

# MEDICINUS

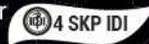
SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



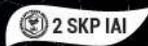
SPECIAL ISSUE

## Manajemen Kanker Kolorektal

Pemeriksaan *Aldosterone/Renin Ratio* sebagai Prediktor  
Penyakit Ginjal Kronis pada Penderita Hipertensi  
hal. 60



Sistem Penghantaran Obat dengan Misel Polimer  
hal. 20





## BOARD OF EDITORIAL

### Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D., M.Sc., M.B.A., FR.S.C.

### 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 Kristiyanti, 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.

### 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.

Prof. Dr. apt. Heni Rachmawati, M.Si.

Prof. Dr. apt. Arry Yanuar, M.Si.

### Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Praditya Kasworo, S.I.Kom, M.M.

### Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

### Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, S.Kom, 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](mailto:medicinus@dexagroup.com)

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

[www.dexagroup.com](http://www.dexagroup.com)

# Contents

- 2 Instruction for Authors

## LEADING ARTICLE:

- 3 Manajemen Kanker Kolorektal

## RESEARCH

- 11 Pengaruh Pemberian Produk Olahan Kacang Kedelai Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Resistansi Insulin pada Model Tikus Diabetes Melitus

## CASE REPORT

- 17 Thoracal Segmental Spinal Anesthesia for Lower Back Lipoma Excision

## PHARMACEUTICAL

- 20 Sistem Penghantaran Obat dengan Misel Polimer



## MEDICAL REVIEW

- 37 Modalitas Terapi Vitiligo pada Anak

- 60 Pemeriksaan *Aldosterone/Renin Ratio* Sebagai Prediktor Penyakit Ginjal Kronis Pada Penderita Hipertensi



- 69 Pendekatan Multiperspektif dalam Manajemen Penyakit Asma

## PATIENT COMPLIANCE

- 81 Mengoptimalkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi dengan Penggunaan *Single-Pill Combination*

## 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.

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

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](mailto: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 pancreatobiliary 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. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author  
Norman IJ, 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. 2<sup>nd</sup> 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 10<sup>th</sup> 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 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 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  
Aboud 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

# Manajemen Kanker Kolorektal

## Agi Satria Putranto

Spesialis Bedah - Konsultan Bedah Digestif

RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta

### Abstrak

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis keganasan yang relatif jarang terdiagnosis pada beberapa dekade lampau, namun mengalami peningkatan kasus secara drastis hingga menjadi salah satu jenis penyakit kanker dengan angka kejadian tertinggi di dunia setelah kanker payudara dan kanker paru-paru. Proses *aging* pada populasi ditambah pergeseran pola hidup menjadi kontributor yang signifikan pada tingginya kasus kanker kolorektal. Tata laksana kanker kolorektal terus mengalami perkembangan hingga memungkinkan perbaikan dalam hal *survival* serta peningkatan kualitas hidup *survivor*. Walaupun demikian, tingkat *survival* dapat lebih ditingkatkan dengan dilakukannya upaya untuk meningkatkan kesadaran publik, memberikan edukasi untuk menerapkan pola hidup sehat, serta didukung dengan kebijakan sistem jaminan kesehatan yang memungkinkan aktivitas *screening*, mengingat karakteristik penyakit yang umumnya asimtomatik pada tahap awal perkembangannya.

**Kata kunci:** kanker kolorektal, *aging*, pola hidup sehat, *screening*

### Abstract

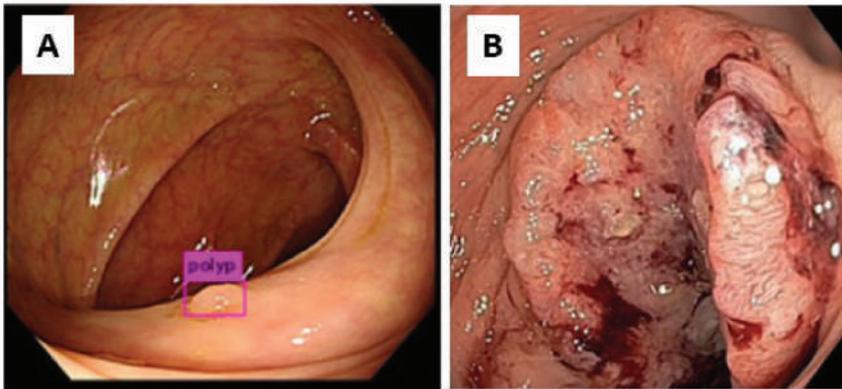
Colorectal cancer was infrequently diagnosed few decades ago, but the number of cases increased dramatically until it becomes the third most prevalent malignancy after breast and lung cancer. Population aging on top of unhealthy lifestyle were major contributor to the significant rise of the disease. Management of colorectal cancer has markedly evolved, allowing improvement in terms of survival and advance in quality of life. Nevertheless, the rate of survival could be boosted by raising public awareness over colorectal cancer, education program that may lead to better health behaviour, as well as health system policy that support disease screening, considering the characteristic of the disease that is often asymptomatic, particularly in the early development.

**Keywords:** colorectal cancer, aging, healthy lifestyle, screening

### Pendahuluan

Penyakit keganasan atau kanker merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi secara global. Meningkatnya angka kejadian serta mortalitas pada penyakit kanker menggambarkan adanya pertambahan dan penuaan (*aging*) populasi di seluruh dunia, serta adanya perubahan dan distribusi dari berbagai faktor risiko utama pada setiap jenis kanker.<sup>1</sup> Salah satu jenis keganasan dengan angka kejadian yang tinggi adalah kanker kolorektal. Data GLOBOCAN 2020 dari WHO menunjukkan bahwa kanker kolorektal (*colorectal cancer/CRC*) adalah jenis kanker dengan angka kejadian tertinggi ketiga di dunia. Kanker kolorektal juga menempati urutan kedua untuk jenis kanker dengan angka kematian tertinggi di dunia, yaitu sebesar 9%.<sup>2</sup> Di Indonesia, CRC juga menempati urutan ketiga untuk jenis kanker dengan angka kejadian tertinggi pada seluruh populasi (laki-laki dan perempuan) bersama dengan kanker paru, sementara urutan pertama dan kedua ditempati oleh kanker payudara dan kanker serviks.<sup>3</sup>

Kanker kolorektal merupakan penyakit keganasan yang terjadi pada usus besar, yaitu bagian usus berukuran panjang sekitar 1,5 meter yang memiliki fungsi utama untuk penyerapan air serta elektrolit. Temuan kasus kanker kolorektal umumnya berawal dengan ditemukannya benjolan pada usus besar. Benjolan umumnya ditemukan saat dilakukan kolonoskopi baik pada pasien dengan gejala yang mengarah pada keganasan kolorektal, pada *screening* rutin, dan pada pasien yang tidak bergejala.<sup>4</sup> Benjolan sebelumnya dapat ditemukan dengan keadaan jinak berupa polip yang kemudian berkembang menjadi ganas. Perkembangan penyakit ini terkadang dihubungkan dengan beberapa sindrom hereditas seperti *familial adenomatous polyposis* dan *Lynch syndrome*. Pembedahan darurat seringkali dibutuhkan pada kasus obstruksi, peritonitis, dan perforasi.<sup>5</sup>



Gambar 1. (A) Gambaran polip usus besar.<sup>5</sup> (B) Gambaran *carcinoma sigmoid*.<sup>7</sup>

The Lancet Gastroenterology and Hepatology mempublikasikan sebuah studi yang dilakukan oleh GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. Studi ini tidak hanya menganalisis insiden dan mortalitas, melainkan juga beban keseluruhan dari penyakit ini terhadap individu dan populasi menggunakan parameter *disability-adjusted life year* (DALY). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kanker kolorektal memberikan beban yang besar, baik bagi pasien maupun populasi masyarakat. Terkait hal tersebut, kanker kolorektal perlu mendapatkan perhatian khusus dari berbagai pihak agar tersedia intervensi yang *cost-effective* serta sarana edukasi untuk membangun kesadaran dalam mengendalikan faktor risiko kanker kolorektal, terutama yang dapat dimodifikasi.<sup>8</sup> Penelitian Xi dan Xu (2021) tentang data epidemiologi kanker kolorektal pada tahun 2020 serta proyeksi untuk tahun 2040 menyatakan bahwa jika tren peningkatan kasus CRC terus berlangsung, maka jumlah penderita CRC pada tahun 2040 diperkirakan akan mengalami penambahan sebesar 50-65%. Dalam publikasi tersebut juga disampaikan bahwa angka kejadian CRC dilaporkan lebih tinggi di negara-negara maju. Meskipun demikian, saat ini peningkatan angka kejadian CRC lebih terlihat di negara-negara *low- and middle-income*, yang diduga dipengaruhi oleh tingginya paparan terhadap faktor-faktor risiko dari CRC di negara-negara tersebut.<sup>9</sup> Di RSCM tercatat 134 kasus dalam 1 tahun pada tahun 2020. Onset CRC yang semula didominasi oleh individu usia lanjut, saat ini juga mulai banyak ditemukan pada usia yang lebih muda. Selain itu, temuan dari berbagai studi epidemiologi menunjukkan adanya pergeseran distribusi anatomi kanker kolorektal secara gradual, dari sisi kiri distal usus besar ke arah ujung proksimal sisi kanan, yang sebelumnya lebih terkait dengan modalitas *screening* di sisi kiri yang lebih efektif.<sup>10</sup> Berbagai hasil analisis ini diharapkan dapat menekankan pentingnya program-program untuk meningkatkan kesadaran (*awareness*) publik terhadap bahaya CRC, pentingnya menjalani gaya hidup sehat, penerapan kebijakan yang memungkinkan dilakukannya *screening* untuk deteksi dini, serta dukungan terhadap kegiatan riset untuk menemukan strategi pencegahan dan penanganan kanker kolorektal yang lebih menjanjikan.<sup>9,11</sup>

#### Faktor risiko kanker kolorektal

Berbagai penelitian telah menyebutkan bahwa terdapat banyak faktor risiko yang berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker kolorektal. Secara umum faktor risiko tersebut dapat dibedakan menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Usia, ras, dan faktor genetik merupakan beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, sedangkan faktor lingkungan (*environmental*) dan gaya hidup (*lifestyle*) merupakan beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Keum dan Giovannucci (2019) menjelaskan bahwa sekitar 65% dari seluruh kasus CRC terjadi secara sporadis, yaitu melalui perubahan genomik somatik yang didapatkan (*acquired*) tanpa adanya riwayat CRC dalam keluarga maupun mutasi genetik bawaan yang meningkatkan peluang terjadinya CRC. Sedangkan sisanya, yaitu sekitar 35-40% kasus berhubungan dengan *susceptibility* yang bersifat bawaan (*inherited*). Walaupun demikian, kasus CRC yang berhubungan dengan kelainan genetik bawaan pun tidak dapat dikatakan sepenuhnya bersifat bawaan (*hereditary*), melainkan tetap ada faktor eksternal yang memengaruhi proses *carcinogenesis*.<sup>12</sup>

Secara umum, penyakit keganasan merupakan salah satu jenis penyakit yang erat kaitannya dengan proses penuaan (*aging*), hal ini berlaku juga untuk jenis kanker kolorektal. Peluang terjadinya CRC dan risiko kematian yang disebabkan oleh penyakit ini meningkat tajam setelah seseorang berusia 50 tahun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pria memiliki risiko yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan wanita untuk mengalami CRC. Pria dilaporkan lebih rentan terhadap pengaruh faktor lingkungan dan lebih banyak terpapar dengan gaya hidup yang berpotensi meningkatkan peluang CRC. Selain itu, diduga terdapat pengaruh dari perbedaan *sex hormone* antara pria

dan wanita, berupa adanya faktor protektif dari estrogen yang menyebabkan risiko CRC pada wanita relatif lebih rendah dibandingkan dengan pria. Sejauh ini belum ditemukan perbedaan frekuensi mutasi somatik dari CRC *driver genes* (TP53, KRAS, BRAF, dan APC) maupun *microsatellite instability* (MSI) antara berbagai etnis yang berbeda, namun laporan menunjukkan bahwa angka kejadian CRC ditemukan lebih tinggi pada ras *African Americans*. Disparitas rasial ini mungkin dipengaruhi juga oleh perbedaan tingkat paparan terhadap faktor risiko serta perbedaan sistem pelayanan kesehatan yang mencakup *screening* dan terapi.<sup>9,12</sup>

Tingginya proporsi kasus CRC yang tidak berkaitan dengan mutasi genetik bawaan (*nonhereditary*) mengindikasikan kuatnya pengaruh faktor risiko lingkungan dan gaya hidup pada perkembangan penyakit kanker kolorektal. Sebuah *review* yang disusun oleh Ducko dan Malecka-Panas (2014) menjabarkan berbagai faktor risiko terkait dengan gaya hidup yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker kolorektal, antara lain: pola makan yang buruk (tinggi konsumsi daging merah dan/atau olahan, gula rafinasi/*refined sugars*, rendah serat, nutrisi tidak seimbang), kebiasaan merokok dan alkoholisme, kelebihan berat badan atau obesitas, pola hidup minim gerak (*sedentary*), serta kurang tidur secara kronis.<sup>12,13</sup> Kelompok etnis Asia perlu lebih memerhatikan faktor risiko yang berkaitan dengan gaya hidup, mengingat terdapat beberapa faktor yang berpotensi meningkatkan insiden CRC dalam kelompok ini, yaitu tren pergeseran gaya hidup yang bersifat kebarat-baratan (*westernization*), serta tingginya prevalensi obesitas *visceral* pada populasi Asia. Obesitas *visceral* menggambarkan adanya *excess adiposity*, yang merupakan suatu faktor risiko *established* untuk terjadinya CRC. Menjaga indeks massa tubuh serta lingkaran pinggang dalam rentang normal akan membantu mengendalikan risiko CRC.<sup>7</sup> Selain gaya hidup, faktor lingkungan seperti paparan toksin, atau substansi yang bersifat karsinogen di lingkungan sekitar, serta polusi juga dapat meningkatkan risiko terjadinya CRC. Studi yang dilakukan di beberapa negara seperti Spanyol, Polandia, Thailand, dan Taiwan menunjukkan adanya korelasi antara tingkat polusi udara dengan kejadian kanker kolorektal. Hasil-hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi para pemangku kebijakan, terutama di negara dengan sektor industri yang berkembang pesat, untuk tetap memerhatikan analisis dampak lingkungan dalam upaya mengendalikan risiko penyakit yang berkaitan dengan paparan polusi, termasuk kanker.<sup>14-18</sup>

### Patofisiologi

Transformasi dari epitelium usus besar yang normal menjadi lesi prakanker (*adenoma*) dan menjadi *carcinoma* yang invasif membutuhkan akumulasi mutasi genetik yang dapat berupa somatik (didapat/*acquired*) dan/atau diturunkan (*germline*). Teori *carcinogenesis* pada usus besar dapat dijelaskan melalui terjadinya evolusi mutasi klonal yang membuat efek *survival* sel yang *immortal* dan mendukung perkembangan mutasi yang menghasilkan karakteristik dengan tingkat proliferasi yang tinggi, invasif, metastasis, dan sebagainya. Penelitian menunjukkan bahwa banyak kasus kanker kolorektal yang berkembang dari polip adenomatosa dengan gambaran displasia berubah dalam 10 sampai 15 tahun sebelum menjadi karsinoma invasif, maka deteksi awal dilakukannya eksisi polip akan mengurangi insidensi kanker kolorektal. Tiga fase perjalanan molekuler yang berhubungan dengan kanker kolorektal ialah instabilitas kromosomal, *mismatch repair*, dan hipermetilasi.<sup>10</sup>

### Histopatologi

Gambaran histopatologi dari mayoritas kasus kanker kolorektal ialah *carcinoma*, di mana lebih dari 90% dari kasus tersebut ialah *adenocarcinoma*, dan sebagian kecil lainnya jarang ditemukan, seperti *adenosquamous*, *spindle*, *squamous*, dan *undifferentiated*. *Adenocarcinoma* kanker kolorektal dapat dibedakan menjadi tipe *cribiform comedo-type*, *medullary*, *micropapillary*, *serrated*, *mucinous*, dan *signet-ring cell*. *Adenocarcinoma* juga dikategorikan berdasarkan tingkat persentase pembentukan kelenjar menjadi berdiferensiasi baik/*well* (lebih dari 95%), *moderate* (lebih dari 50%), dan *poor* (kurang dari 49%), namun lebih jauh lagi terbagi dengan sistem *two-tier* menjadi *low-grade* (*well-moderate*) atau *high-grade* (*poor*) dengan signifikansi prognostik. Klasifikasi *mucinous* atau *signet-ring cell* menggambarkan bahwa lebih dari setengah gambaran sel memiliki karakteristik tersebut. Diagnosis klinikopatologis banding dari gambaran ini adalah *neuroendocrine*, *hamartomas*, *mesenchymal*, dan *lymphoma*. Indikator prognostik yang paling penting ialah gambaran patologikal yang menunjukkan stadium penyakit, didukung dengan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) yang menunjukkan tingkat *overall survival* (OS) selama 5 tahun untuk stadium I sebesar 74%; stadium IIA sebesar 66%; IIB 58%; IIC 37%; IIIA 73%; IIIB 46%; IIIC 28%; dan stadium IV sebesar 5%.<sup>10</sup>

### Tanda dan gejala

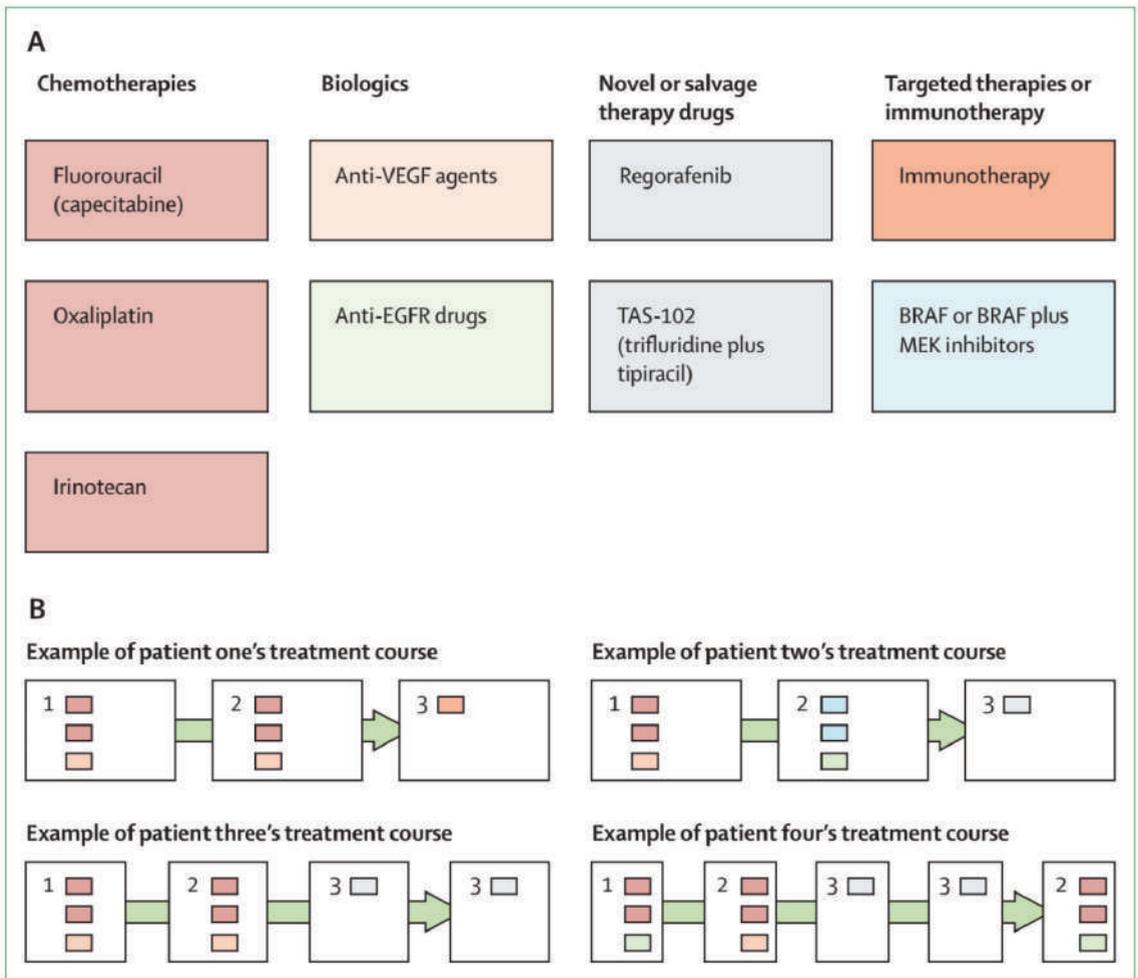
Gejala yang muncul pada kasus kanker kolorektal umumnya berbeda-beda tergantung lokasi tumor pada usus besar. Sebagaimana yang diketahui, usus besar manusia terbagi menjadi beberapa segmen yaitu *ascending*, *transversum*, dan *descending colon*. Tumor yang berlokasi pada *descending colon* umumnya menimbulkan gejala berupa perubahan pola defekasi dan *hematochezia*, sedangkan tumor yang berlokasi pada *ascending colon* banyak dikaitkan dengan gejala anemia yang akan diketahui pada stadium lanjut. Gambaran stadium lanjut dengan metastasis sesuai dengan lokasi organ yang terkena metastasis, mencakup organ hati melewati sistem porta, paru-paru melalui *inferior vena cava*, serta *supraclavicular adenopathy* melalui sistem limfatik.

