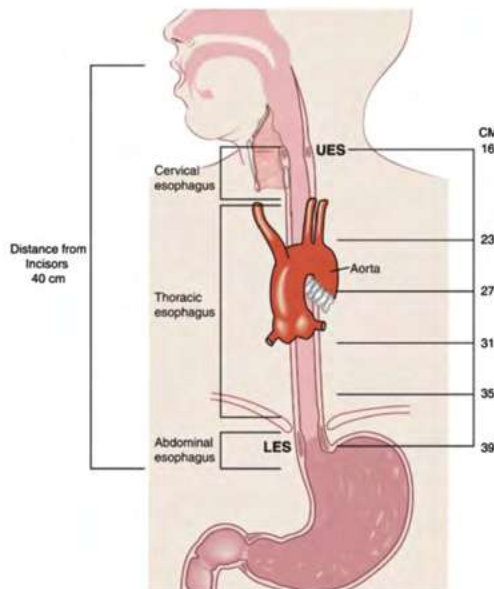
gangguan di saluran cerna. Keterkaitan antara Covid-19 dengan manifestasi gejala pada saluran gastrointestinal adalah karena banyak ditemukan ekspresi enzim *angiotensin-converting 2* (ACE2) yang merupakan *entry point* utama masuknya virus SARS-CoV-2 pada sel epitelial saluran gastrointestinal.⁵

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) menjadi masalah klinis yang umum dialami oleh jutaan orang di dunia, termasuk di Amerika Utara dengan estimasi angka kejadian 18,1-27,8%.³ Di Asia Tenggara, angka kejadian GERD pada tahun 2005 mencapai 6,3-18,3%, di mana angka kejadian di Indonesia hampir mencapai 3% dari seluruh populasi.⁴ GERD didefinisikan sebagai gejala atau komplikasi dari aliran balik isi lambung yang bersifat asam ke arah esofagus sampai ke rongga mulut dan dapat juga mencapai dan mengiritasi saluran pernapasan.^{3,5}

Hingga saat ini, terapi farmakologis yang diandalkan dalam penatalaksanaan GERD, sebagai salah satu gangguan pada gastrointestinal, masih didominasi oleh golongan *proton pump inhibitor* (PPI) yang diberikan secara empiris.⁶ Dalam situasi pandemi Covid-19 ini, cukup banyak studi untuk mengamati keterkaitan penggunaan beberapa terapi farmakologis yang dapat memengaruhi risiko infeksi SARS-CoV-2, salah satunya adalah penggunaan PPI.⁷ Oleh karena itu, tulisan ini akan membahas terkait tata laksana terkini GERD dan penggunaan PPI dalam masa pandemi Covid-19.

PATOFISIOLOGI

Penyakit GERD ditandai dengan adanya aliran balik isi lambung yang bersifat asam menuju ke esofagus. Dalam sebagian kasus, fenomena terjadinya refluks isi lambung dapat dianggap normal, namun fenomena ini dapat dicurigai sebagai gejala GERD saat paparan terhadap esofagus terjadi. Pada kondisi normal, terjadinya refluks dapat dicegah oleh *barrier* antirefluks, yang dinamakan sebagai zona anatomi kompleks, terdiri dari beberapa komponen, antara lain sfingter esofagus bagian bawah, diafragma kural ekstrinsik, dan struktur pendukung dari katup penutup gastroesogafus. Apabila terjadi gangguan pada komponen-komponen tersebut, maka refluks akan lebih sering terjadi dan menyebabkan esofagus lebih sering terpapar oleh cairan lambung yang sangat asam. Apabila terjadi terus-menerus, maka komplikasi dari penyakit GERD dapat terjadi seperti inflamasi, erosi esofagus bahkan perforasi.⁸



Gambar 1. Tampilan skematik dari esofagus.⁹

Gangguan yang terjadi pada *lower esophageal sphincter* (LES) umumnya menjadi penyebab primer terjadinya GERD. Meskipun banyak faktor lain yang mungkin juga ikut berperan, namun yang paling umum terjadi adalah terjadinya relaksasi pada bagian bawah LES atau yang disebut sebagai *transient lower esophageal Sphincter Relaxations* (TSLRs).³ *Lower esophageal sphincter* (LES) merupakan lapisan otot pada bagian distal esofagus yang menjaga tekanan pada bagian atas esofagus lebih tinggi dibandingkan tekanan intraabdominal, sehingga mencegah terjadinya refluks isi lambung (gambar 1).⁹ Frekuensi dari terjadinya refluks asam lambung dapat meningkat pada

saat fase postprandial. Begitu juga dengan adanya faktor fisiologis lain seperti hiatal hernia, gangguan pada proses pengosongan esofagus, serta terjadinya penundaan dalam pengosongan isi lambung.³

Ketika refluks terjadi, gejala dan luka yang terbentuk dipengaruhi oleh durasi paparan esofagus oleh isi lambung serta tingkat keasaman dari isi lambung yang kembali naik ke esofagus. Durasi lamanya esofagus terpapar isi lambung dipengaruhi oleh efektivitas dari pembersihan esofagus yang melibatkan proses peristaltik, salivasi, dan ada atau tidaknya hiatus hernia.⁸

Durasi lamanya mukosa esofagus terpapar oleh cairan isi lambung disebut sebagai *reflux exposure time* or *bolus contact time*. Adanya paparan tersebut dapat menyebabkan iritasi yang menyebabkan luka ataupun inflamasi. Bagaimanapun juga, ambang batas sensasi nyeri dan inflamasi yang muncul dipengaruhi oleh integritas dari epitel masing-masing individu. Hingga saat ini, upaya pertama yang dilakukan saat refluks terjadi berfokus pada penyesuaian pH dari cairan lambung.⁸

Gangguan pada pengosongan esofagus dapat disebabkan oleh proses peristaltik yang tidak berjalan dengan baik, sehingga pengembalian isi lambung yang naik akibat refluks menjadi terhambat. Sedangkan, saliva yang mengandung bikarbonat sebagai *buffer* asam dan *growth factor*, apabila berkurang maka fungsinya untuk penetralisasi pH dan untuk pengosongan esofagus akan terganggu. Hal ini umum terjadi pada saat tidur malam.⁸

GEJALA GERD

Pasien dengan keluhan GERD dapat dikenali dengan melihat gejala umum maupun atipikal yang muncul. Umumnya, gejala yang paling sering muncul adalah dada terasa panas dan terbakar (*heartburn*) serta sering diasosiasikan dengan rasa masam di bagian belakang mulut dengan atau tanpa regurgitasi dari refluks. GERD juga merupakan penyebab umum kasus-kasus *noncardiac chest pain* (NCCP), sehingga penting untuk membedakan antara nyeri dada yang mungkin disebabkan karena gangguan jantung atau yang disebabkan oleh etiologi lain berdasarkan algoritma diagnosis agar dapat memberikan penanganan yang tepat.¹²

Meskipun gejala umum GERD sangat mudah dikenali, manifestasi *extraesophageal* juga sering terjadi, akan tetapi tidak selalu dikenali. Sindrom *extraesophageal* meliputi beberapa area, termasuk antara lain paru (asma, batuk kronis, bronkiolitis obliterans, pneumonia, dan fibrosis). Gangguan respirasi menjadi salah satu sindrom yang paling menantang pada GERD.³

Sangat penting untuk melakukan *screening alarm symptoms* pada pasien GERD yang kemudian akan menentukan apakah pasien perlu menjalani endoskopi atau tidak. *Alarm symptoms* meliputi beberapa hal, yaitu:¹¹

1. Gejala GERD yang menetap atau semakin parah meskipun terapi sudah tepat
2. *Dysphagia* dan *odynophagia*
3. Penurunan BB yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 5%
4. Perdarahan saluran cerna atau anemia
5. Adanya massa, penyempitan, atau ulkus pada *imaging studies*
6. Muntah yang terus menerus (7-10 hari)
7. *Screening Barret's esophagus* pada pasien dengan kriteria tertentu

Gejala GERD seharusnya dianggap berbeda dari dispepsia. Dispepsia diartikan sebagai ketidaknyamanan epigastrik tanpa rasa terbakar pada dada atau regurgitasi asam, dan berlangsung lebih dari sebulan. Dispepsia dapat diasosiasikan dengan kembung, sendawa, mual, dan muntah. Dispepsia adalah entitas yang mungkin ditangani secara berbeda dari GERD dan mungkin memerlukan evaluasi endoskopi, termasuk uji *Helicobacter pylori*.¹²