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk menilai adanya asites, hepatomegali, serta limfadenopati. Tanda yang perlu diperhatikan ialah adanya perdarahan dari dubur disertai adanya perubahan pola defekasi serta diare yang terjadi minimal 6 minggu, penurunan berat badan, rasa lelah dengan alasan yang tidak jelas. Terkadang pada kondisi lanjut, pasien datang dengan gejala sumbatan pada usus besar seperti tidak dapat melakukan defekasi dan buang angin. Pemeriksaan tambahan yang dilakukan adalah pemeriksaan darah seperti nilai hemoglobin serta pemeriksaan *tumor marker* yaitu CEA dan Ca 19-9. Dari hasil pemeriksaan yang dilakukan, bila didapatkan hasil mengarah pada keganasan kolorektal, dapat dilakukan biopsi pada saat endoskopi untuk mengambil sampel jaringan, didukung dengan hasil CT scan. Hasil pemeriksaan tersebut dapat dipergunakan untuk menentukan stadium penyakit pada pasien. *Staging system* dengan penilaian *tumor, node, metastasis* (TNM) yang dikeluarkan oleh American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) masih direkomendasikan untuk penentuan stadium penyakit.<sup>10</sup>

#### Tata laksana terkini pada kanker kolorektal

Telah lama disadari bahwa terapi pada berbagai kasus keganasan merupakan suatu tantangan yang kompleks, namun perkembangan riset di bidang medis dan obat-obatan membuat pilihan modalitas terapi kanker juga berkembang pesat. Secara umum, modalitas terapi kanker konvensional yang dikenal luas adalah pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi, dan saat ini sudah dikenal juga adanya *targeted therapy*, *stem cell therapy*, dan berbagai *therapeutic advances* lainnya yang diharapkan mampu meningkatkan peluang *survival* pada penyintas kanker. Pada jenis kanker solid, terapi konvensional dengan kombinasi pembedahan dan kemoterapi maupun radioterapi merupakan pendekatan terapi yang paling luas penggunaannya. Pembedahan memungkinkan dokter mengambil jaringan abnormal yang berpotensi menginvasi jaringan di sekitarnya, sementara kemoterapi bertujuan untuk membunuh sel-sel kanker yang dikenal memiliki kecepatan membelah yang tidak terkendali.<sup>19</sup> Operasi reseksi komplis dengan semua margin reseksi secara sirkumferensial bebas dari tumor ialah *goal* yang penting dalam mencegah terjadinya rekurensi lokal dan meningkatkan angka keberhasilan. Panduan terkini merekomendasi dilakukan reseksi minimal 12 kelenjar getah bening.<sup>10</sup> Kemoterapi konvensional memiliki keterbatasan yaitu ketidakmampuan untuk membedakan sel ganas dengan sel normal, terutama yang memiliki karakteristik kecepatan membelah yang cepat, sehingga bertanggung jawab pada berbagai toksisitas terkait kemoterapi. Oleh karena itu, tersedianya modalitas terapi yang lebih modern, seperti *targeted therapy* dan *stem cell therapy*, dapat membantu meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan dengan kontribusi positif pada kualitas hidup penyintas.<sup>19</sup>

Secara umum, pemilihan modalitas terapi dapat didasarkan pada stadium penyakit. Faktor lain yang berpengaruh besar pada prognosis ialah usia, jenis kelamin laki-laki, *performance status*, angka CEA *preoperative*, tingkatan histopatologi, *poor histological grade*, gambaran *mucinous* atau *signet ring*, eksensi pada invasi lokal T4, adanya obstruksi atau perforasi usus, dan insufisiensi *sampling* kelenjar getah bening kurang dari 12 nodul.<sup>10</sup> Pembedahan merupakan modalitas utama untuk CRC stadium awal, tanpa metastasis, dengan *performance status* yang baik dan komorbiditas yang optimal, akan tetapi sebagian besar kasus ditemukan dalam stadium yang relatif lanjut, bahkan di antaranya telah menunjukkan adanya metastasis ke organ lain seperti otak dan hati.<sup>10,20</sup> Reseksi kanker kolorektal dapat dilakukan secara endoskopik maupun melalui pembedahan terbuka. Reseksi endoskopi dilakukan pada pasien dengan angka *survival* yang tinggi, pasien dengan angka risiko toleransi operasi berat dan atau bukan kandidat operasi. Eksisi lokal dengan endoskopi harus mencapai reseksi tumor komplis dan jaringan di sekitarnya dalam 1 blok. Pembedahan terbuka dilakukan dengan tujuan utama untuk mendapatkan reseksi komplis dari tumor serta menekan potensi penyebaran *lymphovascular* dengan cara mencapai margin bebas kanker proksimal dan distal minimal sebesar 5 cm pada kanker usus besar, dan 2 cm pada kanker rektum.<sup>10</sup> Pada kasus di mana pembedahan tidak memungkinkan untuk dilakukan, terapi sistemik yang mencakup kemoterapi dan *targeted therapy* dapat dilakukan untuk mengecilkan ukuran tumor, mereduksi jumlah sel ganas, mengendalikan penyebaran/metastasis, serta meringankan gejala.<sup>20</sup>



**Gambar 2.** (A) Agen terapi sistemik yang dapat digunakan dalam tata laksana kanker kolorektal metastasis. (B) Pada kasus metastasis, umumnya digunakan kombinasi terapi sebagaimana ditunjukkan dengan kotak-kotak berwarna, baik kombinasi antara kemoterapi dengan agen biologis maupun regimen terapi lainnya bergantung pada faktor tumor maupun faktor pasien (misalnya: lokasi tumor, mutasi, *microsatellite instability*, dsb.)<sup>21</sup>

Berdasarkan *guidelines* terbaru dari National Comprehensive Cancer Network (NCCN), salah satu regimen kemoterapi yang direkomendasikan pada tata laksana CRC adalah FOLFOX (*fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin*) atau CapeOX (*capecitabine dan oxaliplatin*). Baik FOLFOX maupun CapeOX dapat menjadi pilihan untuk terapi *neoadjuvant, adjuvant*, maupun sebagai terapi sistemik pada kasus metastasis dengan *outcome* yang sebanding.<sup>22,23</sup>

*Fluorouracil* (5-FU), *fluorinated analog* dari *uracil*, merupakan salah satu agen kemoterapi dari kelas antimetabolit yang bekerja membunuh sel kanker dengan cara mengganggu proses sintesis asam nukleat, dan dengan demikian memengaruhi juga proses pembelahan sel. Mekanisme aksi dari 5-FU sebagai suatu agen sitotoksik terjadi akibat inkorporasi langsung dengan RNA yang bereplikasi dan depleksi *thymidine* akibat penghambatan enzim *thymidylate synthase* (TS). *Overall response rate* pada pemberian 5-FU sebagai agen tunggal sangat terbatas yakni 10-15%. Oleh karena itu, penelitian terus dilakukan untuk memungkinkan modulasi efek antikanker serta mengatasi masalah resistansi dari 5-FU. Beberapa strategi yang diupayakan antara lain dengan menurunkan tingkat degradasi 5-FU, meningkatkan aktivasi 5-FU, serta meningkatkan kapasitas ikatan metabolit aktif 5-FU yaitu *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP) terhadap enzim TS. Untuk mengoptimalkan ikatan antara FdUMP dengan TS, diperlukan ketersediaan folat tereduksi yang tinggi di intrasel. Penambahan folat tereduksi seperti *leucovorin* (LV, *5'-formyltetrahydrofolate*) pada terapi 5-FU merupakan strategi untuk meningkatkan efektivitas

dari 5-FU. *Leucovorin* yang masuk ke dalam sel akan melalui proses *polyglutamation* sehingga tidak hanya meningkatkan ketersediaan folat tereduksi, tetapi juga meningkatkan stabilitas kompleks dengan TS dan FdUMP. Pendekatan lain yang juga dapat dilakukan adalah dengan mendesain bentuk *prodrug* dari 5-FU seperti *capecitabine*. Berbeda dengan 5-FU yang hanya dapat diberikan melalui rute intravena, *capecitabine* diabsorpsi dengan baik melalui saluran cerna sehingga pemberiannya dapat dilakukan melalui rute per oral. Seperti pada semua *prodrug*, *capecitabine* juga akan dikonversi menjadi bentuk aktifnya yaitu *fluorouracil* (5-FU) oleh enzim *thymidine phosphorylase* (TP) dan/atau *uridine phosphorylase* (UP) yang diketahui memiliki aktivitas lebih tinggi pada jaringan tumor dibandingkan dengan jaringan normal. Strategi ini diharapkan dapat meningkatkan selektivitas dan aktivitas sitotoksik dari 5-FU.<sup>24</sup>

*Oxaliplatin* merupakan suatu agen kemoterapi dari golongan *platinum* yang bekerja dengan mengganggu sintesis DNA melalui pembentukan *intrastrand platinum-DNA adducts*. *Oxaliplatin* memiliki spektrum antineoplastik yang luas dan kejadian resistansi silang dengan agen *platinum* lain seperti *cisplatin* dan *carboplatin* tidak banyak dilaporkan. Selain itu, *oxaliplatin* bekerja sinergis dengan 5-FU dan *leucovorin* dalam kasus CRC, baik sebagai *regimen* terapi lini pertama maupun pada kasus kanker kolorektal refrakter. Setiap agen *platinum* memiliki profil potensi toksisitas yang berbeda satu sama lain. Toksisitas dari penggunaan *oxaliplatin* yang sering dijumpai mencakup gangguan neurologis, gastrointestinal, serta hematologi.<sup>25</sup>

### Pentingnya edukasi dan upaya deteksi dini pada upaya pengendalian kanker kolorektal

Berbagai analisis data mengenai epidemiologi CRC menunjukkan bahwa penyakit ini memiliki komponen perilaku (*behavioural component*) yang besar, dan dengan demikian salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mereduksi beban keseluruhan dari CRC adalah dengan menekankan strategi preventif. *Awareness* mengenai keganasan kolorektal dan bahayanya perlu ditingkatkan di masyarakat luas. Hal ini diharapkan dapat mendorong masyarakat untuk memodifikasi perilaku hidup lebih sehat, antara lain dengan mengatur pola makan bergizi seimbang, olahraga teratur, menjaga berat badan ideal, tidur cukup dan berkualitas, serta tidak merokok dan/atau minum minuman beralkohol.<sup>26</sup>

Ketepatan waktu untuk menemukan dan menegakkan diagnosis CRC berdampak signifikan pada tingkat *survival*. Sayangnya, pada tahap awal perkembangannya, CRC umumnya bersifat asimtomatik. Ketika penderita memeriksakan diri dengan gejala yang mengarah ke CRC seperti *rectal bleeding*, anemia, dan nyeri abdomen, sebagian besar kasus ditemukan dalam stadium lanjut di mana jaringan abnormal bersifat agresif, ganas, dan/atau telah menyebar. Hal ini menunjukkan pentingnya program *population-based screening*.<sup>9</sup> *Screening* juga dapat meningkatkan *outcome* pengobatan dan menekan tingkat kematian dengan memungkinkan terdeteksinya lesi prakanker sebelum mengalami transformasi menjadi ganas. Beberapa modalitas *screening* telah tersedia, dengan biaya dan kebutuhan infrastruktur yang bervariasi, di antaranya dengan pemeriksaan *faecal occult blood test* (FOBT), *faecal immunochemical test* (FIT), atau *multitarget stool DNA testing* (FITDNA). *Population-based screening* telah diimplementasikan di negara-negara maju dan terbukti efektif untuk mengendalikan tingkat mortalitas CRC, sehingga hal ini layak untuk mendapatkan perhatian dari pemangku kebijakan layanan kesehatan di negara-negara berkembang.<sup>12</sup>

Tantangan lain dalam pengendalian CRC adalah risiko terjadinya kekambuhan yang relatif tinggi yakni sebesar 30-40%, dan paling sering terjadi dalam kurun waktu 2-3 tahun setelah terapi pertama.<sup>27</sup> Oleh karena itu, diperlukan suatu program *surveillance* bagi para penyintas kanker kolorektal, yang idealnya mencakup konsultasi dokter, *carcinoembryonic antigen* (CEA) *testing*, *surveillance colonoscopy*, serta kepatuhan penyintas dalam menjalani *lifestyle* sesuai rekomendasi dokter untuk meminimalkan risiko kekambuhan. Penyintas perlu konsisten menjaga berat badan, aktivitas fisik, tidak merokok dan/atau mengonsumsi alkohol. Sebuah studi yang dilakukan oleh Ford, et al. (2019) mengevaluasi faktor yang memengaruhi kepatuhan penyintas CRC dalam menjalani *cancer surveillance program* di Amerika Serikat. Biaya yang terkait dengan jaminan kesehatan menjadi faktor utama yang memengaruhi kepatuhan penyintas dalam menjalani program ini, di samping faktor lain seperti latar belakang pendidikan penyintas.<sup>28</sup> Program edukasi yang didukung oleh sistem jaminan kesehatan diharapkan mampu mengatasi berbagai hambatan untuk melakukan *follow-up* jangka panjang pada penyintas CRC.

Terkait dengan kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat, penyintas CRC yang menerima terapi dengan agen kemoterapi per oral seperti *capecitabine* (*prodrug* dari *fluorouracil*) dilaporkan memiliki tingkat kepatuhan yang lebih baik. Studi oleh Timmers, et al. (2016) menunjukkan tingkat kepatuhan yang tinggi, di mana lebih dari 90% pasien mencapai tingkat kepatuhan di atas 95%.<sup>29</sup> Faktor toksisitas merupakan faktor dominan yang memengaruhi fenomena ketidakpatuhan pada kemoterapi oral. Dalam terapi *capecitabine*, toksisitas yang sering muncul adalah *hand-foot syndrome* (HFS) atau *palmar-plantar erythrodysesthesia*, yang ditandai dengan nyeri, peradangan, kemerahan, dan ketidaknyamanan pada telapak tangan dan kaki, dan dijumpai pada sekitar separuh penyintas yang menerima *capecitabine*. Edukasi mengenai penanganan HFS diperlukan bagi penyintas dan/atau *caregiver* CRC yang menerima terapi *capecitabine*.<sup>30</sup> Selain *capecitabine*, edukasi terkait pencegahan dan penanganan toksisitas kemoterapi juga perlu diperhatikan selama penyintas CRC

menjalani pengobatan dengan agen kemoterapi *oxaliplatin*. Hal ini terkait dengan potensi terjadinya *cold dysesthesia*, yaitu gangguan saraf yang dicetuskan oleh paparan terhadap suhu dingin. Salah satu manifestasi yang ditimbulkan berupa *pharyngolaryngeal dysesthesia* yang menyebabkan penyintas kesulitan untuk bernapas. Oleh karena itu, seseorang yang sedang menjalani terapi dengan *oxaliplatin* perlu mendapatkan edukasi untuk menghindari paparan suhu ataupun konsumsi makanan/minuman yang dingin.<sup>31</sup>

### Kesimpulan

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis penyakit keganasan yang menjadi ancaman kesehatan global karena memiliki tingkat mortalitas yang tinggi serta beban keseluruhan yang besar terhadap individu dan populasi. Tingkat pertambahan penduduk, fenomena *aging*, serta pergeseran gaya hidup (*westernization*) menjadi beberapa faktor yang memengaruhi tren peningkatan kasus keganasan kolorektal dan proyeksi angka kasus yang tinggi pada masa yang akan datang. Diperlukan upaya dari seluruh pihak untuk membangun kesadaran yang lebih tinggi akan bahaya dari kanker kolorektal, berikut keterkaitannya yang erat dengan kebiasaan hidup yang tidak sehat. Kesadaran yang tinggi diharapkan mendorong masyarakat luas untuk memilih pola hidup sehat. Diperlukan juga dukungan dari para pembuat kebijakan untuk memungkinkan *population-based screening* sebagai upaya deteksi dini keganasan kolorektal sehingga dapat memperbaiki *outcome* klinis dan tingkat *survival* yang dicapai. Selain itu, riset di bidang medis dan obat-obatan juga diharapkan menambah pilihan modalitas terapi yang dapat meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan kanker kolorektal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries International Agency for Research on Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. (cited 2022 Dec 9<sup>th</sup>). Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. (cited 2022 Dec 9<sup>th</sup>). Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
4. Triantafyllidis JK, et al. Colonoscopy in Colorectal Cancer Screening: Current Aspects. *Indian J Surg Oncol*. 2015;6(3):237–50.
5. Jasperson KW, et al. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044–58.
6. Li JY, et al. Real-time detection of colon polyps during colonoscopy using deep learning: systematic validation with four independent datasets. *Sci Rep* 2020;10:8379.
7. Kuipers EJ, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
8. GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; published online Oct 21. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30345-0.
9. Xi Y and Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*. 2021;14:101174.
10. Lotfollahzadeh S, et al. Colon Cancer. *StatPearls*. 2022 [cited 7 December 2022]. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
11. Vuik FER, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68:1820–6. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
12. Keum N and Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-32. doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.
13. Durko L and Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10:45–54. doi: 10.1007/s11888-013-0203-4.
14. López-Abente G, et al. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*. 2012;12:589.
15. Jenwitheesuk K, et al. Accumulated ambient air pollution and colon cancer incidence in Thailand. *Scientific Reports*.

## DAFTAR PUSTAKA

- 2020;10:17765. doi: 10.1038/s41598-020-74669-7.
16. Tusnio N, et al. Air Pollution Associates with Cancer Incidences in Poland. *Appl. Sci.* 2020;10:7489. doi: 10.3390/app10217489.
  17. Guo C, et al. Long-term exposure to ambient fine particles and gastrointestinal cancer mortality in Taiwan: A cohort study. *Environment International.* 2020;138:105640. doi: 10.1016/j.envint.2020.105640.
  18. Ma J, et al. Effect of ambient air pollution on the incidence of colorectal cancer among a diabetic population: a nationwide nested case-control study in Taiwan. *BMJ Open.* 2020;10:e036955. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036955.
  19. Debelo DT, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine.* 2021;9:1-10. doi: 10.1177/20503121211034366.
  20. Hodgkinson N, et al. Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells. *Tumor Biology.* 2017:1-17. doi: 10.1177/1010428317734691.
  21. Dekker E, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2019;394:1467-80.
  22. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2022). (cited 2022 March 29<sup>th</sup>). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
  23. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 1.2022). (cited 2022 March 29<sup>th</sup>). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
  24. Longley DB, et al. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:330-8. doi: 10.1038/nrc1074.
  25. Culy CR, et al. Oxaliplatin A Review of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer and its Potential in Other Malignancies. *Drugs.* 2000;60(4):895-924. doi: 10.2165/00003495-200060040-00005.
  26. Rawla P, et al. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Rev.* 2019;14(2):89-103. doi:10.5114/pg.2018.81072.
  27. Duineveld LAM, et al. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2016;14(3):215-20. doi:10.1370/afm.1919.
  28. Ford ME, et al. Factors Influencing Adherence to Recommended Colorectal Cancer Surveillance: Experiences and Behaviors of Colorectal Cancer Survivors. *J Cancer Educ.* 2019;34(5):938-49. doi: 10.1007/s13187-018-1398-5.
  29. Timmers L, et al. Adherence and Patients' Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice. *Front. Pharmacol.* 2016;7:310. doi: 10.3389/fphar.2016.00310.
  30. Visacri MB, et al. Adverse reactions and adherence to capecitabine: A prospective study in patients with gastrointestinal cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(2):326-36. doi: 10.1177/1078155221989420.
  31. Saif MW and Reardon J. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(4):249-58.

# Pengaruh Pemberian Produk Olahan Kacang Kedelai Terhadap Glukosa Darah Puasa dan Resistansi Insulin pada Model Tikus Diabetes Melitus

Kendra Hosea, Supriyanto Kartodarsono, Arifin, Sumardi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi kronis yang memerlukan perawatan medis berkelanjutan serta penanganan dengan strategi multifaktorial. Kacang kedelai diketahui memiliki kandungan *isoflavone* yang bermanfaat untuk membantu mengendalikan kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian produk olahan kedelai terhadap kadar gula darah puasa dan resistansi insulin. **Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan subjek penelitian 30 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok tikus normal, kontrol negatif, perlakuan tempe, perlakuan tahu, dan perlakuan tepung kedelai selama 2 minggu. Kadar glukosa darah puasa pada setiap kelompok diperiksa sebelum, sesudah pemberian diet tinggi lemak dan induksi *streptozotocin*, serta sesudah perlakuan. Nilai HOMA-IR diukur dengan kadar glukosa darah puasa dan kadar insulin setelah induksi diabetes dan sesudah perlakuan. Data penelitian dianalisis secara statistik menggunakan uji MANOVA ( $p < 0,05$ ). **Hasil Penelitian:** Terdapat pengaruh dari pemberian ketiga bentuk olahan kacang kedelai yaitu tempe, tahu, dan tepung kedelai terhadap kadar glukosa darah puasa dan kondisi resistansi insulin pada tikus model DM tipe 2 yang diinduksi *streptozotocin*, dengan hasil yang lebih baik adalah pada kelompok yang mendapatkan diet tempe. **Kesimpulan:** Pemberian olahan kacang kedelai berupa tempe, tahu, dan tepung kedelai memiliki pengaruh yang signifikan pada perbaikan kadar glukosa darah puasa dan resistansi insulin pada model tikus DM yang diinduksi *streptozotocin*.

**Kata kunci:** diabetes melitus, kacang kedelai, *isoflavone*, resistansi insulin

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic condition that requires continuous medical care with multifactorial management strategy. Soybean is known as source of isoflavones that possess beneficial effect to help controlling blood glucose level. This study aims to evaluate the effect of soybean product diet to reduce fasting blood glucose and improve insulin resistance. **Methods:** This is an experimental study using 30 streptozotocin-induced diabetic Wistar rats that divided into 5 groups, i.e. normal rats, negative control, and three treatment groups that receive tempeh, tofu, and soy flour diet for 2 weeks. Fasting blood glucose was tested before treatment, after diabetes induction, and at the end of the study. HOMA-IR was calculated using fasting blood glucose and fasting insulin level after diabetes induction and at the end of the study. MANOVA test was used to analyzed the data statistically ( $p < 0,05$ ). **Results:** There was a significant effect from soybean product diet (tempeh, tofu, and soy flour) in reducing fasting blood glucose and HOMA-IR, with slightly better result shown in tempeh group. **Conclusion:** Soybean product such as tempeh, tofu, and soy flour have beneficial effect in reducing fasting blood glucose and improving insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats.

**Keywords:** diabetes mellitus, soybean, isoflavone, insulin resistance

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.<sup>1</sup> Diabetes merupakan suatu kondisi kronis yang memerlukan perawatan medis berkelanjutan serta penanganan dengan strategi multifaktorial. Pada orang dewasa, diabetes melitus tipe 2 (DMT2) lebih sering ditemukan dibandingkan

diabetes melitus tipe 1 (DMT1), dan memiliki karakteristik yang didominasi resistansi insulin yang diikuti gangguan fungsi sel beta pankreas. Penelitian terus dilakukan untuk mendukung perkembangan beragam intervensi yang mampu membantu mengendalikan gula darah dan meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>1,2</sup>

Data dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021 menunjukkan bahwa lebih dari 19,5 juta penduduk Indonesia menderita diabetes, dan membuat Indonesia berada di urutan kelima negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia. Jumlah ini diprediksi akan bertambah menjadi lebih dari 28 juta jiwa pada tahun 2045.<sup>3</sup> Terdapat beberapa tantangan dalam upaya pengendalian diabetes di Indonesia, antara lain tingkat *screening* yang tergolong rendah sehingga proporsi pasien diabetes yang tidak terdiagnosis relatif besar, faktor sosioekonomi yang mencakup tingkat pendidikan dan pengetahuan serta akses terhadap layanan kesehatan, juga faktor sistem jaminan kesehatan.<sup>4</sup>

Tata laksana yang komprehensif untuk diabetes melitus, terutama diabetes melitus tipe 2 meliputi pendekatan nonfarmakologis serta pendekatan farmakologis, bertujuan untuk mengendalikan kadar gula di dalam darah sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi diabetes, baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Pendekatan nonfarmakologis berupa modifikasi gaya hidup memegang peranan penting dalam tercapainya kontrol gula darah yang baik, mengingat pendekatan farmakologis dengan beragam obat antidiabetes dan/atau insulin, sekalipun secara ilmiah terbukti efektif menurunkan gula darah, namun tetap memiliki keterbatasan, baik berupa potensi efek samping, faktor biaya, dan sulitnya mencapai kepatuhan minum obat secara rutin.<sup>1</sup>

Beberapa penelitian membuktikan bahwa senyawa *isoflavone* mampu mengoreksi kondisi hiperglikemia pada model hewan percobaan yang diinduksi diabetes.<sup>5</sup> *Isoflavone* merupakan subkelas *flavonoid* yang secara struktural mirip dengan  $17\beta$ -*estradiol* dan dapat berikatan dengan *isoform*  $\alpha$  dan  $\beta$  dari reseptor estrogen, sehingga disebut juga sebagai *phytoestrogen*. Salah satu tanaman yang dikenal dengan kandungan *isoflavone* yang tinggi ialah kedelai.<sup>6</sup>

Kedelai merupakan salah satu sumber protein nabati yang sangat digemari oleh masyarakat Indonesia. Tingkat konsumsi dan kebutuhan kedelai di Indonesia mengalami peningkatan seiring pertumbuhan populasi. Sebagian besar kebutuhan kedelai di Indonesia digunakan untuk pembuatan produk olahan kedelai berupa tempe dan tahu, dan sebagian kecil digunakan untuk kebutuhan pangan lainnya.<sup>7</sup> Melihat tingginya konsumsi kedelai di Indonesia, penelitian ini bertujuan untuk mengamati potensi manfaat konsumsi kedelai sebagai bagian dari upaya pengendalian gula darah dan penyakit diabetes melitus dengan menggunakan model tikus yang diinduksi diabetes.

### Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian diet dengan produk olahan kedelai terhadap kadar gula darah puasa serta parameter resistansi insulin pada tikus yang diinduksi diabetes. Subjek dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus Wistar jantan yang terbagi ke dalam lima kelompok yaitu kelompok tikus normal (P1), kontrol negatif (induksi diabetes tanpa perlakuan-P2), kelompok perlakuan tempe (P3), perlakuan tahu (P4), dan perlakuan tepung kedelai (P5). Induksi diabetes dilakukan dengan pemberian *streptozotocin* (STZ), suatu agen yang diketahui dapat merusak sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan terjadinya hipoinsulinemia yang diikuti dengan hiperglikemia.

Kelompok perlakuan (P3-5) diberikan diet dengan produk olahan kedelai selama dua minggu. Kadar gula darah puasa diukur sebelum induksi diabetes, setelah induksi diabetes, serta setelah selesai perlakuan. Resistansi insulin diamati setelah induksi STZ dan setelah selesai perlakuan menggunakan indikator *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance* (HOMA-IR) yang dihitung dengan formula berikut:<sup>8</sup>

$$\text{HOMA-IR} = (\text{kadar gula darah puasa (mg/dl)} \times \text{kadar insulin puasa (\mu\text{U/ml})}) / 405$$

Analisis statistik dengan MANOVA dilakukan untuk melihat pengaruh perlakuan terhadap rata-rata kadar gula darah puasa dan indeks resistansi insulin dari subjek penelitian ( $p < 0,05$ ).

### Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil pengukuran kadar gula darah puasa yang dilakukan pada seluruh subjek penelitian, ditemukan bahwa pada kelompok tikus normal (P1), kadar gula darah puasa pada rentang waktu penelitian cenderung stabil, yang menunjukkan bahwa insulin bekerja dengan baik dalam merespons asupan makanan yang dikonsumsi oleh subjek penelitian. Sementara itu, pada kelompok tikus yang diinduksi diabetes dengan pemberian *streptozotocin* (STZ), terjadi lonjakan nilai kadar gula darah puasa yang tinggi dari hasil pengukuran sebelum induksi, dengan hasil pengukuran setelah induksi. *Streptozotocin* merupakan suatu agen antimikroba yang juga digunakan sebagai agen kemoterapi dari kelompok *alkylating agent*. *Streptozotocin* banyak digunakan dalam studi eksperimental untuk menginduksi

kondisi hiperglikemia sebagai model penyakit diabetes, karena STZ dapat terakumulasi dan menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas (*pancreatic beta-cell-specific cytotoxin*). Setelah diberikan, STZ akan masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas dengan bantuan *glucose transporter GLUT2*, kemudian dipecah menjadi gugus glukosa dan *methylnitrosourea*. Gugus *methylnitrosourea* dari hasil metabolisme STZ inilah yang memiliki aksi sebagai agen sitotoksik melalui modifikasi fragmen DNA yang berujung pada rusaknya sel-sel tersebut, sehingga terjadi kondisi diabetes yang bersifat *insulin-dependent*. DNA mitokondria menjadi target kerja STZ yang mengakibatkan terganggunya fungsi *signaling* metabolisme mitokondria sel  $\beta$  pankreas, yang bertanggung jawab pada pengaturan respons insulin yang diinduksi oleh glukosa.

9,10

Setelah periode perlakuan selesai, tampak bahwa rata-rata kadar gula darah puasa kelompok kontrol negatif (P2) tetap tinggi, sedangkan rata-rata kadar gula darah puasa kelompok perlakuan yang mendapatkan diet dengan produk olahan kedelai (P3-5) menunjukkan penurunan yang bermakna dengan hasil yang lebih baik teramati pada kelompok yang diberi perlakuan (diet) dengan tempe (P3). Nilai rata-rata ( $\pm$ SD) kadar gula darah puasa pada subjek penelitian dapat dilihat pada **tabel 1**.

**Tabel 1.** Rata-rata nilai hasil pengukuran kadar gula darah puasa pada subjek penelitian

| Kelompok                             | Kadar gula darah puasa (mg/dl)               |   |  |
|--------------------------------------|--|---|--|
|                                      | Sebelum perlakuan<br>( <i>mean</i> $\pm$ SD) | Setelah induksi diabetes<br>dengan STZ<br>( <i>mean</i> $\pm$ SD) | Setelah perlakuan selama 2<br>minggu ( <i>mean</i> $\pm$ SD) |
| Tikus normal (P1)                    | 67,47 $\pm$ 1,44                             | 69,16 $\pm$ 1,32<br>(tanpa induksi STZ)                           | 70,92 $\pm$ 2,03<br>(tanpa perlakuan)                        |
| Kontrol negatif (P2)                 | 66,44 $\pm$ 0,96                             | 255,90 $\pm$ 3,22   | 257,61 $\pm$ 3,39  |
| Perlakuan dengan tempe (P3)          | 67,87 $\pm$ 1,58                             | 258,21 $\pm$ 2,25   | 107,49 $\pm$ 2,51  |
| Perlakuan dengan tahu (P4)           | 68,33 $\pm$ 2,03                             | 260,52 $\pm$ 4,43   | 138,66 $\pm$ 2,01  |
| Perlakuan dengan tepung kedelai (P5) | 67,75 $\pm$ 1,69                             | 259,91 $\pm$ 2,56   | 120,86 $\pm$ 4,69  |

Hasil pengukuran indeks resistansi insulin dengan nilai HOMA-IR juga menunjukkan hasil yang serupa, yaitu perbaikan kondisi resistansi insulin setelah perlakuan dengan produk olahan kedelai, seperti yang dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Rata-rata nilai hasil perhitungan HOMA-IR pada subjek penelitian

| Kelompok                             | Nilai HOMA-IR   |  |
|--------------------------------------|---|--|
|                                      | Setelah induksi diabetes dengan<br>STZ<br>( <i>mean</i> $\pm$ SD) | Setelah perlakuan selama 2 minggu<br>( <i>mean</i> $\pm$ SD) |
| Tikus normal (P1)                    | 1,00 $\pm$ 0,02   | 1,02 $\pm$ 0,03  |
| Kontrol negatif (P2)                 | 2,64 $\pm$ 0,05   | 2,62 $\pm$ 0,05  |
| Perlakuan dengan tempe (P3)          | 1,45 $\pm$ 0,03   | 2,66 $\pm$ 0,05  |
| Perlakuan dengan tahu (P4)           | 2,69 $\pm$ 0,05   | 1,53 $\pm$ 0,03  |
| Perlakuan dengan tepung kedelai (P5) | 2,67 $\pm$ 0,03   | 1,53 $\pm$ 0,06  |

Berdasarkan hasil analisis statistik yang dilakukan baik untuk kadar gula darah puasa maupun nilai HOMA-IR, ditemukan perbedaan yang bermakna pada kedua parameter tersebut antara kelompok yang menerima perlakuan dengan produk olahan kedelai dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian diet dengan produk olahan kedelai memberikan manfaat untuk membantu memperbaiki kondisi hiperglikemia dan resistansi insulin pada model tikus yang diinduksi diabetes.

Kedelai dikenal akan kandungan *isoflavone*-nya yang tinggi (sampai dengan 3 mg/g bobot kering). Tiga tipe *isoflavone aglycone* yang terkandung dalam kedelai yaitu *daidzein*, *genistein*, dan *glycitein*. *Daidzein*, *genistein*, dan bentuk glikosidanya berkontribusi pada >90% kandungan total *isoflavone* dalam kedelai, sementara *glycitein* dan bentuk glikosidanya merupakan konsituen minor (<10%) dari keseluruhan *isoflavone* dalam kedelai. Secara struktur, *isoflavone* memiliki kemiripan dengan estradiol dalam tubuh mamalia, serta mampu berikatan dengan *isoform*  $\alpha$  maupun  $\beta$  dari *estrogen receptor* (ER), oleh karena itu sering disebut juga sebagai *phytoestrogen*. Sekalipun tidak tergolong nutrisi yang esensial, namun *isoflavone* dikenal akan berbagai manfaat yang baik untuk kesehatan tubuh. Diet dengan produk olahan kedelai dapat menjadi pendekatan nutrisi yang bermanfaat untuk penderita diabetes melitus tipe 2. Kandungan serat larut air di dalam kedelai memiliki efek *insulin-moderating* untuk membantu mengendalikan kadar gula darah.<sup>11</sup>

Bhathena dan Velasquez (2002) menjelaskan bahwa kandungan *isoflavone* di dalam kedelai bervariasi, tergantung jenis kedelai, faktor geografis tempat kedelai tersebut tumbuh, serta waktu panen. Selain itu, perbedaan metode pengolahan kedelai juga merupakan salah satu faktor yang memengaruhi kandungan *isoflavone* di dalamnya. Tepung kedelai umumnya mengandung 0,1-5 mg *isoflavones*/g protein; tempe umumnya mengandung 0,3 mg/g protein; sedangkan tahu umumnya mengandung 0,1-2 mg *isoflavones*/g protein. Protein kedelai juga kaya akan *arginine* dan *glycine*, yang terlibat dalam sekresi insulin dan glukagon dari pankreas.<sup>12</sup>

Diabetes merupakan sekelompok kelainan metabolik yang dapat disebabkan oleh abnormalitas produksi insulin, aksi insulin, maupun keduanya. Metabolisme glukosa sendiri merupakan suatu proses yang sangat kompleks, melibatkan berbagai protein dan hormon, serta banyak dipengaruhi oleh diet. Terdapat beberapa studi yang pernah dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian diet dengan produk berbahan dasar kedelai terhadap model hewan uji yang diinduksi diabetes. Rangkuman hasil studi tersebut dapat dilihat pada **tabel 3**.<sup>12</sup>

**Tabel 3.** Pengaruh diet berbahan dasar kedelai pada model hewan uji yang diinduksi diabetes<sup>12</sup>

| Model  | Perlakuan   | Dosis dan durasi                                 | Efek yang diamati   |
|--|---|--|---|
| Tikus diabetes nonobesitas                                 | Protein kedelai dengan <i>nicotinamide</i>  | 40-200 hari                                      | Penghambatan insulinitis pankreatik   |
| Tikus yang diinduksi diabetes dengan <i>alloxan</i>        | Tepung kedelai bebas lemak yang ditambahkan pada <i>whole-durum meal</i>                                | 7-12% tepung kedelai (9% protein) selama 28 hari | Perbaikan hiperglikemia dan hiperlipidemia  |
| Tikus yang diinduksi diabetes dengan <i>streptozotocin</i> | Kedelai dibandingkan dengan <i>casein</i>   | 20% protein selama 2-3 minggu                    | Penurunan <i>eicosapentaenoic acid</i> dan peningkatan <i>arachidonic acid</i>  |
| Tikus BioBreeding yang bersifat <i>diabetes-prone</i>      | Protein kedelai yang dibandingkan dengan protein hewani dan nonhewani                                   | 20-23,4% protein selama 160 hari                 | Penurunan frekuensi dan penundaan onset diabetes tipe 1   |
| Tikus Wistar obesitas dengan diabetes tipe 2               | Protein kedelai dibandingkan dengan <i>casein</i> yang ditambah dengan lemak jenuh atau lemak tak jenuh | 18% protein dan 10% lemak selama 3 minggu        | Penurunan konsentrasi <i>messenger RNA</i> dari <i>insulin receptor</i> di <i>liver</i> dan jaringan adiposa dengan pemberian protein kedelai |

Selain studi pada hewan, penelitian pada manusia juga pernah dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian kedelai pada profil gula dan lipid, serta aktivitas enzim antioksidan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Chang, dkk. (2008) melakukan penelitian pada 20 pasien diabetes melitus yang terbagi menjadi dua kelompok, masing-masing menjalani basal diet, dan salah satu kelompok diberi tambahan dengan suplemen kedelai yang mengandung 69 gram kedelai per hari selama 4 minggu. Setelah suplementasi, terdapat perbedaan kadar glukosa puasa, glukosa postprandial, serta serum trigliserida yang bermakna antara kedua kelompok, dengan hasil yang lebih baik ditunjukkan oleh kelompok yang menerima suplementasi kedelai. Selain itu, aktivitas antioksidan berupa aktivitas *catalase* dan *glutathione*

juga secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang menerima suplementasi kedelai. Walaupun secara jumlah subjek tergolong kecil, namun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kedelai dapat berkontribusi dalam manajemen penyakit diabetes dengan membantu mengendalikan profil glukosa dan lipid, serta meningkatkan pertahanan antioksidan yang sangat bermanfaat bagi penderita diabetes melitus tipe 2.<sup>13</sup>

Purwoko, dkk. (2019) melakukan studi eksperimental untuk mengamati pengaruh pemberian suplemen kacang kedelai pada 76 pasien diabetes melitus tipe 2 yang terbagi dalam dua kelompok. Hasil dari studi ini menunjukkan peningkatan level insulin secara bermakna 2 jam setelah suplementasi dengan kedelai, dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan suplementasi. Profil glukosa postprandial yang dilakukan dengan tes toleransi glukosa oral juga menunjukkan hasil yang secara signifikan lebih baik pada kelompok yang mendapatkan suplementasi dengan kacang kedelai.<sup>14</sup>

Mekanisme kerja *phytoestrogen* dalam memberikan berbagai manfaat pada kasus diabetes maupun obesitas memang belum sepenuhnya dapat dijelaskan, walaupun demikian terdapat beberapa penjelasan yang berbasis bukti ilmiah untuk melihat kemungkinan mekanisme aksi dari *phytoestrogen* terhadap homeostasis glukosa, sekresi insulin, serta metabolisme lipid (tabel 4).<sup>12</sup>

Tabel 4. Rangkuman bukti ilmiah efek metabolik dari *phytoestrogen* pada level seluler<sup>12</sup>

| <b>Isoflavone</b>   | <b>Tipe sel</b>      | <b>Mekanisme aksi</b>  |
|---|----------------------|--|
| Ekstrak kacang kedelai ( <i>daidzein</i> dan <i>genistein</i> ) | Sel intestinal       | Menghambat <i>uptake</i> glukosa ke dalam vesikel membran <i>brush border</i>  |
| <i>Genistein</i>  | Sel islet pankreatik | Meningkatkan sekresi insulin basal namun menurunkan proliferasi sel islet serta menghambat <i>glucose- and sulfonylurea-stimulated insulin receptors</i>   |
| <i>Genistein</i>  | Hepatosit            | Menurunkan inkorporasi glukosa menjadi lipid dan jumlah reseptor insulin   |
| <i>Genistein</i>  | Adiposit             | Menghambat konversi glukosa menjadi lipid total, menstimulasi lipolisis basal dan <i>epinephrine-induced lipolysis</i> , menghambat <i>insulin-stimulated glucose oxidation</i> secara <i>dose-dependent</i> |
| <i>Genistein</i>  | Sel otot rangka      | Menghambat <i>uptake</i> glukosa yang distimulasi oleh <i>uncoupling protein 3</i>   |
| <i>Coumestrol</i>   | Sel otot             | Menurunkan glikogen dan menghambat ikatan insulin dengan membran   |

Modifikasi gaya hidup, termasuk di dalamnya pengaturan pola makan dan manajemen berat badan, merupakan tulang punggung dalam tata laksana diabetes melitus. Kacang kedelai juga diketahui dapat berperan dalam upaya pengaturan diet pada penderita diabetes. Beberapa studi menunjukkan bahwa konsumsi protein kedelai dapat menstimulasi produksi *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) yang tidak hanya berperan pada respons sekresi insulin, melainkan juga dalam pengaturan nafsu makan. Pemberian protein kedelai juga menekan kadar *ghrelin* dan meningkatkan kadar *cholecystokinin*, di mana kedua hormon ini merupakan hormon yang berperan dalam pengaturan nafsu makan.<sup>15</sup>

Walaupun secara teoritis kandungan *isoflavone* relatif paling tinggi dijumpai pada tepung kedelai dibandingkan produk olahan kedelai lainnya, namun dari hasil penelitian ini, kelompok perlakuan yang menunjukkan hasil rata-rata terbaik berupa penurunan kadar gula darah puasa dan indeks HOMA-IR terkecil adalah kelompok yang menerima diet dengan tempe. Tempe merupakan hasil olahan kedelai yang melibatkan proses fermentasi, menggunakan jamur *Rhizopus oligosporus*. Jayachandran dan Xu menjelaskan bahwa hasil fermentasi kacang kedelai yang dinilai lebih baik untuk menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan jumlah *isoflavone* yang dapat dicerna, serta meningkatkan nutrisi lainnya dari kacang kedelai.<sup>16</sup> Ahnan-Winarno, dkk. (2021) menyusun sebuah *review* yang menunjukkan bahwa tempe merupakan bahan pangan sumber protein yang terjangkau, mudah dibuat, dan menawarkan berbagai manfaat untuk kesehatan. Dibandingkan dengan produk olahan kedelai yang tidak melibatkan proses fermentasi, produk fermentasi kedelai seperti tempe diketahui memiliki kandungan *isoflavone* dengan bioavailabilitas yang lebih baik, karena menyediakan jumlah *unconjugated isoflavone aglycone* seperti *daidzein* dan *genistein* yang lebih tinggi. Tempe juga dapat mempertahankan kadar *isoflavone* lebih baik saat menjalani proses

pemasakan, sehingga kadar *isoflavone*-nya ditemukan relatif lebih tinggi baik dalam tempe mentah maupun matang.<sup>17</sup>

### Kesimpulan

Kedelai merupakan sumber protein nabati yang sangat digemari di Indonesia. Kedelai diketahui kaya akan kandungan *isoflavone* yang dikenal juga sebagai *phytoestrogen*, dengan berbagai manfaat yang baik bagi kesehatan tubuh. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian diet dengan produk olahan kedelai (tempe, tahu, dan tepung kedelai) pada perbaikan kadar gula darah puasa dan indeks resistansi insulin yang dinyatakan dalam nilai HOMA-IR pada hewan uji yang diinduksi diabetes dengan *streptozotocin*. Hasil ini sejalan dengan hasil yang ditemukan dalam berbagai penelitian sebelumnya, yang menunjukkan manfaat pemberian kedelai dan produk olahannya untuk membantu memperbaiki metabolisme glukosa dan lipid yang terganggu pada penderita diabetes, obesitas, serta sindrom metabolik. Diharapkan ke depannya dapat dilakukan penelitian acak, terkontrol, pada manusia, untuk menemukan tingkat konsumsi dan bentuk olahan kedelai yang efektif memperbaiki profil gula darah sebagai bagian dari pendekatan nutrisi untuk pasien diabetes di Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S244-53.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10<sup>th</sup> edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
4. Soewondo P, Ferrario A, Tahapary DL. Challenges in diabetes management in Indonesia: a literature review. *Globalization and Health* 2013;9:63.
5. Lee J. Effects of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*. 2006;79(16):1578-84.
6. Pilsakova L, Rieckansky I, Jagla F. The Physiological Actions of Isoflavone Phytoestrogens. *Physiol Res*. 2010;59(5):651-64.
7. Ningrum IH, Irianto H, Riptanti EW. Analysis of soybean production and import trends and its import factors in Indonesia. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci*. 2018;142:012059.
8. Abed MT, Al-Nimer MSM, Al-Rawi KA. The effect of short-term metformin therapy on insulin resistance among obese males in Al-Ramadi, Iraq. *Saudi Journal of Obesity* 2014;2(1):24-7.
9. Damasceno DC, Netto AO, Lessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Sinzato YK, et al. Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:819065.
10. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008;51(2):216-26.
11. Dixit AK, Antony JIX, Sharma NK, Tiwari RK. Soybean constituents and their functional benefits. In: *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*. 2011:p.367-83.
12. Bhatena SJ and Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1191–201.
13. Chang JH, Kim MS, Kim TW, Lee SS. Effects of soybean supplementation on blood glucose, plasma lipid levels, and erythrocyte antioxidant enzyme activity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutr Res Pract*. 2008;2(3):152–7.
14. Purwoko AE, Astuti I, Asdie AH, Sugiyanto. Effect of Soybean-based Food Supplement on Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indonesian J Pharm* 2019;30(3):208-16.
15. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite Regulatory Hormone Responses to Various Dietary Proteins Differ by Body Mass Index Status Despite Similar Reductions in ad Libitum Energy Intake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(8):2913-9.
16. Jayachandran M and Xu B. An insight into the health benefits of fermented soy products. *Food Chem*. 2019;271:362-71.
17. Ahnan-Winarno AD, Cordeiro L, Winarno FG, Gibbons J, Xiao H. Tempeh: A semicentennial review on its health benefits, fermentation, safety, processing, sustainability, and affordability. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2021;20(2):1717-67.

# Thoracal Segmental Spinal Anesthesia for Lower Back Lipoma Excision: a Case Report

Christanto Suryo, I Wayan Widana

Anesthesiology and Intensive Care Department, Wangaya Regional Public Hospital, Bali

## Abstract

**Background:** General anesthesia is the most preferred anesthetic management for lower back surgery, considering the location and practicality. However, multiple studies showed that regional anesthesia, particularly thoracal segmental spinal anesthesia, had more advantages compared to general anesthesia. **Case presentation:** We report a 19-year-old woman admitted to the OR for infected lipoma in lower back region, located in thoracal 12<sup>th</sup>, who underwent successful thoracal segmental spinal anesthesia. **Conclusion:** This is an original case report which showed significance of thoracal segmental spinal anesthesia and the advantages compared to general anesthesia.

## Background

Thoracal spinal anesthesia has emerged as one of the most promising anesthetic technique in recent times. First proposed by Thomas Jonnesco, under a paper titled General Spinal Anesthesia in 1909, which stated that there were two proposed sites in thoracic spine to approach subarachnoid spaces. The high thoracic site, located between the first and second thoracic vertebrae, would provide a deep and perfect analgesia for head, neck, and upper members, whilst the lower thoracic site, located between the 12<sup>th</sup> thoracic and 1<sup>st</sup> lumbar vertebrae, would provide anesthesia for the lower segment of the body. He also mentioned that the middle thoracal approach was more difficult and unnecessary compared to the other two sites.<sup>1</sup> Later, Framin et al. and van Zudert et al. proposed segmental spinal block using low thoracic puncture for laparoscopic cholecystectomy. Since then, regional anesthesia has improved in feasibility and safety of spinal anesthesia through thoracic approach.<sup>2</sup> General anesthesia (GA) is currently the standard procedures for most surgeries. In this case, we present a successful case of thoracal segmental spinal anesthesia in infected lipoma located in 12<sup>th</sup> thoracal (T12) level.