DIAGNOSIS

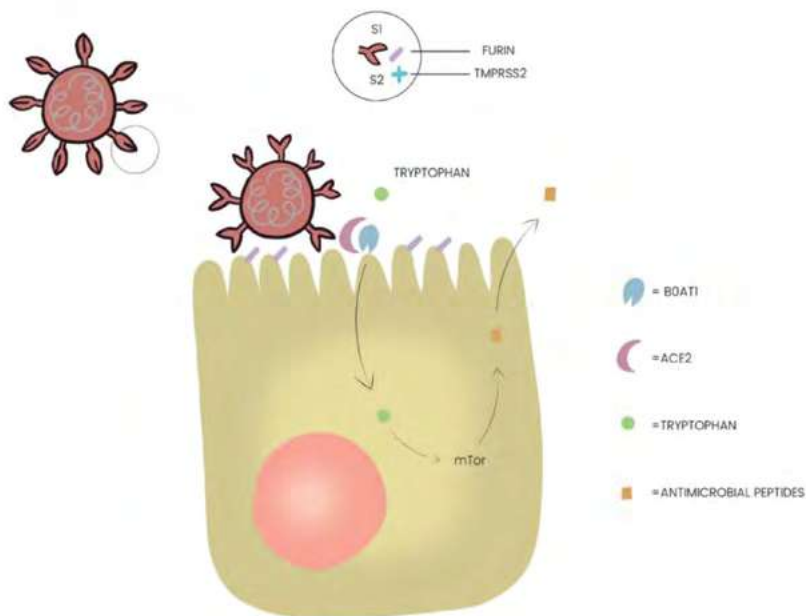
GERD umumnya didiagnosis secara klinis dengan gejala umum dan respons terhadap penekanan asam. Rasa terbakar pada dada dengan atau tanpa regurgitasi umumnya cukup untuk menduga GERD, terutama saat gejalanya semakin parah setelah makan siang atau saat pasien berada dalam posisi telentang. Terapi empiris PPI umum diberikan kepada pasien GERD, dengan berdasarkan gejala yang dialami. Investigasi lebih lanjut diperlukan saat terjadi kegagalan dalam terapi yang diberikan, diagnosis yang tidak pasti, dan adanya komplikasi yang dialami. Investigasi lanjutan dapat berupa endoskopi, *esophageal* HRM, disertai dengan kontrol pH pasien dengan rawat jalan¹²

Diagnosis GERD umumnya berdasarkan klasifikasi Montreal dan yang terbaru menggunakan Konsensus Lyon. Konsensus Lyon menyediakan kerangka untuk penilaian klinis dan uji fungsi esofagus yang menggambarkan fenotipe GERD tiap individu. Beberapa tes

diagnostik yang bisa dilakukan yaitu endoskopi, esofagus HRM, dan monitoring pH *ambulatory*. Sebaliknya, radiografi barium sudah tidak dianjurkan lagi untuk digunakan dalam mendiagnosis GERD. Monitoring pH *ambulatory* dianggap sebagai *gold standard* dalam diagnosis refluks asam, karena memungkinkan kita untuk mendeteksi kejadian refluks asam dan korelasinya terhadap gejala yang timbul. Ini bisa membantu mengarahkan diagnosis pada pasien simtomatik dengan temuan endoskopik normal. Monitoring pH *ambulatory* dapat dilaksanakan dengan reproduisibilitas (84-93%), sensitivitas (96%), dan spesifisitas (96%) yang baik. Untuk menyelesaikan tesnya, satelit pH (kateter atau kapsul nirkabel) diletakkan dalam esofagus selama 24-48 jam. Persen waktu dengan pH esofagus di bawah 4 menjadi parameter utama dalam diagnosis GERD. Keunggulannya adalah dapat mendeteksi perubahan pH saat berdiri dan telentang. Lebih jauh lagi, satelit pH dapat merekam jumlah kejadian refluks, tingkat proksimal refluks, serta durasi refluks. Tes ini dapat dilakukan dengan atau tanpa terapi PPI.^{3,12}

GEJALA SISTEM PENCERNAAN DAN COVID-19

Ditemukannya reseptor ACE2 di saluran pencernaan pada pasien terinfeksi SARS-CoV-2 (Covid-19) menjadi suatu hal yang menjadi perhatian. Reseptor ACE2 banyak ditemukan pada hidung, orofaring, bronkial, paru-paru, ginjal dan juga pada usus, yakni ditemukan pada bagian serabut enterosit usus halus.¹⁰



Gambar 2. Mekanisme ikatan SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2¹⁰

Struktur S (bagian S1 & S2) menjadi struktur utama dari virus SARS-CoV-2 yang akan berinteraksi dengan reseptor ACE2. Letak reseptor ACE2 berdampingan dengan *transporter* asam amino B0AT1, yang merupakan *transporter* esensial asam amino ke dalam enterosit. Saat terjadi penyumbatan pada ACE2, terjadi malfungsi transportasi asam amino, sehingga menyebabkan defisiensi triptofan dan penurunan produksi peptida antimikroba.¹⁰

TERAPI

Mayoritas pasien GERD hingga saat ini menerima terapi empiris dengan pengobatan *proton pump inhibitor* (PPI). Jika pasien memiliki gejala yang persisten dan cukup tinggi tingkat keparahannya (disfagia, anoreksia, penurunan berat badan secara drastis) dianjurkan untuk dilakukan investigasi lebih lanjut dengan endoskopi.⁶

Modifikasi Gaya Hidup

Pedoman untuk memodifikasi gaya hidup masih menjadi pilihan terapi nonfarmakologis pada pasien GERD. Rokok, coklat, minuman bersoda, bawang, makanan pedas, dan alkohol seringkali menjadi pembahasan dalam penanganan pasien GERD. Faktanya *systematic review* menyatakan bahwa, mengurangi hal-hal tersebut belum cukup untuk membantu memperbaiki parameter klinis dan fisiologis pasien GERD.⁶

Table 1. Currently Available Therapeutic Modalities for Gastroesophageal Reflux Disease

Type of therapy	Subtype
Lifestyle modifications	Raising head end of the bed
	Avoiding meals within 3 hours of bedtime
	Weight loss
Medical	Antacids
	Gaviscon
	Proton pump inhibitors
	H2 receptor antagonists
	Prokinetics
	Baclofen
Surgical	Carafate
	Fundoplication
	Linx™ magnetic ring
Endoluminal therapies	Transoral incisionless fundoplication
	Stretta

Tabel 1. Modalitas Terapi GERD⁶

Obesitas menjadi faktor risiko utama yang dapat memperburuk kondisi GERD. Peningkatan berat badan dapat memperburuk gejala GERD, sebaliknya penurunan berat badan terbukti sebagai salah satu modifikasi gaya hidup yang mampu memperbaiki keluhan GERD. Modifikasi gaya hidup lain yang dapat diterapkan antara lain menaikkan posisi kepala saat tidur serta menghindari makan selama rentang waktu 3 jam sebelum tidur malam.⁶

Terapi Farmakologis

GERD yang belum tertangani dengan modifikasi gaya hidup membutuhkan terapi dengan agen farmakologis. Pilihan obat seperti golongan antasida, *histamine 2 receptor antagonist* (H2RA), *proton pump inhibitor* (PPI), dan *sucralfate* bisa diberikan. Sampai saat ini, PPI masih menjadi pilihan terapi farmakologis yang efektif dan direkomendasikan oleh pedoman pengobatan untuk GERD. Penelitian menunjukkan bahwa terapi PPI lebih superior dibandingkan dengan terapi H2RA dalam meringankan gejala *erosive esophagitis* (EE) maupun *nonerosive reflux disease* (NERD).⁶

Esomeprazole merupakan salah satu PPI yang menghasilkan peningkatan perbaikan kondisi klinis pasien *erosive esophagitis* lebih tinggi 5 dan 10% dalam 4 dan 8 minggu dibandingkan dengan PPI lain (*omeprazole*, *lansoprazole*, dan *pantoprazole*). Terapi dengan *esomeprazole* memberikan angka kesembuhan sebesar 57-80% pada pasien dengan EE dan sebesar 50% pada pasien NERD.⁶

	PPI	Brand name	Dose, mg	OTC
1	Omeprazole	Prilosec, Prilosec OTC	10, 20, 40	Yes
2	Esomeprazole	Nexium	20, 40	Yes
3	Lansoprazole	Prevacid, Prevacid 24 hr	15, 30	Yes
4	Rabeprazole	AcipHex	10, 20	No
5	Pantoprazole	Protonix	20, 40	No
6	Dexlansoprazole	Dexilant	30, 60	No
7	Omeprazole with sodium bicarbonate	Zegerid, Zegerid OTC	20, 40	Yes

Tabel 2. Terapi PPI terkini⁶

Optimalisasi Terapi PPI

Optimalisasi pemberian terapi PPI harus dilakukan ketika terapi sebelumnya tidak maksimal, dan terjadi *refractory* GERD. Hal utama yang harus dilakukan adalah mengedukasi pasien mengenai kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat PPI. Waktu minum obat PPI yang tepat juga cukup penting untuk diedukasikan kepada pasien. Banyak pasien yang mengabaikan waktu optimal untuk mengonsumsi PPI, yakni 30 menit sebelum makan, namun tidak sedikit pasien yang mengonsumsi lebih dari 1 jam sebelum makan, saat makan, atau sebelum tidur. Salah satu strategi dalam mengontrol pH *intra gastric* dengan terapi PPI adalah dengan membaginya menjadi beberapa dosis. Akan tetapi, strategi tersebut memiliki risiko terhadap penurunan kepatuhan pasien.⁶