## Case Presentation

A 19-year-old female was admitted to the operating room for infected lipoma in lower back region. The patient had no prior history of disease, including diabetes, hypertension, and asthmatic events. Routine noninvasive monitoring showed blood pressure 114/73 mmHg, heart rate 69 bpm, and respiratory rate 16 times per minute. The lipoma was located at the left side, between infrascapular and lumbar region, at T12 level. Patient was on American Society of Anesthesiologist Physical Status (ASA-PS) I.

Thoracal segmental spinal anaesthesia was selected for this patient. Premedication regimen was 10 mg dexamethasone, 10 mg diphenhydramine, and 4 mg ondansetron. Patient was positioned in left lateral decubitus position. The landmark then identified by counting up from the 12<sup>th</sup> rib margin, which is the lumbar 1 spinous process. The 7<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> thoracal (T7-8) was marked as the injection site, then the field was sterilized using povidone iodine, and closed with sterile drape.

Local anaesthetic with 1% lidocaine was injected into the selected area. With the midline approach, a 29<sup>th</sup> gauge needle was introduced into the T7-8. After a clear flow of CSF was seen at the hub of the needle, 5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine was injected intrathecally. The sensory block was adequate at 5<sup>th</sup>–6<sup>th</sup> thoracal level, as the patient mention of unresponsiveness to pinprick test at under the level of nipple line and left leg was still able to move but unable to be raised, indicating of Bromage Score I, and surgery can be started.

During intraoperative period, vital signs was stable with blood pressure average 115/80 mmHg, heart rate 80 bpm, and respiratory rate 14 times per minute. Surgery was over in 45 minutes. The patient then was transferred to the recovery room for further observation. For postoperative analgesia, the patient was given 200 mcg fentanyl in 5% dextrose.

### Discussion

Although a couple of anesthetic technique is available, considering the type and location of the surgery, general anesthesia might be the preferred anesthetic of choice. Greater patient acceptance, duration, and capacity for secure airway in the most position, including lateral decubitus and prone might be some considerations in the decision making. However, multiple studies shows that regional anesthesia is more effective. Pierce et al. (2017) shows that spinal anesthesia (SA) was associated with shorter surgery duration, total anesthesia duration, time from entering OR until incision, time from bandage replacement until exiting the operating room, and the length of hospitalization, compared to general anesthesia.<sup>3</sup> Finsterwald et al. (2018) also reported that spinal anesthesia was associated with better perioperative hemodynamic stability.<sup>4</sup> Scott et al. (2011) also showed that pulmonary complications were more common in patients underwent GA compared to regional anesthesia. Two retrospective studies shown that SA resulted in better outcome compared to GA in patients underwent surgeries on lumbar spine.<sup>5</sup>

The term segmental spinal means blocking of the required dermatomes essential for the proposed surgical procedure with very low effective local anesthetic drug dose.<sup>6</sup> As mentioned above, initially, there were only two proposed sites for spinal anesthesia, with the middle thoracic were deemed unnecessary. Most anesthesiologists are hesitant to perform spinal anesthesia above the termination of the conus medullaris due to fear of injuring the spinal cord. However, the anatomy of the thoracic spinal canal has been investigated using MRI in 50 patients. It was shown by MRI that middle to lower thoracic segment of the cord lies anteriorly, while the space of cerebrospinal fluid was located between the dura mater and the cord, whilst the spinal cord and the cauda equina are touching the dura mater posteriorly in the lumbar region. The space between the dura mater and spinal cord was 5.19 mm, 7.75 mm, and 5.88 mm in T2, T5, and T10, respectively. The angle of entry between the intersection of T5 and T6, an angle of 45° was found, thus increasing the distance from the tip of the needle to the posterior surface of the cord. A previous study also reports greater depth of posterior subarachnoid space at midthoracic levels than at lumbar and upper thoracic levels. This means that needle advancement without touching the cord was possible.<sup>7,8</sup>

A couple of studies have been performed to evaluate the application of thoracal spinal segmental anesthesia. Some of the studies include location of penetration, baricity of local anesthesia used, and type of surgery performed. Low thoracic puncture between T10-T11 was performed in 300 elective surgery patients. Of all patients, 20 experienced paresthesia, which was all transient with no neurological complications observed, and deemed safe to perform. Another study of thoracal segmental spinal anesthesia performed in T5-T6 using 5 mg hyperbaric bupivacaine with fentanyl as adjuvant in breast surgery compared to general anesthesia, showed advantages such as lower incidences of nausea and vomiting, better postoperative analgesia, shorter recovery time, and earlier hospital discharge.<sup>7</sup> A study between two groups of 200 orthopedic patients, operated under thoracal spinal anesthesia using isobaric or hyperbaric 0.5% bupivacaine showed that 10 mg hyperbaric bupivacaine provided a shorter motor and sensory block duration than isobaric solution. After placed in supine position, duration of sensory block was higher than motor block with hyperbaric bupivacaine, and duration of motor block was higher than sensory with isobaric. It was concluded in the study that hyperbaric solution was better suited for thoracic spinal anesthesia as it provided longer sensitive block. Our case also used hyperbaric solution and it provided good patient satisfaction results and shorter duration of surgery, compared to general anesthesia.<sup>9</sup> Orthopedic surgery, laparoscopic cholecystectomy, caesarean section in severe preeclampsia, breast cancer surgery, and even lumbar spine surgery are several types of surgery that could be done with thoracal segmental spinal anesthesia. Those study shows that thoracal segmental spinal anesthesia provides adequate anesthesia, better pain control, early sensory recovery, decrease length of hospitalization, lower incidence of severe postoperative complications (DVT, pulmonary embolism, pneumonia, etc.) and motor function with maximal haemodynamic stability compared to general anesthesia.<sup>2,3,10,11</sup>

### Conclusion

Thoracal segmental spinal anesthesia is an anesthetic option for many types of surgery, including lower back surgery. Not only it can be done safely, but it proposes many advantages over general anesthesia. Further studies are needed to be done for the usage of thoracal segmental spinal anesthesia to increase the application of this technique.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Imbelloni LE, Gouveia MA. Thoracic spinal anesthesia. *J Anesth Crit Care*. 2016;4(5):11-2.
2. Ellakany M. Comparative study between general and thoracic spinal anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Egypt J Anaesth*. 2013;29:375-81.
3. Pierce JT, Kosiratna G, Attiah MA, et al. Efficiency of spinal anesthesia versus general anesthesia for lumbar spinal surgery: a retrospective analysis of 544 patients. *Local Reg Anesth*. 2017;10:91-8.
4. Finsterwald M, Muster m, Farshad M, et al. Spinal versus general anesthesia for lumbar spine surgery in high risk patients: Perioperative hemodynamic stability, complications and costs. *J. Clin. Anesth*. 2018;46:3-7.
5. Attari MA, Mirhosseini SA, Honarmand A, et al. Spinal anesthesia versus general anesthesia for elective lumbar spine surgery: A randomized clinical trial. *JRMS*. 2011;16(4):524-9.
6. Paliwal NW, Ingle J, Lawhale S, et al. Segmental spinal vs general anaesthesia inpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A comparative study. *Medpulse International Journal of Anesthesiology*. 2020;14(3):77-83.
7. Imbelloni LE, Sakamoto JW, Viana EP, et al. Segmental Spinal Anesthesia: A Systematic Review. *J Anesth Clin Res*. 2020;11(6):1-6.
8. Shatri G, Singh A. Thoracic Segmental Spinal Anesthesia. [Updated 2022 Jan 25]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572087/>.
9. Imbelloni LE, Gouveia MA. A comparison of thoracic spinal anesthesia with low-dose isobaric and low-dose hyperbaric bupivacaine for orthopedic surgery: A randomized controlled trial. *Anesth Essays Res*. 2014;8(1):26-31.
10. Paliwal N, Maurya N, Suthar OP, et al. Segmental thoracic spinal anesthesia versus general anesthesia for breast cancer surgery: A prospective randomized-controlled open-label trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022. doi:10.4103/joacp.JOACP\_679\_20
11. Chauhan R, Sabharwal P, Sarna R, et al. Thoracic spinal anesthesia for caesarean section in severe pre-eclampsia: exploring a new dimension. *Ains-Shams J Anesthesiol*. 2021;13(22):1-4.

# Sistem Penghantaran Obat dengan Misel Polimer

## Alasen Sembiring Milala

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

### Abstrak

Saat ini dapat dikatakan sebagai era nanoteknologi, karena teknologi ini digunakan hampir di segala bidang, termasuk bidang teknologi farmasi yang mulai gencar mengembangkan sediaan farmasi dengan dengan sistem nano. Salah satu sistem nano tersebut berupa misel polimer, yang umumnya memiliki ukuran partikel di bawah 100 nm. Berdasarkan hasil riset, misel polimer terbukti mampu meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas obat yang bersifat hidrofobik. Terdapat beberapa metode pembuatan misel polimer yang masing-masing memiliki keunggulan dan kekurangan. Evaluasi yang dilakukan untuk mengkarakterisasi misel polimer di antaranya adalah penentuan *critical micelle concentration* (CMC), ukuran partikel, karakteristik permukaan, stabilitas, dan uji pelepasan. Walaupun sebagian besar riset misel polimer diaplikasikan dalam bidang onkologi dengan rute pemberian intravena, namun saat ini semakin banyak peneliti yang mengembangkan riset pengembangan obat untuk rute pemberian per oral. Dengan semakin banyak riset terkait penerapan teknologi misel polimer untuk obat per oral, diharapkan dapat mendorong uji klinik seperti yang dilakukan pada obat-obatan intravena.

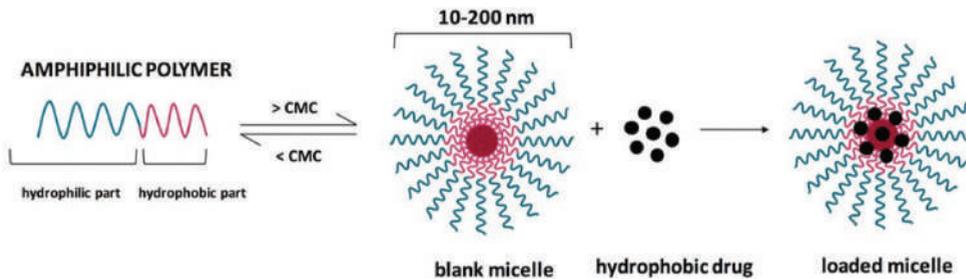
### Abstract

Today is the era of nanotechnology, where almost all fields use nanotechnology. Likewise, the field of pharmaceutical technology is currently intensively developing pharmaceutical preparations using nanosystem. One of these nanosystems is polymeric micelles, which generally have particle size below 100 nm. Research showed that polymeric micelles have been proven to increase the solubility and bioavailability of hydrophobic drugs. There are several methods that can be used in polymeric micelles preparation, each of which has advantages and disadvantages. In order to characterize polymer micelles, parameter evaluation includes determination of critical micelle concentration (CMC), particle size, surface characteristics, stability, and release tests. Although most of the research on polymer micelles was applied in the field of oncology by the intravenous route of administration, researchers are currently developing drug delivery system using polymer micelles for oral route of administration. It can be further expected to initiate clinical research like such that has been done on intravenous administration.

### Pendahuluan

Misel polimer merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang tergolong ke dalam jenis sistem nano. Polimer yang digunakan untuk membuat misel adalah polimer yang bersifat amfifilik. Jenis polimer yang banyak digunakan adalah yang tergolong kopolimer, yaitu polimer yang dalam rantainya memiliki dua atau lebih jenis monomer yang berbeda. Misel polimer adalah agregat dari molekul polimer

yang bersifat amfifilik dengan gugus hidrofobik di dalam inti serta gugus hidrofilik pada permukaan yang kontak dengan air (Gambar 1). Gugus hidrofilik berperan untuk menstabilkan dan melindungi struktur nano, sedangkan gugus hidrofobik berperan untuk menyerap dan mengatur pelepasan obat yang dijerap struktur nano. Pada umumnya, misel yang dihasilkan memiliki ukuran partikel yang relatif kecil, yaitu antara 10 hingga 200 nm.



Gambar 1. Skema misel polimer<sup>1</sup>

Misel polimer menunjukkan karakteristik khusus berupa koloid teragregasi yang terbentuk dari polimer amfifilik. Pada konsentrasi di bawah *critical micelle concentration* (CMC), polimer berupa molekul tunggal, sedangkan pada konsentrasi di atas CMC, polimer merakit diri menjadi misel polimer yang menata inti lipofilik di bagian internal dan cangkang hidrofilik di bagian eksternal. Selama beberapa tahun terakhir, riset sistem nano misel polimer meningkat, tidak hanya karena misel polimer mampu meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat hidrofobik, tetapi juga karena kelebihan yang ditunjukkan dalam uji *in vivo*.<sup>2,3</sup> Telah diketahui bahwa sebagian besar bahan aktif obat bersifat hidrofobik, sukar larut dalam air, sehingga sistem nano misel polimer sangat menjanjikan sebagai pembawa yang mampu meningkatkan kelarutan obat hidrofobik dalam air sekaligus meningkatkan bioavailabilitasnya.

#### Keunggulan sistem nano misel polimer

Sistem nano misel polimer memiliki beberapa keunggulan. Pertama adalah ukuran partikelnya yang sangat kecil, beberapa literatur menuliskan antara 10 hingga 100 nm dengan rentang distribusi yang sempit.<sup>4,5</sup> Dengan rentang yang sempit, sistem nano misel polimer bersifat relatif stabil pada sirkulasi aliran darah. Kedua, misel polimer mampu meningkatkan kelarutan dalam air bagi obat-obatan yang bersifat hidrofobik. Misel polimer dapat mengikat molekul obat hidrofobik pada inti misel dan mempertahankan kelarutannya dalam air dengan menghambat agregasi *intermicellar* inti hidrofobik dengan cangkang yang bersifat hidrofilik. Yang ketiga adalah potensi toksisitas yang relatif rendah. Jika dibandingkan dengan misel yang dibuat dari surfaktan yang memiliki berat molekul yang rendah, maka misel polimer memiliki profil keamanan yang lebih baik. Selain itu, misel polimer memiliki CMC yang jauh lebih rendah dibandingkan misel yang terbuat dari surfaktan. Keempat, terdapat banyak jenis senyawa kimia yang dapat dimasukkan ke dalam misel polimer. Senyawa kimia yang banyak diteliti adalah senyawa organik dengan berat molekul rendah dan bersifat hidrofobik. Semua keunggulan ini ditampilkan pada perubahan profil farmakokinetik yaitu peningkatan waktu tinggal rata-rata lebih lama obat dalam aliran darah, peningkatan bioavailabilitas, penurunan dosis, dan kemungkinan penurunan toksisitas organ nonspesifik pada penghantaran obat ke jaringan target.<sup>3,6</sup>

#### Kekurangan sistem nano misel polimer

Di samping keunggulan yang telah dijelaskan sebelumnya, misel polimer juga memiliki kekurangan yaitu tingkat pemuatan obat yang relatif rendah, efisiensi penyerapan yang rendah, dan stabilitas misel yang buruk. Hambatan utama yang menantang penerapan misel polimer untuk penghantaran obat untuk pemberian dengan rute per oral adalah pemuatan obat yang terbatas serta efisiensi penyerapan yang rendah. Stabilitas misel polimer yang buruk dalam kondisi fisiologis, khususnya di saluran gastrointestinal, merupakan tantangan lain untuk penghantaran obat oral. Setelah pemberian oral, misel akan terpapar perubahan pH, garam empedu, dan enzim pencernaan yang menyebabkan misel polimer dapat rusak.<sup>7</sup>

Kekurangan lain dari sistem misel polimer adalah metode pembuatan yang belum mantap dalam proses memasukkan zat aktif ke dalam inti misel polimer. Sampai sekarang belum terdapat metode pembuatan universal yang berlaku untuk semua polimer.<sup>4</sup> Hal ini menyebabkan sebagian metode mengalami kendala untuk melakukan *scaling up* dari skala kecil di laboratorium menjadi skala industri yang besar.

### Pemilihan karakteristik polimer

Sifat fisik dan biologis misel polimer bergantung pada sifat blok awal yang digunakan untuk pembuatan misel, oleh karena itu, pemilihan polimer yang sesuai sangat penting untuk desain awal struktur misel yang diperlukan dalam penghantaran obat. Pemilihan polimer ini memengaruhi karakteristik misel yang dihasilkan, seperti toksisitas, biodistribusi, farmakokinetik, dan kompatibilitas klinis.<sup>8</sup> Selain melarutkan bahan aktif, ujung hidrofobik kopolimer amfifilik juga berfungsi untuk pelepasan terkontrol atau pelepasan obat yang responsif terhadap rangsangan. Di sisi lain, berat molekul dan sifat kimia cangkang yang hidrofilik mengatur sifat *stealth* (berlindung) dan kinetika sirkulasi misel. Kompatibilitas antara inti misel dan bahan aktif merupakan faktor penting untuk pembentukan misel polimer dan mengatur kemampuan penyerapan sistem pembawa.

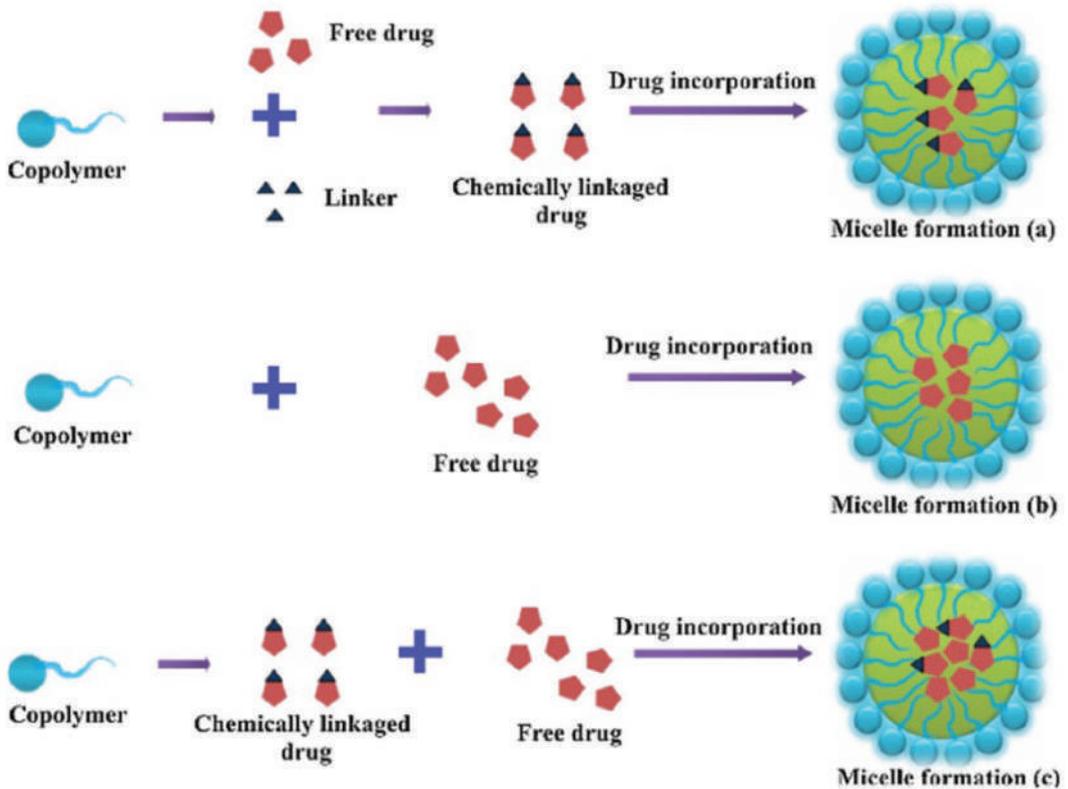
Efisiensi penyerapan misel juga bergantung pada keseimbangan gugus hidrofilik-lipofilik (*hydrophilic-lipophilic balance*/HLB) kopolimer blok dan rasio polimer terhadap obat (zat aktif). Mayoritas misel polimer yang digunakan dalam aplikasi farmasi dikembangkan dari kopolimer *diblock* amfifilik (hidrofilik-hidrofobik), *triblock* (hidrofilik-hidrofobik-hidrofilik/fobik), dan *multiblock* (hidrofilik-hidrofobik-hidrofobik).<sup>9</sup> Jenis kopolimer yang paling sering digunakan dalam membuat misel polimer adalah kopolimer diblok atau triblok yang bersifat amfifilik. Blok hidrofilik yang paling umum digunakan adalah *polyethylene glycol* (PEG) atau *polyethylene oxide* (PEO). PEG bersifat sangat larut dalam air sehingga mampu menghalangi interaksi protein dan interaksi permukaan sel yang menurunkan penyerapan partikel oleh sistem retikuloendotelial (*reticuloendothelial system*/RES) sehingga meningkatkan waktu paruh dalam plasma dari bahan aktif dalam misel polimer.

Salah satu bahan amfifilik yang paling banyak dipelajari untuk membuat misel polimer adalah turunan kopolimer blok *polyethylene oxide-polypropylene oxide-polyethylene oxide* (PEO-PPO-PEO).<sup>10</sup> Blok hidrofobik lainnya seperti *polycaprolactone* (PCL) alifatik, *polylactide* (PLA), *poly(lactic-co-glycolic acid)*/PLGA, dan *polycaprolactone-co-poly-D,L-lactic acid* (PCLLA) juga banyak diteliti.<sup>11</sup> Dari berbagai jenis polimer tersebut, PCL adalah polimer semikristal dan biokompatibel yang digunakan sebagai implan, *stent*, benang bedah, prostetik, dan dalam penghantaran obat. Tingkat hidrofobisitas PCL jauh lebih tinggi daripada PPO, sehingga menjamin stabilitas yang lebih baik serta kapasitas angkut yang lebih tinggi.

Selain PCL, gugus hidrofobik lain seperti *poly (acrylic acid)*, *phosphorylcholine*, *carboxymethyl chitosan*, *dextran*, *polyethylenimine* (PEI), *poly-L-lysine* (PLL), dan *polyallylamine* (PAA) telah digunakan dalam riset pengembangan obat sebagai tulang punggung polimer.<sup>12-19</sup> Pemilihan gugus hidrofobik dilakukan berdasarkan kemudahan fabrikasi, stabilitas, dan biaya keseluruhan bahan. Gugus hidrofobik yang umumnya diteliti untuk sintesis kopolimer cangkang (*graft*) adalah PCL, PLA, PLGA, alkil rantai panjang kolesterol, dan PEO.<sup>20</sup> Pemilihan rantai hidrofobik diatur oleh pilihan strategi penyerapan obat, seperti jebakan fisik atau konjugasi kimia obat dengan gugus hidrofobik dari misel polimer.

### Strategi formulasi misel polimer

Penyerapan obat menjadi misel polimer dapat dicapai dengan konjugasi kimia, jebakan fisik, atau kombinasi keduanya seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Strategi penyerapan obat dalam misel polimer melalui (a) konjugasi kimia, (b) jebakan fisik, dan (c) kombinasi (a) dan (b)<sup>9</sup>

Dalam metode konjugasi kimia, ikatan kovalen terbentuk antara obat dan inti misel yang bertindak sebagai penstabil dan mengikat molekul obat hingga mencapai tempat kerja.<sup>21</sup> Misel yang terkonjugasi secara kimia memiliki stabilitas yang lebih baik daripada misel yang terperangkap secara fisik jika interaksi hidrofobik antara obat terkonjugasi dan inti lebih tinggi.<sup>22</sup> Interaksi di tempat kerja obat ketika melepaskan zat aktif dari polimer dapat dipicu oleh pH, ion, suhu, sinyal endogen peptida, dan enzim. Tidak seperti misel yang terjebak secara fisik, misel yang terkonjugasi secara kimia dianggap sebagai entitas kimia baru karena modifikasi struktural dan kimianya dalam kompleks obat-kopolimer. Yoo dan Park (2001) mengkonjugasikan *doxorubicin* (DOX) ke gugus hidroksil terminal PLGA untuk menghasilkan konjugat obat-kopolimer (DOX-PLG-A-mPEG), yang mempertahankan pelepasan DOX lebih baik daripada misel PEG-PLGA yang baru yang mengandung DOX yang terjebak secara fisik.<sup>23</sup>

Dalam metode jebakan fisik, obat langsung dimasukkan ke inti misel melalui interaksi hidrofobik.<sup>24</sup> Fares dkk. (2018) telah melakukan penelitian misel polimer dengan bahan aktif *lacidipine* menggunakan kombinasi Pluronic P-123 dan Pluronic F-127. Misel polimer *lacidipine* yang dibuat dengan metode hidrasi film tipis menunjukkan kelarutan 450 kali lipat dibandingkan *lacidipine* bebas dan meningkatkan laju disolusi secara signifikan. Studi bioavailabilitas formula misel polimer *lacidipine* yang diberikan secara oral pada kelinci membuktikan peningkatan AUC 6,85 kali lipat dibandingkan dengan suspensi oralnya.<sup>25</sup>

Kombinasi metode fisik dan kimia dari jebakan obat juga telah diteliti untuk membuat nanopartikel misel mPEG-PCL yang memuat DOX dan *paclitaxel* (PTX).<sup>13,14</sup> DOX langsung terkonjugasi secara kimia ke dalam kopolimer PCL, sementara PTX dijerap secara fisik. Awalnya, mPEG-PCL disintesis, diikuti dengan pengenalan gugus -CHO menggunakan *4-formylbenzoic acid* untuk konjugasi dengan DOX oleh ikatan basa Schiff. Strategi ini membantu dalam penghantaran obat hidrofobik dan hidrofilik dalam satu sistem misel yang sama. Pelepasan kedua obat lebih tinggi pada pH 5 daripada pada pH 7,4. Pelepasan DOX lebih tinggi daripada PTX, dan PTX yang bersifat hidrofobik menunjukkan pelepasan yang relatif lebih lambat.

Metode jebakan fisik lebih disukai daripada metode konjugasi kimia karena tidak memerlukan modifikasi kimia terhadap obat untuk dikonjugasi. Metode fisik memungkinkan penggabungan obat dan kopolimer dalam pelarut organik atau dalam air. Pemilihan pelarut tergantung pada HLB polimer. Sebagian besar metode fisik memerlukan pelarut organik yang pada tahap selanjutnya dihilangkan dari larutan misel polimer dengan penguapan.<sup>26</sup>

#### Metode pembuatan misel polimer secara fisik

Terdapat dua kelas utama metode yang dapat diterapkan untuk merakit misel secara fisik, yaitu metode yang melibatkan dispersi polimer dalam pelarut berair, serta metode kedua di mana obat didispersikan dengan polimer atau dilarutkan dalam pelarut organik. Pemilihan metode pembuatan ini utamanya bergantung pada sifat fisikokimia kopolimer. Berikut adalah beberapa metode pembuatan yang sering digunakan:

##### a. Disolusi langsung

Ini adalah metode yang umum digunakan dalam pembentukan misel untuk blok kopolimer dengan kelarutan air yang tinggi. Dalam media berair, obat dilarutkan bersama dengan polimer yang membutuhkan pengadukan dan pemanasan untuk pemuatan obat ke dalam misel. Metode ini memiliki kekurangan yaitu efisiensi penyerapan yang relatif rendah serta pemuatan obat yang rendah.<sup>5,26,27</sup>

##### b. Penguapan pelarut

Dalam metode ini, pelarut organik yang mudah larut dalam air, seperti *acetonitrile tetrahydrofuran*, *acetone* dan *methanol*, digunakan untuk melarutkan obat dan kopolimer. Pelarut yang sesuai dipilih untuk melarutkan bahan aktif dan polimer. Setelah larut, fase berair dimasukkan ke dalam campuran, kemudian diaduk terus menerus untuk menghilangkan pelarut organik. Pada saat fase organik diuapkan terjadi pembentukan misel. Meskipun metode ini memiliki keunggulan dalam *up scaling*, metode ini hanya dapat digunakan untuk membuat misel dengan polimer yang memiliki *hydrophilic-lipophilic balance* (HLB) yang tinggi.

##### c. Emulsi minyak dalam air

Dalam metode ini bahan aktif yang bersifat hidrofobik dilarutkan dalam pelarut *chloroform*, *dichloromethane*, atau *ethyl acetate* yang tidak dapat bercampur dengan air. Air suling ditambahkan untuk membentuk emulsi tipe minyak dalam air. Pelarut organik diuapkan secara perlahan untuk memperoleh misel yang mengandung obat. Berdasarkan penelitian, metode emulsifikasi menunjukkan efisiensi yang lebih baik pada enkapsulasi DOX dengan misel PEO-b-PBLA yang memiliki pemuatan DOX sebesar 12% (b/b) dibandingkan dengan metode dialisis yang hanya memiliki pemuatan 8% (b/b) DOX.<sup>28</sup> Keunggulan dari metode ini adalah kemudahan pembuatan dan ukurannya yang seragam. Selain itu metode ini memiliki potensi *up scaling* yang baik.<sup>29</sup> Kelemahan metode ini adalah kesulitan dalam menghilangkan obat bebas dan menguapkan pelarut organik.

##### d. Hidrasi film tipis

Dalam metode ini bahan aktif hidrofobik, kopolimer dilarutkan dalam pelarut organik. Pelarut diuapkan menggunakan *rotary evaporator* yang menghasilkan pembentukan film tipis yang kering. Media berair ditambahkan ke film dan diaduk serta disonikasi sehingga terbentuk misel polimer. Teknik ini adalah metode termudah untuk membuat misel, yang tidak memerlukan penggunaan bahan mahal, peralatan yang sulit, dan tidak memerlukan penggunaan tekanan atau suhu tinggi. Dengan menggunakan metode hidrasi film tipis, Fares dkk. (2018) berhasil membuat misel polimer yang menunjukkan menunjukkan kelarutan *lacidipine* 450 kali lipat dibandingkan *lacidipine* bebas.<sup>25</sup> Kekurangan metode hidrasi film tipis adalah efisiensi penyerapan yang rendah.

##### e. Dialisis

Metode ini digunakan jika kopolimer amfifilik memiliki kelarutan air yang rendah. Dalam metode ini blok kopolimer dan obat hidrofobik dengan kopolimer dilarutkan dalam pelarut organik yang campur dengan air (*dimethyl sulfoxide* (DMSO), N, N- *dimethylformamide* (DMF), *acetonitrile* (ACN), *tetrahydrofuran* (THF), *acetone*, atau *dimethylacetamide*). Larutan tersebut ditempatkan dalam kantung dialisis, kemudian direndam ke dalam air yang menginduksi pembentukan misel polimer. Metode dialisis cocok untuk obat hidrofobik dan kopolimer yang larut dalam pelarut organik. Metode dialisis digunakan secara luas dalam pembuatan misel polimer di laboratorium, tetapi tidak cocok untuk skala industri.<sup>30</sup> Kekurangan utamanya adalah sulit untuk menghilangkan pelarut organik dan obat bebas dari kopolimer blok dalam pelarut organik. Selain itu metode dialisis membutuhkan waktu yang lama dalam pembuatannya dan menghasilkan banyak air limbah.

##### f. Pengeringan beku

Dalam metode ini kopolimer dan bahan aktif dilarutkan dalam campuran pelarut berair dengan pelarut organik seperti air dan *tert-butanol* dan selanjutnya diliofilisasi. Campuran beku-kering yang diperoleh dilarutkan dengan menambahkan pembawa injeksi yang secara spontan membentuk misel berisi obat. Obat-obatan dan kopolimer dilarutkan dalam campuran air dan pelarut organik. Metode ini *feasible* untuk

produksi skala besar, tetapi terbatas pada blok kopolimer dan struktur obat yang larut dalam *tert-butanol*.<sup>30</sup> Metode pengeringan beku ini tergolong sederhana dan hemat biaya.<sup>5</sup> Kekurangan metode ini adalah risiko adanya pelarut organik sisa pada produk akhir.<sup>26</sup>

### Evaluasi dan karakterisasi misel polimer

Evaluasi misel merupakan langkah pertama yang harus dilakukan setelah preparasi misel. Karakterisasi ini memberikan gambaran tentang *critical micelle concentration* (CMC), ukuran dan morfologi, karakteristik permukaan, stabilitas, serta profil pelepasan bahan aktif misel polimer.

#### 1. CMC (*critical micelle concentration*)

Salah satu fitur yang paling relevan untuk mengevaluasi stabilitas sistem misel polimer adalah CMC. CMC merupakan parameter mendasar, karena misel mengalami beberapa variasi lingkungan, seperti perubahan pH, kekuatan ionik, paparan media yang berbeda dengan banyak protein dan sel, serta pengenceran pada saat pemberian oral atau injeksi intravena. CMC misel dapat ditentukan dengan mengukur perubahan tajam dalam parameter fisik yang terjadi pada CMC, seperti metode pengukuran tegangan permukaan.

Metode yang paling umum dalam evaluasi CMC antara lain spektroskopi fluoresensi, pengukuran tegangan permukaan, spektroskopi UV-Vis, dan hamburan cahaya dinamis (*dynamic light scattering/DLS*).<sup>31</sup> Teknik yang disukai dalam menentukan CMC karena sensitivitasnya yang tinggi adalah metode yang melibatkan penggunaan pewarna fluorogenik, seperti *pyrene*.<sup>32</sup> *Pyrene* adalah molekul yang memiliki hidrofobisitas tinggi dan sensitivitas tinggi terhadap polaritas media sekitarnya.<sup>33</sup> Ketika misel terbentuk, *pyrene* dipartisi pada inti hidrofobik dan dengan demikian, nilai CMC dapat ditentukan. Pendekatan lain dalam penentuan CMC menggunakan spektroskopi UV-Vis. Dalam hal ini, molekul pewarna hidrofobik yang dilarutkan dalam pelarut organik ditambahkan pada polimer amfifilik konsentrasi yang rendah (di bawah CMC); sehingga tidak ada partisi pewarna terjadi, karena tidak adanya misel, namun ketika konsentrasi polimer meningkat, terjadi peningkatan absorpsi di atas CMC. Perubahan nilai absorpsi yang tajam ini merupakan indikasi nilai CMC.

#### 2. Ukuran dan distribusi ukuran misel

Ukuran misel adalah salah satu fitur terpenting terkait rute pemberian obat. Sebagai contoh, misel dengan ukuran kecil (10-100 nm) memiliki kapasitas untuk menghindari *clearance* di ginjal dan menghindari penangkapannya di sistem retikuloendotelial di hati dan limpa, membuatnya cocok sebagai sistem penghantaran obat dan sesuai untuk pemberian dengan rute intravena.<sup>34</sup> Di sisi lain, untuk pemberian oral, telah diamati bahwa sistem pembawa nano dengan ukuran di bawah 300 nm menunjukkan kemampuan untuk mengatasi *mucous clearance* di gastrointestinal dengan cepat.<sup>35</sup> Data distribusi ukuran partikel dan ukuran partikel sistem nano dapat diperoleh secara langsung dengan DLS. Teknik ini paling disukai untuk menentukan diameter hidrodinamik misel karena reproduibilitas, kesederhanaan, dan kecepatannya. Mikroskop gaya atom (*atomic force microscopy/AFM*) dan mikroskop elektron transmisi (*transmission electron microscopy/TEM*) adalah dua teknik alternatif dalam menentukan ukuran misel. Bentuk misel dan dispersi ukuran dapat dikarakterisasi dengan metode ini.

#### 3. Karakteristik permukaan

Perilaku misel juga ditentukan oleh karakteristik permukaan, yang mengatur stabilitas pada injeksi intravena dan juga interaksi dengan mukus dan epitel. Sesuai dengan hasil yang diperoleh pada nanopartikel polimer padat, permukaan netral dan hidrofilik mengurangi pembentukan korona protein dan meningkatkan waktu sirkulasi setelah injeksi intravena.<sup>36</sup> Sebaliknya, misel dengan potensial zeta positif menunjukkan stabilitas yang sangat rendah dalam cairan biologis karena pengikatan protein nonspesifik dan peningkatan agregasi *in vivo*.<sup>37,38</sup> Permukaan netral dan hidrofilik juga meningkatkan sifat penetrasi terhadap mukus, khususnya dalam kasus pemberian oral.<sup>39,40,41</sup> Di sisi lain, sistem pembawa nano bermuatan positif dikenal dengan karakter mukoadhesif, yaitu karakter yang lebih baik berinteraksi dengan epitel, dan meningkatkan transportasi obat melintasi hambatan biologis.<sup>42</sup>

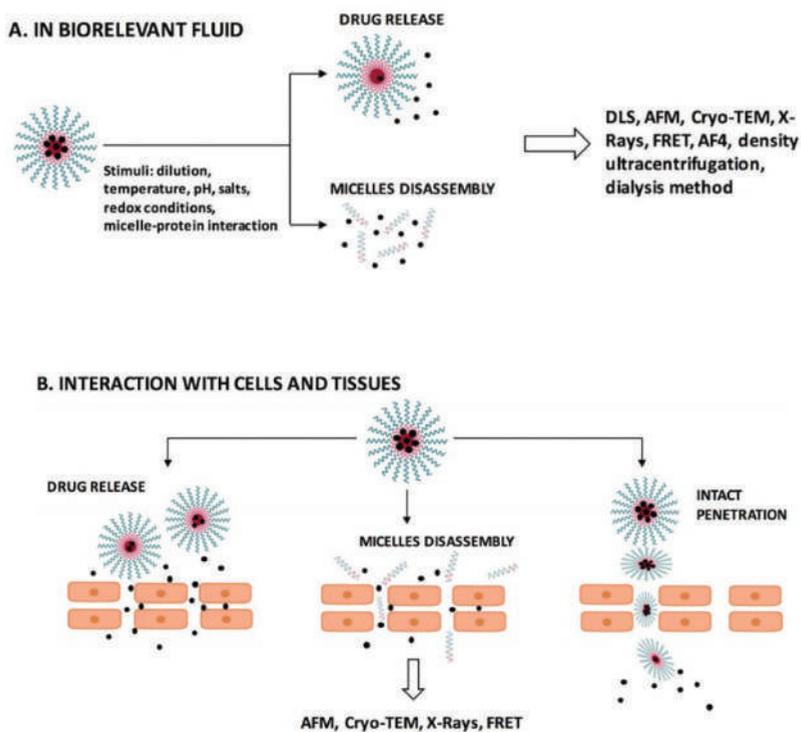
#### 4. Stabilitas

Untuk mengukur stabilitas fisik dan kinetik misel digunakan parameter potensial zeta, transfer energi resonansi Förster (*Förster's resonansi energi transfer/FRET*), transfer energi resonansi, dan transfer energi elektronik.<sup>43</sup> FRET membantu untuk memahami perakitan misel, stabilitas struktur, dan asosiasi obat-misel.<sup>44</sup> Sejumlah teknik analisis seperti hamburan cahaya statis, DLS, mikroskop elektron transmisi kriogenik, dan mikroskop gaya atom memberikan rincian tentang bentuk, ukuran, dan distribusi ukuran misel. Potensi zeta, FRET, transfer energi resonansi, dan transfer energi elektronik digunakan untuk mengukur stabilitas fisik dan kinetik misel.

#### 5. Pelepasan obat

Pelepasan obat dari misel polimer dapat terjadi karena difusi obat dari misel utuh atau pembongkaran misel (**gambar 3**). Laju difusi obat dari misel tergantung pada kompatibilitas obat dengan pembentuk inti misel, jumlah obat yang dimuat, volume molekul obat, panjang blok

pembentuk inti, dan keadaan fisik inti sel.



Gambar 3. Skema pelepasan obat dan interaksi misel dengan cairan biologis (A) serta interaksi misel dengan sel dan jaringan (B)<sup>1</sup>

Studi pelepasan obat dilakukan untuk mempelajari pengaruh eksipien dan metode pembuatan yang dipilih terhadap pelepasan obat. Uji pelepasan obat sangat penting dilakukan untuk penghantaran tertarget, yaitu untuk mengonfirmasi pelepasan obat akibat adanya stimulus dalam kondisi lingkungan tertentu. Uji pelepasan obat sistem nano tidak dapat dipelajari dengan metode konvensional karena tidak mungkin memisahkan obat yang dijerap dengan yang dilepas. Metode yang paling umum digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari misel polimer adalah dengan metode kantong dialisis.<sup>1</sup>

**Pembahasan**

Salah satu parameter yang penting dalam sistem nano adalah ukuran partikel. Ukuran partikel adalah parameter yang digunakan untuk menilai eliminasi sistem nano, yang mempelajari sirkulasi dan biodistribusi obat yang dijerap.<sup>45</sup> Nanopartikel yang lebih kecil dari 100 nm dapat menghindari clearance cepat oleh sistem retikuloendotelial yang mengarahkan sirkulasi obat *in vivo* yang panjang dan penetrasi membran yang lebih tinggi.<sup>46</sup> Ukuran partikel sistem nano adalah salah satu hal yang spesifik, untuk misel polimer berukuran 10 hingga 100 nm. Perubahan kondisi pelarut juga berpengaruh terhadap ukuran misel polimer yang terbentuk. Farokhzad, et al. (2007) menguji pembuatan misel polimer PEG-PLGA menggunakan empat macam pelarut yaitu air-THF, acetone, DMF, dan acetonitrile.<sup>47</sup> Dalam riset tersebut diteliti korelasi antara ketercampuran (*miscibility*) pelarut dengan ukuran misel polimer yang menunjukkan bahwa peningkatan *miscibility* menyebabkan penurunan ukuran partikel misel polimer. Penelitian serupa yang menggunakan kopolimer Me-PEO-PCL menunjukkan pengaruh pelarut terhadap ukuran dan distribusi misel yang terbentuk. Penggunaan acetone sebagai pelarut organik menghasilkan misel dengan diameter rata-rata 87,8 dan distribusinya relatif seragam dengan indeks polidispersitas 0,11. Sebaliknya, penggunaan THF sebagai pelarut organik menghasilkan misel yang lebih besar (109) nm yang ukuran partikelnya tersebar dengan *Poly Dispersity Index* 0,52. Oleh karena itu, pemilihan pelarut organik dilakukan dengan hati-hati, karena pelarut organik memengaruhi distribusi ukuran partikel misel polimer.

Parameter evaluasi lain yang sangat penting terhadap misel polimer adalah CMC. Metode spektrofotometri UV-Vis *iodium* adalah salah satu metode yang dapat digunakan. Pembuatan larutan standar dilakukan dengan mencampur dua gram *potassium iodide* dengan satu gram *iodium* dalam 100 ml air suling deionisasi. Larutan polimer dengan konsentrasi bervariasi antara  $10^{-5}$  hingga  $10^{-1}$  disiapkan lalu disimpan selama semalam di tempat yang gelap. Setelah kedua larutan dicampur, maka ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang 366 nm, lalu dibuat kurva antara absorbansi dengan konsentrasi polimer. Perubahan absorbansi yang berubah mendadak mengindikasikan nilai CMC polimer tersebut.<sup>48</sup>

Pengenceran dan stabilitas obat yang baik di lingkungan gastrointestinal tergantung pada nilai CMC misel polimer.<sup>49</sup> Nilai CMC yang rendah biasanya dipengaruhi oleh banyaknya daerah hidrofobik di inti misel. Untuk mencapai CMC yang lebih rendah, panjang rantai pada cangkang polimer harus dikontrol, sekaligus meningkatkan panjang rantai di inti polimer. Pentingnya rantai hidrofobik di inti misel terkait nilai CMC, telah dibuktikan oleh beberapa peneliti. Kang dkk. (2004) membuktikan bahwa pada peningkatan rantai hidrofobik kopolimer triblok, *polyvinylpyrrolidone*-blok-poli(D,L-*lactide*)-blok-*polyvinylpyrrolidone* (PVP-b-PDLLA-b-PVP) menghasilkan nilai CMC yang lebih rendah.<sup>50</sup>

Salah satu strategi untuk meningkatkan pemuatan obat dan efisiensi enkapsulasi dalam misel polimer adalah memilih kopolimer dengan kompatibilitas yang baik dengan obat. Kompatibilitas antara kopolimer dan obat biasanya dihitung dengan menggunakan persamaan Hildebrand-Scatchard. Berdasarkan persamaan tersebut, pemuatan obat dalam misel polimer dapat diprediksi sampai batas tertentu. Selain itu, peningkatan kompatibilitas juga dapat mencegah kontak langsung obat bebas dengan mukosa usus yang dapat menyebabkan toksisitas. Selain efek hidrofobik, pemuatan obat ke dalam misel polimer juga difasilitasi oleh interaksi lain antara polimer dan obat-obatan berupa ikatan hidrogen dan interaksi ionik.<sup>51</sup>

Aspek penting lain dari sistem nano misel polimer ini menyangkut stabilitas misel sebagai fungsi waktu atau suhu. Evaluasi nilai potensial zeta atau ukuran misel polimer dapat dipakai untuk menilai stabilitas misel polimer. Stabilitas selama penyimpanan dapat ditingkatkan dengan pengeringan beku dengan atau tanpa bahan *cryoprotectant*. Penting juga untuk dicatat bahwa *Poly Dispersity Index*, berat molekul, dan arsitektur misel polimer memiliki efek penting pada efisiensi penyerapan dan kinetika pelepasan obat dari misel polimer.<sup>52</sup> Berdasarkan penelitian selama ini, stabilitas sistem misel dapat ditingkatkan dengan menggunakan beberapa pilihan strategi. Pertama, dengan membentuk inti kristal menggunakan gugus hidrofobik seperti *polycaprolactone* yang berkontribusi pada stabilitas misel dan dapat memberikan retensi obat yang lebih besar dengan menurunkan laju difusi obat dari inti.<sup>53</sup> Kedua, meningkatkan gaya kohesif yang kuat antara obat dan segmen inti polimer seperti gaya hidrofobik, ikatan hidrogen, dan interaksi ion dapat memberikan stabilitas fisik pada sistem. Ketiga, membentuk *cross-linking* dari cangkang atau inti misel hidrofobik. Yang terakhir adalah pembuatan misel dengan muatan permukaan  $>30$  mV yang dapat meningkatkan stabilitas misel.