PPI & Covid-19

Salah satu fungsi fisiologis dari asam lambung adalah sebagai *barrier* pertahanan yang dapat membantu membunuh mikroorganisme yang masuk melalui saluran cerna, sehingga kemudian bisa menghambat agen penginfeksi untuk mencapai usus dan menyebabkan penyakit. Oleh karena itu, asam lambung dapat dianggap sebagai garda terdepan dalam mekanisme pertahanan terhadap patogen. Beberapa penelitian yang dipublikasikan pada masa pandemi Covid-19 ini menyatakan bahwa konsumsi PPI berisiko meningkatkan kerentanan terhadap virus.⁷ Meskipun demikian, hubungan sebab akibat yang mutlak belum dapat ditentukan, mengingat proses infeksi merupakan proses multifaktorial.¹⁴ Sejauh terapi dengan PPI telah melalui penilaian rasio manfaat dibanding risiko secara menyeluruh, PPI tetap dapat diberikan pada indikasi yang sesuai dengan menggunakan dosis efektif terendah, untuk mencapai kontrol pH lambung dan kualitas hidup yang baik pada pasien GERD.^{14,7} Pasien yang dalam terapi dengan PPI juga harus diedukasi untuk menerapkan protokol pencegahan infeksi dengan disiplin serta menerapkan pola hidup bersih dan sehat.

KESIMPULAN

Penegakkan diagnosis GERD semestinya dilakukan dengan tepat untuk mampu memberikan tata laksana yang efektif. Munculnya sensasi dada terasa seperti terbakar dan panas, menjadi peringatan pertama pasien mengalami GERD, terlebih apabila pasien merasakan gejala tersebut segera setelah makan atau saat pasien sedang dalam posisi tidur. Frekuensi munculnya rasa masam pada bagian esofagus menjadi peringatan lainnya yang membantu mengarahkan diagnosis awal dari GERD.

Modifikasi gaya hidup pasien, dimulai dari pola makan, penyesuaian berat badan, serta membatasi makan makanan yang dapat memacu sekresi asam lambung direkomendasikan untuk disampaikan kepada pasien yang membutuhkan. Adapun terapi empiris segera dapat diberikan ketika diagnosis GERD sudah ditegakkan. Pemberian PPI terbukti superior untuk menangani GERD dibandingkan dengan pemberian H2RA. Waktu optimal untuk konsumsi PPI, yaitu 30 menit sebelum makan, menjadi hal penting yang perlu dipahami oleh pasien, agar tujuan terapi dapat tercapai secara optimal.

Terkait kekhawatiran penggunaan PPI di masa pandemi Covid-19, direkomendasikan untuk melakukan penilaian rasio manfaat dan risiko yang menyeluruh pada pasien. Sejauh sesuai dengan indikasi, dan menggunakan dosis efektif terendah, terapi PPI tetap dapat diberikan di masa pandemi Covid-19 untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien GERD, disertai edukasi untuk penerapan protokol pencegahan infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (Covid-19): Global Epidemiological Situation. Available from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> cited Oct 16th 2020.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (Covid-19) Indonesia Situation Report–29. Available from https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/who-situation-report-29.pdf?sfvrsn=9cef81ce_2 cited Oct 16th 2020.
3. Clarrett DM & Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018 115(3):214–8.
4. Hapsari FCP, Putri LA, Rahardja C, Utari AP, Syam AF. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and its Risk Factors in Rural Area. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy* 2017;18(1): 9-14.
5. Yang L and Tu L. Implications of Gastrointestinal Manifestations of Covid-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):629–30.
6. Sandhu DS and Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018;12(1):7-16.
7. Charpiat B, Bleyzac N, Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for Covid-19? *Clin Drug Investig*. 2020:1-3.
8. Tack J and Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018;154(2):277-88.
9. Mikami DJ and Murayama KM. Physiology and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surg Clin North Am* 2015;95(3):515-25.
10. Monkemuller K, Fry L, Rickes S. Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the Small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(5):383-8.
11. Cahill M. Alarm Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Available from <https://www.oregonclinic.com/node/2633> cited Oct 16th 2020.
12. Ang D, Lee YY, Clarke JO, et al. Diagnosis of Gastroesophageal Reflux: an Update on Current and Emerging Modalities. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2020:1-20.
13. Ouali SE, Achkar J, Lashner B, Reguerio M. Gastrointestinal Manifestations of Covid-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2020;87(10):1-4.
14. Luxenburger H, Sturm L, Biever P, et al. Treatment with Proton Pump Inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with Covid-19: coincidence or underestimates risk factor? *Journal of Internal Medicine* 2020:1-4.