Menurut Kim dan Park (2008), dorongan utama pelepasan obat yang dimuat dalam misel polimer adalah difusi obat, pengembangan matriks polimer, dan degradasi misel polimer. Namun interaksi polimer dan obat juga memengaruhi pelepasan yang berkelanjutan. Semakin kuat interaksi antara obat dengan inti misel maka semakin lambat pelepasan obat.<sup>54</sup> Uji pelepasan bahan aktif dari sistem nano umumnya dengan metode dialisis. Obat yang dilepas dari kantong dialisis berdifusi keluar ke media berair. Dengan menganalisis sampel yang diambil dari media berair pada beberapa titik maka kita dapat menentukan profil pelepasan bahan aktif.<sup>55,56</sup> Untuk memastikan kebenaran hasil maka volume dan komposisi media uji pelepasan harus ditentukan dengan tepat untuk menjamin kondisi sink. Volume formula sistem nano dalam kantong dialisis sebagai kompartemen donor adalah 1 hingga 10 ml, sedangkan media berair sebagai kompartemen akseptor dengan volume antara 40 hingga 90 ml.<sup>55,56</sup> Jumlah obat di kompartemen akseptor adalah hasil dari dua proses yaitu pelepasan obat dari misel polimer dan permeasi obat melewati membran dialisis. Hal yang sangat perlu diperhatikan adalah meyakinkan bahwa kondisi pengujian telah mencapai kondisi sink.<sup>57</sup>

Seperti yang sudah diuraikan di depan, maka sistem formulasi misel polimer yang lebih disukai adalah sistem jebakan fisik. Ada enam metode yang diuraikan di depan yaitu disolusi langsung, penguapan pelarut, emulsi minyak dalam air, hidrasi film tipis, dialisis, dan pengeringan beku. Masing-masing metode memiliki keunggulan dan kekurangan. Dari berbagai riset yang dipublikasikan di jurnal internasional tampaknya metode hidrasi film tipis yang paling banyak dilakukan dalam pembuatan misel polimer. Semua metode di atas dapat digunakan dalam pembuatan misel polimer yang berisi obat. Namun hingga saat ini, tampaknya belum ada satu metode yang universal untuk pembuatan misel polimer dengan efisiensi penyerapan dan pemuatan yang tinggi. Selain itu, metode pembuatan mungkin sulit ditingkatkan dari skala kecil di laboratorium menjadi skala besar di industri. Oleh karena itu, diperlukan studi sistematis untuk menetapkan dan mengembangkan metode pembuatan yang efisien di rentang dosis terapi *in vivo*.

Riset formulasi misel polimer paling banyak diaplikasikan di bidang onkologi. Saat ini, penggunaan kemoterapi semakin penting dalam terapi kanker. Sementara radiasi dan pembedahan difokuskan pada area tertentu, agen antineoplastik menyebar ke seluruh tubuh sehingga dapat membunuh sel kanker yang telah menyebar dari tempat asalnya. Sejumlah besar obat di bidang onkologi menunjukkan kelarutan dalam air yang rendah.<sup>58</sup> Akibatnya, untuk pemberian injeksi intravena beberapa obat harus diformulasikan menggunakan pelarut dengan konsentrasi tinggi. Selain itu, beberapa di antaranya bersifat toksik dan cenderung menghasilkan efek samping yang serius. Oleh karena itu, misel polimer telah menarik minat yang cukup besar sebagai cara yang efisien untuk meningkatkannya. Misel polimer diupayakan untuk mengatasi beberapa keterbatasan spesifik yang ditunjukkan oleh obat yang digunakan dalam terapi kanker.

Selain di bidang onkologi, aplikasi misel polimer sangat dibutuhkan untuk obat analgesik. Kekurangan utama dari obat analgesik adalah waktu paruh plasma yang relatif pendek dan fakta bahwa banyak dari obat tersebut menunjukkan kelarutan dalam air yang sangat rendah. Hal ini, ditambah dengan efek sampingnya, membuat jenis obat ini menjadi kandidat yang sempurna untuk mengembangkan sistem yang memungkinkan pelepasan terkontrol, berguna dalam pengobatan penyakit kronis, seperti *rheumatoid arthritis*. Mengingat hal ini, misel polimer hadir sebagai sistem penghantaran obat potensial untuk aplikasi mereka di bidang biomedis. Kulthe dkk. (2011) mempelajari *aceclofenac* (ACL) yang memformulasi misel campuran Pluronic® L-81/P-123 dan mencapai konsentrasi ACL 4,70 mg/ml dalam formulasi yang mengandung 0,5% berat dari Pluronic L-81 dan 0,3% berat dari Pluronic P-123.<sup>59</sup>

Selama ini penelitian tentang misel polimer lebih banyak dilakukan dengan rute pemberian injeksi intravena. Kabanov dkk. (2016) memperoleh paten dalam sistem penghantaran misel polimer PTX menggunakan poli (2-oxazoline) yang diberikan secara intravena.<sup>60</sup> Beberapa produk yang saat ini menjalani uji klinik, semuanya untuk terapi kanker dan dengan rute pemberian intravena.<sup>61</sup> Saat ini, misel polimer GENEXOL-PM, misel dengan kopolimer PEG-PLA dengan bahan aktif *paclitaxel* telah disetujui untuk terapi kanker payudara metastasis dan *non-small cell lung cancer* di Korea Selatan, Bulgaria dan Hongaria, dan menjadi satu-satunya formulasi misel yang telah mencapai pasar.<sup>62</sup>

Dekade ini sudah cukup banyak riset misel polimer yang diarahkan untuk penggunaan oral. Contohnya yang dilakukan Kumar dkk. (2020) yang meneliti misel polimer oral DTX menggunakan *oleic acid grafted carboxymethyl chitosan* (OA-CMCS). Studi farmakokinetik *in vivo* menunjukkan peningkatan  $C_{max}$  (1,97 kali lipat) dan AUC (2,62 kali lipat) dalam sistem nano misel polimer dibandingkan dengan bentuk suspensi DTX.<sup>62</sup> Begitu pula Fares dkk. (2018) berhasil memformulasi misel polimer *lacidipine* dan membuktikan peningkatan AUC 6,85 kali lipat dibandingkan dengan suspensi oralnya.<sup>25</sup> Rute per oral adalah rute yang paling disukai pasien. Pemberian obat per oral adalah sistem pengobatan yang paling nyaman dan tidak menyakitkan saat digunakan, contohnya penggunaan analgesik untuk pengobatan penyakit kronis. Harapannya semakin banyak riset terkait pemberian secara oral, tidak sekedar riset preklinik, namun juga riset klinik seperti yang telah dilakukan pada pemberian secara intravena.

### Kesimpulan

Sistem misel polimer mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang bersifat hidrofobik. Namun hingga saat ini, belum ditemukan metode yang universal untuk pembuatan misel polimer. Mengingat pemberian oral adalah rute yang paling disukai pasien, diharapkan ke depan semakin banyak riset hingga uji klinik sistem nano misel polimer untuk pemakaian oral.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantu L, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *Journal of Controlled Release* 2021;332:312–36.
- Domingues C, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Veiga F, Figueiras A. Nanotheranostic Pluronic-like polymeric micelles: shedding light into the dark shadows of tumors. *Mol. Pharmaceutics* 2019;16(12):4757–74.
- Attia ABE, Ong ZY, Hedrick JL, Lee PP, Ee PLR, Hammond PT, et al., Mixed micelles self-assembled from block copolymers for drug delivery. *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* 2011;16(3):182-94.
- Deepak P, Nagaich U, Sharma A, Gulati N, Chaudhary A. Polymeric micelles: Potential Drug Delivery Devices. *Indonesian J. Pharm.* 2013;24(4):222-37.
- Reddy bpk, Yadav HKS, Nagesha DK, Raiziday A, Karim A. Polymeric Micelles as Novel Carriers for Poorly Soluble Drugs–A Review. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015;15(6):4009-18.
- Zhu Y and Liao L. Applications of nanoparticles for anticancer drug delivery: a review. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015;15(7):4753-73.
- Zhang J, Wu M, Yang J, Wu Q, Jin Z. Anionic poly (lactic acid)-polyurethane micelles as potential biodegradable drug delivery carriers. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 2009;337(1-3):200-4.
- Deshmukh AS, Chauhan PN, Noolvi MN, Chaturvedi K, Ganguly K, Shukla SS, et al. Polymeric micelles: Basic research to clinical practice. *International Journal of Pharmaceutics* 2017;532(1):249–68.
- Munk P, Prochazka K, Tuzar Z, Webber SE. Exploiting polymer micelle technology. *Chemtech.* 1998;28(10):20-8.
- Kabanov AV and Alakhov VY. Pluronic® block copolymers in drug delivery: from mi-cellular nanocontainers to biological response modifiers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2002;19(1):1-72.
- Zweers MLT, Engbers GHM, Grijpma DW, Feijen J. Release of anti-restenosis drugs from poly(ethylene oxide)-poly(dl-lactico-glycolic acid) nanoparticles. *J Control Release* 2006;114(3):317-24.
- Peng D, Zhang X, Feng C, Lu G, Zhang S, Huang X. Synthesis and characterization of amphiphilic graft copolymers with hydrophilic poly (acrylic acid) backbone and hydrophobic poly(methyl methacrylate) side chains. *Polymer* 2007;48(18):5250-8.
- Wang H, Xu F, Wang Y, Liu X, Jin Q, Ji J. pH-responsive and biodegradable polymeric micelles based on poly (-amino ester)-graft-phosphorylcholine for doxorubicin delivery. *Polym. Chem.* 2013; 4:3012-301
- Wang Z, Zheng L, Li C, Zhang D, Xiao y, Guan G, et al. A novel and simple procedure to synthesize chitosan-graft-polycaprolactone in an ionic liquid. *Carbohydr. Polym.* 2013;94(1): 505-10.
- Prabaharan M, Reis RL, Mano JF. Carboxymethyl chitosan-graft-phosphati- dylethanolamine: amphiphilic matrices for controlled drug delivery. *React. Funct. Polym.* 2007;67(1):43-52.
- Bajgai MP, Parajuli DC, Ko JA, Kang HK, Khil M, Kim HY. *Carbohydr. Polym.* 2009;78(4):833-40.
- Qiu LY and Bae YH. Self-assembled polyethylenimine-graft-poly(e-caprolactone) micelles as potential dual carriers of genes and anticancer drugs. *Biomaterials.* 2007;28(28):4132-42.
- Gu J, Cheng WP, Hoskins C, Lin PKT, Zhao L, Zhu L, et al. Nano self-assemblies based on cholate grafted poly-L-lysine enhanced the solubility of sterol-like drugs. *J Microencapsul.* 2011;28(8):752-62.
- Thompson CJ, Ding C, Qu X, Yang Z, Uchedbu IF, Tetley L, et al. The effect of polymer architecture on the nano self-assemblies based on novel comb-shaped amphiphilic poly (allylamine). *Colloid Polym. Sci.* 2008; 286:1511-26.
- Thompson CJ, Tetley L, Uchegbu IF, Cheng WP. The complexation between novel comb shaped amphiphilic polyallylamine and insulin-Towards oral insulin delivery. *Int. J. Pharm.* 2009;376(1-2):46-55.
- Patel AM, Modi AJ, Patel GN. Intelligent polymeric micelles as novel carrier for delivery of most anticancer drugs and nucleic acids. *Pharmacologia* 2012;3(9):362-70.
- Yokoyama M. Polymeric micelles as a new drug carrier system and their required considerations for clinical trials. *Expert*

## DAFTAR PUSTAKA

- Opin Drug Deliv. 2010;7(2):145-58.
23. Yoo HS and Park TG. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer. *J Control Release* 2001;70(1-2):63-70.
  24. Rapoport N. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 2007;32(8-9):962-90.
  25. Fares AR, ElMeshad AN, Kassem MAA. Enhancement of dissolution and oral bioavailability of lacidipine via pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles: formulation, optimization using central composite design and in vivo bioavailability study. *Drug Deliv.* 2018;25(1):132-42.
  26. Kaur J, Mishra V, Singh SK, Gulati M, Kapoor B, Chellappan DK, et al. Harnessing amphiphilic polymeric micelles for diagnostic and therapeutic applications: Breakthroughs and bottlenecks. *J Control Release.* 2021; 334:64-95.
  27. Mourya VK, Inamdar N, Nawale RB, Kulthe SS. Polymeric Micelles: General Considerations and their Applications. *Indian Journal of Pharmaceutical Research and Education* 2011;45(2):128-38.
  28. Kwon G, Naito M, Yokoyama M, Okano T, Sakurai Y, Kataoka K. Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of doxorubicin. *J. Control. Release* 1997;48(2):195-201.
  29. Almeida M, Magalhaes M, Veiga F, Figueras A. Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer. *J Polym Res* 2018;25(31):1-14.
  30. Aliabadi HM and Lavasanifar A. Polymeric micelles for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006;3(1):139-62.
  31. Rub MA, Azum N, Kumar D, Asiri AM, Marwani HM. Micellization and microstructural studies between amphiphilic drug ibuprofen with non-ionic surfactant in aqueous urea solution. *J. Chem. Thermodyn.* 2014; 74:91-102.
  32. Ray GB, Chakraborty I, Moulik SP. Pyrene absorption can be a convenient method for probing critical micellar concentration (cmc) and indexing micellar polarity. *J. Colloid Interf. Sci.* 2006;294(1):248-54.
  33. Chakraborty T, Chakraborty I, Ghosh S. The methods of determination of critical micellar concentrations of the amphiphilic systems in aqueous medium. *Arab. J. Chem.* 2011;4(3):265-70.
  34. Ishida O, Maruyama K, Sasaki K, Iwatsuru M. Size-dependent extravasation and interstitial localization of polyethyleneglycol liposomes in solid tumor-bearing mice. *Int J Pharm.* 1999;190(1):49-56.
  35. Primard C, Rochereau N, Luciani E, Genin C, Delair T, Paul S, et al. Traffic of poly(lactic acid) nanoparticulate vaccine vehicle from intestinal mucus to sub-epithelial immune competent cells. *Biomaterials* 2010;31(23):6060-8.
  36. Logie J, Owen SC, McLaughlin CK, Schoichet MS. PEG-Graft Density Controls Polymeric Nanoparticle Micelle Stability. *Chem. Mater.* 2014;26(9):2847-55.
  37. Zhu Y, Meng T, Tan Y, Yang X, Liu Y, Liu X, et al. Negative Surface Shielded Polymeric Micelles with Colloidal Stability for Intracellular Endosomal/Lysosomal Escape. *Mol. Pharmaceutics* 2018;15(11):5374-86.
  38. Honary S and Zahir. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - a review (Part 2). *Trop. J. Pharm. Res.* 2013;12(2):265-73.
  39. Taipaleenmaki EM, Mouritzen SA, Schattling PS, Zhang Y, Standler B. Mucopenetrating Micelles with a PEG Corona. *Nanoscale* 2017;46(9):18438-48.
  40. Taipaleenmaki EM, Brodzkij E, Stadler B. Mucopenetrating Zwitterionic Micelles. *ChemNanoMat* 2020;6(5):744-50.
  41. Bandi SP, Kumbhar YS, Venuganti VVK. Effect of particle size and surface charge of nanoparticles in penetration through intestinal mucus barrier. *J. Nanopart. Res.* 2020;22(62):1-11.
  42. Jubeh TT, Barenholz Y, Rubinstein A. Differential adhesion of normal and inflamed rat colonic mucosa by charged liposomes. *Pharm Res.* 2004;21(3):447-53.
  43. Harris DC. Applications of spectrophotometry. *Quantitative Chemical Analysis*, W. H. Freeman and Company, 8<sup>th</sup> edition. New York: W. H. Freeman and Company; 2010.p.419-44.
  44. Morton SW, Zhao X, Quadir MA, Hammond PT. FRET-enabled biological characterization of polymeric micelles. *Biomaterials*

- 2014;35(11):3489–96.
45. Cai Z, Wang Y, Zhu L, Liu Z. Nanocarriers: a general strategy for enhancement of oral bioavailability of poorly absorbed or pre-systemically metabolized drugs. *Curr Drug Metab.* 2010;11(2):197-207.
  46. Kataoka K, Kwon GS, Yokohama M, Okano, Sakurai Y. Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. *J. Control. Release* 1993; 24:119–32.
  47. Cheng J, Teply BA, Sherifi I, Sung J, Luther G, Gu FX, et al. Formulation of functionalized PLGA-PEG nanoparticles for in vivo targeted drug delivery. *Biomaterials.* 2007;28(5):869-76.
  48. Akbar MU, Zia KM, Nazir A, Iqbal J, Ejaz SA, Akash MSH. Pluronic-Based Mixed Polymeric Micelles Enhance the Therapeutic Potential of Curcumin. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(6):2719-39.
  49. Francis MF, Cristea M, Winnik FM. Polymeric micelles for oral drug delivery: why and how. *Pure Appl. Chem.* 2004;76(7-8):1321-35.
  50. Kang N and Leroux J. Triblock and star-block copolymers of N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide or N-vinyl-2-pyrrolidone and d, lactide: synthesis and self-assembling properties in water. *Polymer (Guildf).* 2004;45(26):8967–80.
  51. Zhang JX, Li XJ, Qiu LY, Li XH, Yan MQ, Jin Y, et al. Indomethacin-loaded polymeric nanocarriers based on amphiphilic polyphosphazenes with poly (N-isopropylacrylamide) and ethyl tryptophan as side groups: preparation, in vitro and in vivo evaluation. *J Control Release* 2006;116(3):322-9.
  52. Atanase LI. Micellar Drug Delivery Systems Based on Natural Biopolymers. *Polymers (Basel).* 2021;13(3):477.
  53. Letchford K, Liggins R, Burt H. Solubilization of hydrophobic drugs by methoxy poly(Ethylene Glycol)-blockpolycaprolactone diblock copolymer micelles: theoretical and experimental data and correlations. *J Pharm Sci.* 2008;97(3):1179-90.
  54. Gao J, Ming J, He B, Fan Y, Gu Z, Zhang X. Preparation and characterization of novel polymeric micelles for 9-nitro-20(S)-camptothecin delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2008;34(2-3):85-93.
  55. D'Souza S. A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms. *Adv. Pharm.* 2014; 304757:1-12.
  56. Gupta V and Trivedi P. In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical topical nanocarriers containing anticancer drugs for skin cancer treatment, in: A.M. Grumezescu (Ed.), *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting.* William Andrew Publishing. 2018: 563-627.
  57. Gaucher G, Satturwar P, Jones M, Furtos A, Leroux J. Polymeric micelles for oral drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;76(2):147-58.
  58. Narvekar M, Xue HY, Eoh JY, Wong HL. Nanocarrier for poorly water- soluble anticancer drugs-barriers of translation and solutions. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(4):822-33.
  59. Kulthe SS, Inamdar, Choudari YM, Shirolkar SM, Borde LC, Mourya VK. Mixed micelle formation with hydrophobic and hydrophilic Pluronic block copolymers: implications for controlled and targeted drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011;88(2):691-6.
  60. Kabanov AV, Jordan R, Luxenhofer L. Polymeric delivery systems for active agents. *Google Patents* (2016).
  61. Toscanini MA, Limeres MJ, Garrido AV, Cagel M, Bernabeu E, Moretton MA, et al. Polymeric micelles and nanomedicines: Shaping the future of next generation therapeutic strategies for infectious diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021;66:102927.
  62. Kumar R, Sirvi A, Kaur S, Samal SK, Roy S, Sangamwar AT. Polymeric micelles based on amphiphilic oleic acid modified carboxymethyl chitosan for oral drug delivery of bcs class iv compound: Intestinal permeability and pharmacokinetic evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020;153(1):105466.





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT  
**Sistem Penghantaran Obat dengan  
Misel Polimer**

**2**  
SKP

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  | Jenis polimer yang digunakan untuk pembuatan misel polimer adalah polimer yang bersifat<br>A. Hidrofilik<br>B. Hidrofobik<br>C. Amfifilik<br>D. Semua jawaban benar  |
| 2  | Berikut adalah pernyataan yang paling benar mengenai misel polimer, yaitu<br>A. Tergolong jenis sistem nano<br>B. Merupakan agregat molekul polimer yang bersifat amfifilik dengan gugus hidrofobik di dalam inti serta gugus hidrofilik pada permukaan yang kontak dengan air<br>C. Merupakan agregat molekul polimer yang bersifat hidrofilik dengan gugus amfifilik di dalam inti serta gugus hidrofobik pada permukaan yang kontak dengan air<br>D. Misel polimer adalah agregat dari molekul polimer yang bersifat hidrofobik dengan gugus hidrofilik di dalam inti serta gugus amfifilik pada permukaan yang kontak dengan air |
| 3  | Di dalam struktur misel polimer, gugus hidrofobik berperan untuk<br>A. Menstabilkan dan melindungi struktur nano<br>B. Meningkatkan kelarutan di dalam air<br>C. Memperbaiki sifat alir obat<br>D. Menjerap dan mengatur pelepasan obat yang dijerap struktur nano   |
| 4  | Rentang ukuran partikel pada misel polimer yang digunakan untuk penghantaran obat umumnya berkisar antara<br>A. 1-10 nm<br>B. 1-10 $\mu$ m<br>C. 10-200 nm<br>D. 10-200 $\mu$ m  |
| 5  | Berikut adalah beberapa keuntungan dari penggunaan sistem misel polimer, kecuali<br>A. Ukuran partikel relatif besar<br>B. Mampu meningkatkan kelarutan dalam air untuk obat yang bersifat hidrofobik<br>C. Potensi toksisitas relatif rendah<br>D. Memungkinkan penghantaran banyak jenis senyawa kimia   |
| 6  | Dalam struktur misel polimer, zat aktif yang bersifat hidrofobik akan terletak pada<br>A. Inti misel<br>B. Cangkang luar misel<br>C. A dan B benar<br>D. A dan B salah   |





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT  
**Sistem Penghantaran Obat dengan  
Misel Polimer**

**2**  
SKP

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  | <p>Manfaat dalam profil farmakokinetik dari formulasi misel polimer adalah sebagai berikut, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Peningkatan waktu tinggal rata-rata lebih lama obat dalam aliran darah</li><li>B. Penurunan bioavailabilitas</li><li>C. Penurunan dosis</li><li>D. Kemungkinan penurunan toksisitas organ nonspesifik pada penghantaran obat ke jaringan target</li></ul>                     |
| 8  | <p>Berikut yang merupakan kekurangan atau keterbatasan dari misel polimer adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Tingkat pemuatan obat yang tinggi</li><li>B. Metode pembuatan yang sulit diterapkan untuk skala industri</li><li>C. Efisiensi penyerapan obat yang rendah</li><li>D. Semua jawaban benar</li></ul>   |
| 9  | <p>Salah satu tantangan utama dalam formulasi misel polimer untuk penghantaran obat dengan rute per oral adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Stabilitas misel dalam kondisi fisiologis, khususnya di saluran gastrointestinal</li><li>B. Inkompatibilitas dengan pelarut</li><li>C. Sulit digunakan untuk penghantaran zat aktif yang bersifat hidrofobik</li><li>D. Penentuan pH sediaan yang tepat</li></ul> |
| 10 | <p>Berikut adalah faktor yang memengaruhi efisiensi penyerapan misel, yaitu</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Keseimbangan gugus hidrofilik-lipofilik (hydrophilic-lipophilic balance/HLB) kopolimer blok</li><li>B. Rasio polimer terhadap obat (zat aktif)</li><li>C. A dan B benar</li><li>D. A dan B salah</li></ul>  |
| 11 | <p>Strategi penyerapan obat dalam misel polimer dapat dilakukan dengan metode berikut kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Konjugasi kimia</li><li>B. Jebakan fisik</li><li>C. Kombinasi konjugasi kimia dan jebakan fisik</li><li>D. Induksi elektromagnetik</li></ul>  |
| 12 | <p>Jenis metode pembuatan misel polimer yang menggunakan prinsip pembentukan ikatan kovalen antara obat dan inti misel yang bertindak sebagai penstabil dan mengikat molekul obat hingga mencapai tempat kerja adalah metode</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Konjugasi kimia</li><li>B. Jebakan fisik</li><li>C. Kombinasi konjugasi kimia dan jebakan fisik</li><li>D. Semua jawaban benar</li></ul>             |





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT  
**Sistem Penghantaran Obat dengan  
Misel Polimer**

**2**  
SKP

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  |
|----|---|
| 13 | <p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai metode jebakan fisik untuk pembuatan misel polimer, yaitu</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Menggunakan prinsip pembentukan ikatan kovalen antara obat dan inti misel</li><li>B. Melibatkan proses memasukkan obat secara langsung ke dalam inti misel melalui interaksi hidrofobik</li><li>C. Misel yang terbentuk dianggap sebagai entitas kimia baru karena modifikasi struktural dan kimianya</li><li>D. Memerlukan modifikasi kimia untuk memungkinkan proses konjugasi</li></ul>  |
| 14 | <p>Di bawah ini merupakan jenis metode jebakan fisik yang sering dilakukan untuk pembuatan misel, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Disolusi langsung</li><li>B. Pengerinan beku</li><li>C. Dialisis</li><li>D. Ikatan kovalen</li></ul>   |
| 15 | <p>Teknik jebakan fisik untuk pembuatan misel polimer yang relatif mudah dan tidak memerlukan peralatan yang kompleks, tekanan, maupun suhu tinggi, di mana bahan aktif hidrofobik, kopolimer dilarutkan dalam pelarut organik yang nantinya diuapkan menggunakan <i>rotary evaporator</i> hingga menghasilkan pembentukan film tipis yang kering, kemudian ditambahkan media berair hingga terbentuk misel polimer adalah</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Penguapan pelarut</li><li>B. Hidrasi film tipis</li><li>C. Emulsi minyak dalam air</li><li>D. Pengerinan beku</li></ul> |
| 16 | <p>Contoh pelarut hidrofobik yang umum digunakan dalam pembuatan misel polimer dengan teknik pembuatan emulsi minyak dalam air adalah sebagai berikut, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. <i>Distilled water</i></li><li>B. <i>Chloroform</i></li><li>C. <i>Dichloromethane</i></li><li>D. <i>Ethyl acetate</i></li></ul>   |
| 17 | <p>Berikut adalah beberapa keuntungan dari penggunaan sistem misel polimer, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Ukuran partikel relatif besar</li><li>B. Mampu meningkatkan kelarutan dalam air untuk obat yang bersifat hidrofobik</li><li>C. Potensi toksisitas relatif rendah</li><li>D. Memungkinkan penghantaran banyak jenis senyawa kimia</li></ul>   |





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT  
**Sistem Penghantaran Obat dengan  
Misel Polimer**

**2**  
SKP

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  |
|----|---|
| 18 | Teknik yang dapat digunakan dalam mengkarakterisasi bentuk dan disperse ukuran misel adalah<br>A. Mikroskop gaya atom ( <i>atomic force microscopy</i> /AFM)<br>B. Mikroskop elektron transmisi ( <i>transmission electron microscopy</i> /TEM)<br>C. Hamburan cahaya dinamis ( <i>dynamic light scattering</i> /DLS)<br>D. Semua jawaban benar |
| 19 | Stabilitas fisik dan kinetik suatu misel polimer dapat dievaluasi dengan teknik berikut, kecuali<br>A. Uji asam basa<br>B. Transfer energi resonansi Förster ( <i>Förster's resonansi energi transfer</i> /FRET)<br>C. Transfer energi elektronik<br>D. Pengukuran potensial zeta   |
| 20 | Persamaan Hildebrand-Scatchard merupakan persamaan yang dapat dipergunakan untuk memperhitungkan<br>A. Ukuran partikel misel<br>B. Kompatibilitas dan pemuatan obat dalam misel<br>C. Stabilitas misel<br>D. pH misel polimer   |

**KETERANGAN:**

- Sasaran dari program CPD ini adalah untuk **apoteker yang memiliki nomor pokok IAI**.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME**.
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai **grade 80%**.
- Masa berlaku kuis CPD untuk setiap edisi adalah **6 bulan sejak terbit**.

**CARA MENGIRIM JAWABAN:**

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-code di samping kanan ini dengan tele 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 CPD ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CPD.



# Modalitas Terapi Vitiligo Pada Anak

**Nathania Amelinda, Endra Yustin Ellistasari, Indah Julianto**

*Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi/*

*Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta*

## Abstrak

Vitiligo merupakan gangguan pigmentasi berupa bercak putih tidak berpigmen pada kulit dan rambut akibat hilangnya fungsi melanosit. Vitiligo pada anak umumnya berhubungan dengan penyakit autoimun lain dan memberikan efek gangguan kosmetik serta psikososial yang serius. Modalitas terapi vitiligo pada anak terdiri dari terapi topikal, fototerapi, terapi sistemik, dan pembedahan. Vitiligo pada anak memiliki prognosis yang relatif baik dibandingkan dengan pada orang dewasa. Repigmentasi pada kasus vitiligo anak umumnya terjadi secara spontan dan kasus *relapse* jarang sekali didapatkan.

**Kata kunci:** vitiligo, anak, autoimun, repigmentasi

## Abstract

Vitiligo is a pigmentation disorder characterized by depigmented patches on skin and hair due to functional loss of melanocytes. Vitiligo in children is generally associated with other autoimmune diseases and has serious cosmetic and psychosocial impact. Treatment modalities for vitiligo in children consist of topical therapy, phototherapy, systemic therapy, and surgery. Vitiligo in children has a relatively good prognosis compared to adult cases. Repigmentation in childhood vitiligo usually happen spontaneously and relapses are rare.

**Keywords:** vitiligo, children, autoimmune, repigmentation

## Pendahuluan

Vitiligo merupakan gangguan pigmentasi yang ditandai dengan bercak putih tidak berpigmen pada kulit dan rambut karena hilangnya fungsi melanosit. Vitiligo dapat terjadi pada dewasa maupun anak-anak. Kondisi ini menyebabkan efek gangguan kosmetik dan psikososial yang serius, dan lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki. Berbeda dengan vitiligo pada kelompok usia dewasa, vitiligo pada anak umumnya berhubungan dengan riwayat keluarga dan penyakit autoimun lain dengan insidensi sebesar 3,3-27,3%.<sup>5</sup> Vitiligo dapat disertai dengan keterlibatan sistemik sebagai salah satu tanda dari suatu sindrom maupun penyakit autoimun lain, seperti penyakit tiroid autoimun, kelainan endokrin, penyakit Vogt-Koyanagi-Harada, penyakit kulit lain (alopecia areata, dermatitis atopik), serta kelainan hematologi (anemia hemolitik autoimun).<sup>6</sup>

Manifestasi vitiligo anak tidak jauh berbeda dengan vitiligo dewasa. Lesi vitiligo berupa makula atau *patch* depigmentasi berbatas tegas tanpa sisik dan rasa gatal. Vitiligo anak dibagi menjadi dua kategori berdasarkan distribusi lesi yang ditemukan, yaitu vitiligo segmental (VS) dan vitiligo nonsegmental (VNS). Vitiligo nonsegmental merupakan jenis vitiligo yang paling sering ditemukan pada anak-anak.<sup>7</sup>

Modalitas terapi vitiligo pada anak berbeda-beda dan tergantung pada masing-masing individu. Sampai saat ini belum terdapat terapi vitiligo yang mutlak memberikan hasil memuaskan dan kesembuhan total. Tujuan dari terapi adalah untuk menciptakan warna kulit yang seragam dengan mengembalikan warna (repigmentasi) atau menghilangkan warna yang tersisa (depigmentasi). Repigmentasi spontan sangat jarang ditemukan, di mana repigmentasi >50% hanya dilaporkan sebesar 2,4% dalam rentang waktu 6 bulan. Beberapa jenis vitiligo atau lesi di lokasi tertentu mungkin dapat lebih atau kurang responsif terhadap pengobatan. Vitiligo segmental dengan usia onset yang lebih muda dari 14 tahun telah dikaitkan dengan penyakit yang lebih resistan (*refractory*). Prinsip tata laksana vitiligo anak adalah penanganan segera untuk mencegah kehilangan melanosit yang luas.

Vitiligo anak memiliki prognosis yang relatif baik dibandingkan orang dewasa. Komplikasi yang terjadi pada vitiligo anak umumnya berupa gangguan psikis seperti gangguan cemas dan depresi akibat perundungan serta efek samping yang berasal dari terapi yang digunakan. Vitiligo pada anak seringkali menimbulkan kekhawatiran bagi pasien dan orang tua pasien. Klinisi direkomendasikan untuk memberikan penilaian mengenai efek psikososial dan kualitas hidup pasien anak dengan vitiligo. Tujuan penyusunan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui pilihan modalitas terapi vitiligo anak sehingga klinisi dapat menentukan pilihan terapi yang tepat.<sup>8,9,12</sup>

### Definisi Vitiligo

Vitiligo merupakan gangguan pada kulit berupa proses depigmentasi yang disebabkan oleh berbagai faktor dan bersifat diturunkan (*inherited*) maupun didapat (*acquired*) serta ditandai oleh penurunan fungsi melanosit yang bersifat progresif. Kelainan ini pertama kali ditemukan pada tahun 1765 oleh Claude-Nicolas Le Cat di Belanda, namun sudah tercatat sejak tahun 2.200 SM. Kata vitiligo berasal dari bahasa Latin "*vitium*" yang berarti defek atau cacat.<sup>7</sup> Vitiligo telah diidentifikasi dalam kitab suci Weda kuno India Atharda Veda, awalnya disebut dengan *kilas*, yang berasal dari bahasa Sansekerta *kil* yang berarti bercak putih.<sup>2</sup>

### Epidemiologi

Prevalensi vitiligo dilaporkan sebesar 0,5-2% penduduk dunia, di mana sepertiganya muncul pada masa anak-anak. Insidensi terbanyak dilaporkan di India, diikuti Meksiko dan Jepang. Berdasarkan onsetnya, vitiligo pada anak dikelompokkan menjadi dua, yaitu vitiligo onset dini yang muncul kurang dari usia 12 tahun dan vitiligo onset lanjut yang muncul lebih dari usia 12 tahun.<sup>8,13,14</sup> Zhang, dkk. (2016) melaporkan bahwa vitiligo lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 1,3:1 karena adanya stigma sosial dan alasan kosmetik.<sup>5</sup>

Insidensi vitiligo umumnya muncul pada kelompok usia 0-19 tahun dan menurun seiring dengan bertambahnya usia. Studi epidemiologi oleh Dwiyan, dkk. (2017) melaporkan bahwa sebanyak 29% pasien di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mengalami vitiligo saat berusia di bawah 10 tahun.<sup>5</sup> Hingga saat ini belum terdapat studi yang meneliti epidemiologi vitiligo anak di Indonesia.

### Etiologi

Vitiligo pada anak umumnya disebabkan oleh beberapa faktor seperti proses autoimun, defisiensi faktor pertumbuhan melanosit, mekanisme apoptosis melanosit, dan gangguan genetik. Vitiligo merupakan kondisi yang dapat menurun di dalam keluarga. Anak yang memiliki riwayat keluarga menderita vitiligo memiliki risiko sebesar 6-8% untuk mengalami vitiligo. Studi epidemiologi vitiligo anak oleh Chauhan, dkk. (2020) di India menemukan bahwa hampir sebagian besar kasus vitiligo muncul setelah terjadinya trauma fisik. Riwayat pembedahan, penyakit autoimun, dan stres psikologis menjadi penyebab lain yang jarang ditemukan.

### Patogenesis

Melanosit merupakan tempat pembentukan melanin yang banyak ditemukan di kulit, yaitu pada bagian matriks rambut dan lapisan basal epidermis kulit, semua membran mukosa, sistem uveal, epitel retina, dan pada pembuluh darah stria di dalam telinga. Melanin merupakan produk utama dari melanosit dan merupakan penentu perbedaan warna kulit. Melanin disintesis dalam dua bentuk utama, yaitu warna coklat-kehitaman (eumelanin) dan warna merah-kekuningan yang mengandung sulfur (feomelanin). Melanosit mengandung organel-organel sitoplasma yang disebut melanosom, tempat pembentukan melanin dan tirosin. Melanosom bermigrasi sepanjang dendrit dari melanosit kemudian ditransfer ke dalam keratinosit pada stratum spinosum. Pada tipe kulit Fitzpatrick I & II putih melanosom mengelompok bersama membentuk kompleks melanosom yang terikat membran dan secara bertahap berdegenerasi ketika keratinosit bergerak menuju permukaan kulit. Pada tipe kulit Fitzpatrick IV-VI, jumlah melanositnya sama dengan jumlah melanosit pada tipe kulit I & II, tetapi ukuran melanosomnya lebih besar, tetap terpisah, dan secara persisten memenuhi seluruh ketebalan epidermis. Stimulus utama bagi pembentukan melanin adalah radiasi UV.<sup>15</sup>

Patogenesis vitiligo berkaitan dengan proses yang berkaitan dengan penurunan jumlah melanosit. Teori-teori patogenesis vitiligo yang diyakini sampai saat ini meliputi teori genetik, biokimia, autoimun, neural, dan teori integrasi. Vitiligo selain dipengaruhi faktor internal yaitu genetik juga dipengaruhi faktor eksternal seperti paparan sinar matahari, kehamilan, stres, dan paparan komponen sitotoksik.<sup>16,17</sup>

#### a. Faktor genetik

Pasien vitiligo yang memiliki riwayat keluhan serupa dalam keluarganya telah dilaporkan sebanyak 7-36% kasus. Teori keterlibatan faktor genetik didukung dengan adanya peningkatan risiko terjadinya vitiligo sebanyak 7-10 kali lipat pada generasi pertama dalam keluarga seperti orangtua, saudara dan anak.<sup>18</sup> Gen yang memiliki peran dalam patogenesis vitiligo adalah alel spesifik melanosit yaitu *tyrosinase*, *melanocortin 1 receptor* (MC1R), dan *oculocutaneous albinism* (OCA) 2; gen terkait stress yaitu *X-box binding protein* (XBP); gen terkait imunitas daptan yaitu *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 1* (NLRP) 1, *toll-like receptor adaptor molecule* (TICAM) 1, *interferon*

induced with helicase C domain 1 (IFIH1), serta imunitas adaptif yaitu *human leukocyte antigen* (HLA-A), *granzyme B* (GZMB), *interleukin 2 receptor a* (IL2RA). Polimorfisme gen yang berperan dalam pigmentasi seperti gen *tyrosinase*, *tyrosinase-related protein* (TRP) 1, TRP 2, dan OCA 2 meningkatkan risiko autoimun sehingga melanosit mudah mengalami kerusakan. Polimorfisme gen *tyrosinase* dan XBP 1 diketahui dapat meningkatkan respons stres melanosit pada pasien vitiligo.<sup>8,19</sup>

#### b. Faktor stres oksidatif

Hipotesis stres oksidatif menandakan adanya ketidakseimbangan kondisi redoks, hal ini meningkatkan produksi dari *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi destruksi melanosit yang menimbulkan depigmentasi makula. *Cytokine* inflamasi yang menyebabkan produksi ROS yang tinggi antara lain *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *interleukin-6* (IL-6) dan IL-1. *Cytokines* tersebut menyebabkan akumulasi ROS di melanosit, sehingga memicu kerusakan melanosit dan produksi autoantigen melalui proses apoptosis, stres retikulum endoplasma atau autofagi.<sup>20</sup> Mitokondria merupakan organel sitoplasmik yang berperan penting dalam homeostasis. Disregulasi fungsi dari mitokondria terlibat dalam beberapa penyakit khususnya kerusakan sel dan jaringan terkait stres oksidatif. Yi, dkk. (2019) melaporkan disregulasi mitokondrial berhubungan dengan destruksi melanosit yang diinduksi stres oksidatif pada vitiligo.<sup>21</sup>

#### c. Autoimun

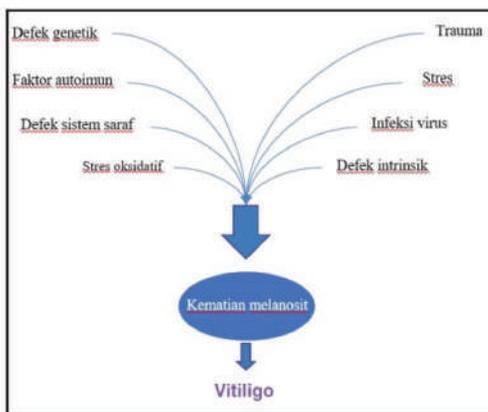
Patogenesis vitiligo berupa destruksi melanosit atau apoptosis dipengaruhi oleh autoantibodi, imunitas bawaan, imunitas adaptif, dan *cytokine* inflamasi. Sel T CD 8<sup>+</sup> merupakan efektor yang memicu destruksi melanosit jika jumlahnya bertambah, sedangkan berkurangnya sel T CD 8<sup>+</sup> dapat mencegah destruksi melanosit.<sup>22,23</sup> Autoantibodi juga berperan dalam regulasi destruksi melanosit. Antibodi antimelanosit *immunoglobulin G* memediasi produksi dari *human leukocyte antigen-DR* (HLA-DR), *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) and IL-8 yang berperan dalam respons inflamasi dan destruksi melanosit. Antigen spesifik melanosit pada vitiligo, antara lain *glycoprotein 100* (gp100), *melanoma antigen recognized by T cells* (MART-1), *tyrosinase*, and *tyrosinase related proteins 1* dan 2. Pada vitiligo, antibodi diproduksi terhadap antigen melanosit dan dilepaskan selama proses destruksi melanosit aktif oleh imunitas seluler. Klarquist, dkk. (2016) melaporkan bahwa keratinosit merupakan sumber utama dari produksi *chemokine* dan ditemukan gangguan sinyal *interferon-γ* (IFN-γ) pada vitiligo sehingga selanjutnya dapat dikembangkan terapi dengan target terapi IFN-γ.<sup>24,25</sup>

#### d. Teori neural

Teori neural dicetuskan pada tahun 1959 karena adanya temuan vitiligo segmental terbatas di sepanjang dermatom saraf dan menunjukkan gejala hiperhidrosis serta gangguan emosional berupa stres emosional dapat memicu onset vitiligo. Hipotesis dari teori neural adalah sekresi mediator neurokimia dari akhian saraf tertentu yang sitotoksik terhadap melanosit. Disregulasi sistem saraf baik lokal maupun sistemik dapat merusak melanosit dan berefek pada produksi melanin. Abnormalitas dari sistem saraf autonom juga ditemukan pada lesi vitiligo berupa penurunan tonus parasimpatis dan peningkatan tonus adrenergik. Peningkatan jumlah *neurotransmitter* dapat menyebabkan toksisitas sel secara tidak langsung, terjadi hipoksia seluler melalui vasokonstriksi lokal diikuti oleh produksi hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh stres.<sup>26</sup>

#### e. Teori integrasi/konvergen

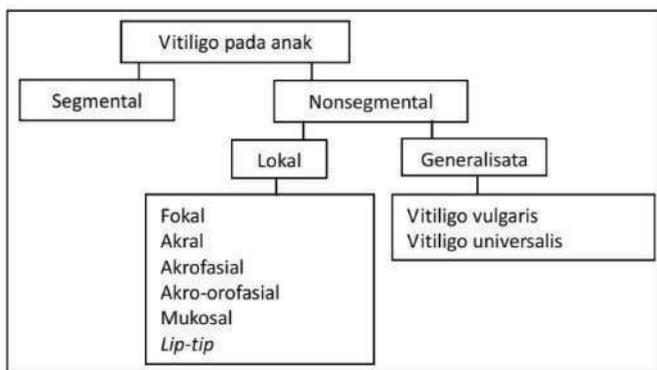
Pasien vitiligo memiliki gambaran klinis yang bervariasi dan menyatakan riwayat timbulnya penyakit yang berbeda-beda sehingga memunculkan teori lain yaitu teori integrasi/konvergen. Pada teori integrasi/konvergen ini menyatakan bahwa bahwa stres, faktor genetik, mutasi, infeksi, akumulasi senyawa beracun, berubahnya lingkungan seluler, autoimunitas, gangguan migrasi dan/atau proliferasi melanosit saling berintegrasi dalam patogenesis vitiligo. Vitiligo tampak seperti suatu kumpulan sindrom dengan etiologi multikausal daripada hanya sebuah penyakit tunggal (**Gambar 1**).<sup>27</sup>



Gambar 1. Patogenesis vitiligo. Teori integrasi/konvergen yaitu etiologi multikausal dari vitiligo yang saling berintegrasi, meliputi defek genetik, autoimun, defek sistem saraf, stres oksidatif, trauma, stres, infeksi, dan defek intrinsik.<sup>26</sup>

**Manifestasi Klinis**

Berdasarkan onsetnya, vitiligo pada anak dikelompokkan menjadi 2, yaitu onset dini (kurang dari usia 12 tahun) dengan adanya *halo naevi*, fenomena Koebner, riwayat keluarga dengan vitiligo dan dermatitis atopik, serta onset lanjut (lebih dari usia 12 tahun) dengan lesi akrofasial dan riwayat penyakit tiroid. Vitiligo umumnya muncul tanpa disertai gejala seperti rasa gatal, namun pasien mengeluhkan munculnya lesi berwarna putih, tak bersisik, berupa makula atau *patch* dengan batas tegas yang tersebar secara segmental atau nonsegmental. Folikel rambut pasien vitiligo juga dapat mengalami depigmentasi, yakni disebut leukotriksia.<sup>7,8,10</sup> Vitiligo pada anak terbagi menjadi dua bentuk, yaitu segmental (VS) dan nonsegmental (VNS) (Gambar 2). Vitiligo nonsegmental terbagi menjadi dua, yaitu lokal dan generalisata. Vitiligo lokal meliputi *patch* yang ditemukan pada wilayah fokal, akral, akrofasial, akro-orofasial, mukosal dan bibir, serta ujung jari. Vitiligo vulgaris dan universal merupakan bagian dari vitiligo generalisata.<sup>8,9</sup>



Gambar 2. Klasifikasi vitiligo menurut morfologi dan distribusi<sup>5,7</sup>

Vitiligo vulgaris merupakan tipe yang paling sering ditemukan pada vitiligo anak, diikuti oleh vitiligo fokal dan VS. Insidensi vitiligo akrofasial dan mukosal lebih rendah, sedangkan tipe paling jarang adalah vitiligo universal. Vitiligo fokal selanjutnya dapat berkembang menjadi generalisata. Pada vitiligo segmental area dermatom yang sering terkena adalah segmen trigeminal, kemudian torakal, servikal, lumbal, dan sakral dengan mayoritas berupa lesi tunggal. Pada anak-anak, area yang sering terkena vitiligo adalah area wajah dan leher. Lesi inisial VNS dimulai dari area periokular, perinasal atau perioral, perineum, perianal, dan area popok (bayi) kemudian lesi kulit tersebut meluas secara bertahap ke area tubuh lain dengan pola simetris. Lesi awal berupa makula akan membesar dengan pola geografis tertentu atau muncul dalam bentuk lesi baru di area lain, tapi mayoritas pada pasien anak dengan vitiligo keterlibatan luas permukaan tubuh <20% (Gambar 3).<sup>28,29</sup>

Fenomena Koebner dapat ditemukan pada VNS dan VS. Pada VS, fenomena Koebner terbatas hanya pada segmen yang terlibat. Fenomena Koebner lebih sering ditemukan pada anak karena tingginya mobilitas dan aktivitas bermain. Keterlibatan kulit kepala juga dilaporkan sebanyak 25%. Leukotriksia adalah perubahan warna rambut menjadi keabu-abuan tanpa adanya dasar area vitiligo di bawahnya sebelum usia 30 tahun, di mana kondisi ini sering ditemukan pada anak dengan vitiligo atau pada anggota keluarganya. Poliosis adalah perubahan terlokalisasi warna rambut menjadi putih pada pada pasien vitiligo, khususnya VS sebanyak 48% dengan area tersering adalah alis mata.<sup>30,31</sup>



**Gambar 3.** Manifestasi klinis vitiligo segmental. A. Regio fasial tampak makula dan *patch* depigmentasi sesuai dermatom atau pola *quasi* dermatom nonsegmental tanpa melewati *midline*. B. Regio perineum et perianal tampak *patch* depigmentasi. C. Regio diti pedis tampak makula et *patch* depigmentasi (vitiligo akral). D. Regio fasial tampak makula et *patch* depigmentasi disertai leukotriksia (lingkaran merah).<sup>31</sup>

### Vitiligo Terkait Sindrom dan Penyakit Autoimun

Vitiligo tidak hanya menargetkan kulit tapi berpotensi juga memicu terjadinya sindrom atau penyakit tertentu yang berhubungan dengan mekanisme autoimun. Thomas Addison pada tahun 1855 pertama kali melaporkan adanya hubungan antara insufisiensi adrenal dengan vitiligo, selanjutnya telah dilaporkan beberapa penyakit sistemik dengan patogenesis autoimun berhubungan secara signifikan dengan vitiligo. Sebanyak 10-15% pasien vitiligo dilaporkan juga memiliki penyakit autoimun. Vitiligo generalisata dan universalis dilaporkan sering disertai dengan komorbid penyakit autoimun baik pada pasien maupun anggota keluarga, sedangkan vitiligo lokalisata dilaporkan lebih jarang terkait dengan penyakit autoimun.<sup>32-34</sup>

Vitiligo bukan hanya penyakit yang disebabkan oleh kelainan melanosit di kulit. Melanosit berasal dari tabung neural dan tersebar di seluruh tubuh, antara lain pada kulit, folikel rambut, membran mukosa, leptomeninges, mata (traktus uveus dan epitel retina), telinga bagian dalam (koklea, sistem vestibular), dan adiposit. Kelainan melanosit pada mata dan telinga biasanya tidak memberikan tanda relevan untuk klinisi, namun jika didapatkan keterlibatan dalam terhadap vitiligo perlu diwaspadai adanya keterlibatan sistemik. Vitiligo yang disertai perubahan pigmen pada fundus retina menandakan adanya keterlibatan penyakit okular dan gejala sistemik dengan *leptomeningeal* dan sel pigmen telinga seperti pada penyakit Vogt-Koyanagi-Harada, *birdshot retinopathy*, *ophthalmia simpatis*, dan vitiligo yang berkaitan dengan melanoma.<sup>33,35</sup>

Vitiligo sering dikaitkan dengan penyakit autoimun terkait tiroid, baik hipertiroid atau hipotiroid, penyakit Grave, dan penyakit Hashimoto. Iacovelli, dkk. (2005) melaporkan dari 121 pasien vitiligo anak, 100 anak termasuk dalam VNS dan sebanyak 16% memiliki perubahan parameter tiroid (*thyroid stimulating hormones* [TSH], tiroksin [FT4], triiodotironin [FT3], antitiroid autoantibodi [anti-TPO Ab], dan antitiroglobulin antibodi [anti-TG Ab]), sedangkan 21 anak dengan VS tidak didapatkan adanya perubahan parameter fungsi tiroid. Berdasarkan hasil tersebut pasien dengan peningkatan autoantibodi, hormonal, dan echografi dianggap memiliki penyakit tiroiditis autoimun. Pemeriksaan penyakit tiroid pasien vitiligo dewasa termasuk dalam pemeriksaan *screening* rutin, namun pada vitiligo anak

karena masih terbatasnya data hubungan antara penyakit tiroiditis autoimun belum ada pedoman mengenai hal ini.<sup>36</sup>

**Diagnosis Banding**

Diagnosis banding vitiligo terdiri atas depigmentasi kongenital, hipopigmentasi pascainflamasi, infeksi, keganasan, dan kelainan genetik lainnya (**Tabel 1**). Hal pertama yang perlu dilakukan adalah menentukan apakah *patch* hipopigmentasi yang muncul diwariskan atau tidak. Jika lesi didapatkan sejak lahir perlu disingkirkan kemungkinan hipomelanosis yang diwariskan atau diinduksi secara genetik, antara lain seperti piebaldisme dan tuberous sklerosis. Diagnosis banding lesi yang tidak diturunkan secara genetik yaitu pitiriasis versikolor dan hipopigmentasi pascainflamasi.<sup>37</sup>

Albino atau *oculocutaneous albinism* (OCA) merupakan kelainan kulit yang bersifat menurun secara autosomal resesif yang disebabkan oleh hilang atau menurunnya biosintesis melanin dalam melanosit. Albino disebabkan oleh gangguan pada gen OCA yang terdiri atas OCA 1 hingga 7. Gangguan melanosit pada pasien albino berada dalam jumlah yang normal sehingga membedakan dengan vitiligo. Pasien albino umumnya memiliki gejala tambahan pada mata seperti fotofobia, fotodisforia, gangguan refraksi mata, dan strabismus. Depigmentasi pasien albino terjadi secara menyeluruh pada kulit, rambut dan mata (**Gambar 4**). Pemeriksaan histopatologi pasien albino tidak menunjukkan adanya defek.<sup>8,38,39</sup>

**Tabel 1.** Diagnosis Banding Vitiligo Anak<sup>9</sup>

|  |
|--|
| <p><b>Vitiligo nonsegmental</b></p> <p>Depigmentasi kongenital</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albino</li> <li>• Piebaldisme</li> <li>• Sindrom Waardenburg</li> <li>• <i>Tuberous sclerosis</i></li> </ul> <p>Pascainflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depigmentasi kimiawi</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Dermatitis atopik</li> <li>• <i>Lichen sclerosus et atrophicus</i></li> <li>• Morfea</li> <li>• <i>Pityriasis alba</i></li> <li>• <i>Pityriasis rosea</i></li> <li>• Sarkoidosis</li> <li>• Dermatitis seboroik</li> <li>• Hipopigmentasi pascainflamasi</li> </ul> <p>Infeksi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipomelanosis macular progresif</li> <li>• <i>Tinea versicolor</i></li> <li>• <i>Tinea incognito</i></li> </ul> <p>Keganasan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycosis fungoides</i></li> </ul> |
| <p><b>Vitiligo segmental</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevus depigmentosus/ nevus hipokromik</li> </ul>   |



**Gambar 4.** Manifestasi klinis albinisme pada anak. Tampak depigmentasi secara menyeluruh pada kulit, rambut, dan mata.<sup>39</sup>

Piebaldisme merupakan kelainan kulit yang menurun secara autosomal dominan yang disebabkan mutasi gen *c-Kit* sehingga terdapat gangguan proliferasi, migrasi dan diferensiasi *melanoblast*. Depigmentasi khas pada piebaldisme terdapat pada rambut bagian depan dan dahi bagian tengah. Gejala depigmentasi piebaldisme umumnya hanya terjadi pada kulit dan tidak disertai gejala lainnya.<sup>40</sup> Perbedaan piebaldisme dengan vitiligo terdapat pada manifestasi klinis yang dimiliki, di mana pada pasien piebaldisme umumnya ditemukan makula hiperpigmentasi di dalam *patch* depigmentasi (**Gambar 5**). Piebaldisme merupakan kelainan yang muncul sejak lahir sementara vitiligo merupakan penyakit yang didapat (*acquired*).<sup>41,42</sup>

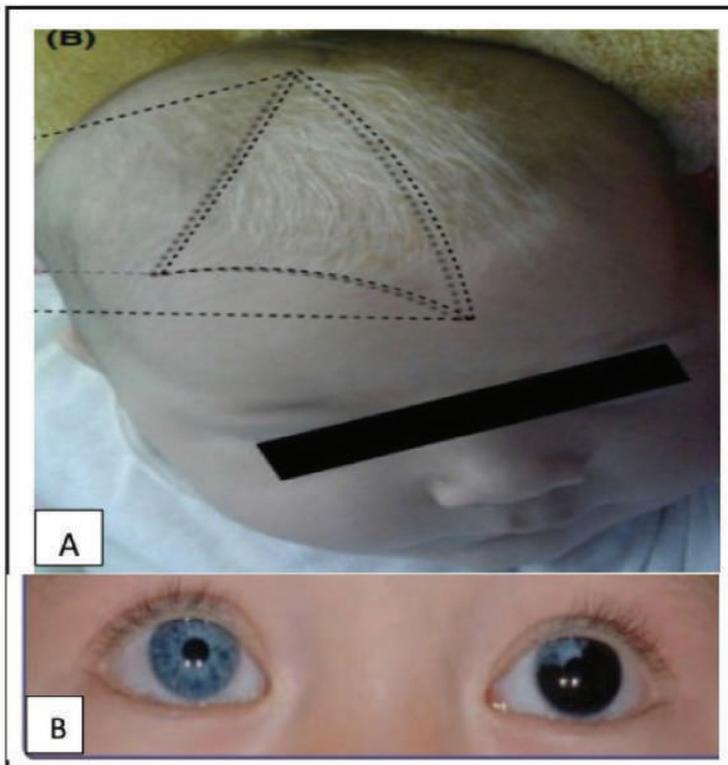


**Gambar 5.** Manifestasi klinis piebaldisme pada anak tampak makula hiperpigmentasi di dalam *patch* depigmentasi.<sup>41</sup>

Sindrom Waardenburg (SW) merupakan kelainan depigmentasi yang disertai gangguan pendengaran dengan insidensi di bawah 0,1% dari seluruh penduduk dunia. Perbedaan vitiligo dengan SW terdapat pada gejala yang timbul. Sindrom Waardenburg terdiri atas empat

bentuk, yakni SW 1 hingga 4. Diagnosis SW 1 dapat ditegakkan secara klinis apabila ditemukan 2 kriteria mayor dan 1 kriteria minor dari kriteria diagnosis sindrom Waardenburg. Kriteria mayor SW yaitu tuli sensorineural kongenital, rambut di atas dahi yang berwarna putih (*white forelock*), kelainan pigmen iris, distopia kantorum dan adanya riwayat keluarga dengan SW (**Gambar 6**). Kriteria minor SW meliputi hipopigmentasi kulit, *synophrys*, bagian dasar hidung yang lebar atau tinggi atau *columella* hidung yang rendah, hipoplasia cuping hidung, atau munculnya rambut berwarna abu-abu di bawah usia 30 tahun. Sindrom Waardenburg dapat disertai dengan tanda lain seperti tidak didaptkannya distopia kantorum yang menandakan SW 2, adanya kelainan muskuloskeletal yang merupakan tanda SW 3 dan megakolon aganglionik yang disebut sebagai SW 4.<sup>40</sup>

Psoriasis merupakan penyakit autoimun yang disebabkan proses inflamasi kronis yang diperantarai oleh sel *T helper 1* (Th1). Penyakit ini berhubungan dengan gen *human leucocyte antigen* (HLA)-B dan HLA-C serta cenderung menurun dalam keluarga. Manifestasi klinis klasik psoriasis adalah plak eritematosa berbatas tegas yang disertai skuama berlapis. Pasien psoriasis umumnya mengeluhkan gejala berupa gatal dan munculnya lesi pada daerah yang sebelumnya mengalami trauma atau luka. Lesi psoriasis dapat muncul bersamaan dengan terjadinya vitiligo. Pasien dengan kelainan psoriasis dapat memiliki lesi berupa *patch* hipopigmentasi yang muncul setelah lesi psoriasis mengalami penyembuhan (**Gambar 7**).<sup>40,44</sup>



**Gambar 6.** Manifestasi klinis sindrom Waardenburg tampak *white forelock* dan anomali pigmentasi pada iris.<sup>40</sup>



**Gambar 7.** Pasien psoriasis dengan lesi yang mengalami hipopigmentasi pascainflamasi<sup>44</sup>

*Pityriasis alba* adalah bentuk ringan dari dermatitis atopik yang umum terjadi pada daerah kepala, leher dan lengan atas. Kelainan kulit ini sering ditemukan pada anak-anak berusia 3-16 tahun dan biasanya berkaitan dengan riwayat atopik. Penyebab *pityriasis alba* umumnya berupa paparan sinar UV. *Pityriasis alba* ditandai oleh plak berskuama kering berwarna putih dengan batas tidak tegas yang terletak pada daerah yang sering terpapar sinar matahari (**Gambar 8**). Skuama pada pasien *pityriasis alba* terkadang tidak dapat ditemukan sehingga dapat menimbulkan kesalahan diagnosis. Pemeriksaan histologi *pityriasis alba* dapat menunjukkan hiperkeratosis, spongiosis, akantosis, dan infiltrasi limfosit. Patogenesis *pityriasis alba* dan vitiligo sama-sama berkaitan dengan faktor genetik dan inflamasi yang disebabkan oleh ROS.<sup>41,42,43</sup>



**Gambar 8.** Pasien anak dengan *pityriasis alba* pada pipi kiri tampak patch hipopigmentasi<sup>42</sup>

*Tinea versicolor* disebabkan oleh ragi jamur *Malassezia furfur* (*M. furfur*) pada kulit yang menimbulkan tanda berupa makula hipopigmentasi berbentuk oval dengan batas tegas yang dapat disertai skuama halus (**Gambar 9**). Anak-anak merupakan kelompok usia yang rentan mengalami infeksi kulit ini. Lesi *tinea versicolor* umumnya tersebar secara simetris dan terletak pada daerah tubuh bagian atas, bahu, daerah lipatan, wajah dan leher. Metabolit *azelaic acid M. furfur* menghambat *tyrosinase* sehingga menimbulkan gejala hipopigmentasi.<sup>6,44</sup>

Pemeriksaan lampu Wood dapat digunakan untuk membedakan *tinea versicolor* dengan vitiligo. Lesi kulit pasien *tinea versicolor* akan berpendar dengan warna hijau-kekuningan, sementara pada pasien vitiligo tidak didapatkan fluoresensi.<sup>46</sup>

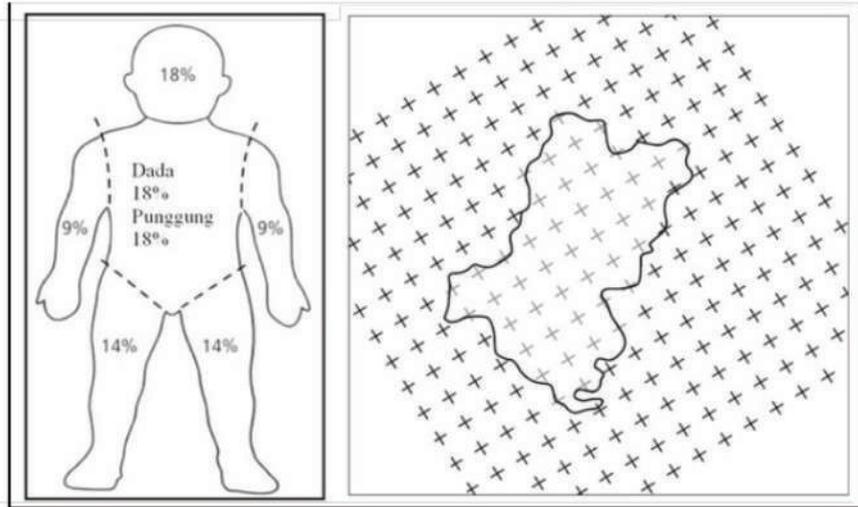


**Gambar 9.** *Pityriasis versicolor* pada daerah punggung tampak makula dan patch hipopigmentasi<sup>41</sup>

### Diagnosis

Diagnosis vitiligo pada anak dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis pasien berupa makula depigmentasi, leukotriksia, dan fenomena Koebner.<sup>6</sup> Persebaran lesi vitiligo pada anak berbeda dengan pasien dewasa. Studi epidemiologi di Mesir oleh El-Husseiny, dkk. (2019) yang melibatkan 483 pasien vitiligo dari usia anak hingga dewasa melaporkan bahwa vitiligo pada anak umumnya terjadi pada area periokular dan sekitar wajah.<sup>48</sup> Distribusi lesi vitiligo pada pasien dewasa lebih sering ditemukan pada area dada dan abdomen, sedangkan leukotriksia atau poliosis dan fenomena Koebner merupakan tanda klinis yang umum ditemukan pada pasien vitiligo anak. Tanda lainnya yang dapat menunjukkan vitiligo pada anak adalah halo *naevi*, di mana temuan halo *naevi* berkaitan dengan vitiligo generalisata. Pasien vitiligo umumnya memiliki riwayat vitiligo atau penyakit autoimun dalam keluarga. Insidensi menurunnya vitiligo dalam keluarga adalah sebesar 3-46%.<sup>4,49</sup>

Derajat keparahan vitiligo dapat dinilai berdasarkan luas keterlibatan permukaan kulit. *Rules of nine* oleh Wallace merupakan metode yang sering digunakan untuk menilai keterlibatan area pada vitiligo. Metode lain yang juga dapat digunakan yaitu planimetri digital dan fotografi digital dengan planimetri komputerisasi (**Gambar 10**). Derajat keparahan juga dinilai berdasarkan lokasi, seperti pada wajah, area genital dan dada termasuk area dengan derajat keparahan vitiligo yang tinggi.<sup>50</sup>



**Gambar 10.** Penilaian derajat keparahan vitiligo. **A.** *Rules of nine* oleh Wallace untuk menilai keterlibatan area pada vitiligo. **B.** Planimetri digital untuk mengukur luas lesi vitiligo.<sup>50</sup>

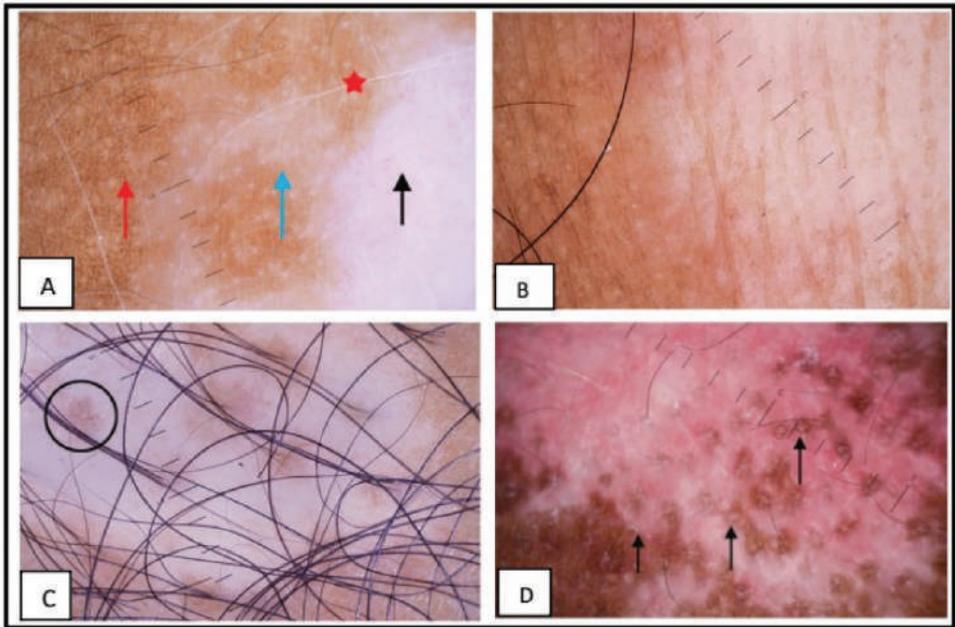
Lampu Wood merupakan pemeriksaan penunjang yang dapat membedakan diagnosis vitiligo dari penyakit lainnya seperti *pityriasis alba*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengarahkan sinar UV dengan panjang gelombang 360 nm pada lesi selama 60 detik di ruangan yang gelap. Jarak antara lesi dengan lampu Wood adalah 10-30 cm. Hasil pemeriksaan lampu Wood pada pasien vitiligo berupa gambaran daerah yang lebih terang dibandingkan daerah sekitarnya namun bukan berupa fluoresensi (**Gambar 11**). Pemeriksaan lampu Wood juga dapat digunakan untuk menilai kemajuan repigmentasi setelah terapi dengan *graft*.<sup>47,51</sup>



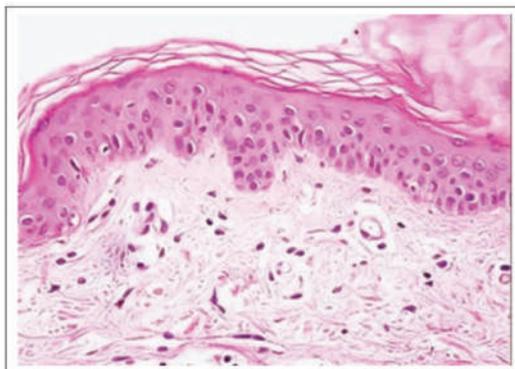
**Gambar 11.** Hasil pemeriksaan lampu Wood pada pasien vitiligo yang menunjukkan makula depigmentasi<sup>40</sup>

Pemeriksaan dermoskopi merupakan prosedur noninvasif yang berguna dalam membedakan vitiligo dengan kelainan hipopigmentasi atau depigmentasi lain, untuk menentukan stabilitas lesi vitiligo, evaluasi terapi, dan menentukan prognosis terapi. Pola dermoskopi vitiligo dapat berupa pola *trichrome* (tiga warna), pola pigmentasi retikular, pigmentasi perifolikular, pigmentasi "salt and pepper", pola *starburst*, pola polkadot, gambaran *starburst*, gambaran ekor komet, hiperpigmentasi marginal, *reversed pigmentary network*, dan leukotriksia. Tidak ditemukannya jaringan pigmen juga dapat ditemukan pada pasien vitiligo. Lesi satelit di sekitar lesi plak vitiligo dapat memberikan gambaran seperti *sago tapioka* yang muncul pada dermoskopi pasien vitiligo (**Gambar 12**).

Pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan mengingat vitiligo merupakan penyakit yang sering disertai kelainan autoimun lainnya. Vitiligo pada anak dapat disertai kondisi seperti diabetes tipe I, tiroiditis autoimun, lupus, *rheumatoid arthritis* (RA), dan *inflammatory bowel disease* (IBD). Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan adalah T3, T4, TSH, anti-TPO, dan gula darah. Koinidensi terjadinya vitiligo dengan gangguan autoimun lainnya sangat rendah sehingga pemeriksaan laboratorium hanya dilakukan bila pasien menunjukkan gejala.<sup>6,42</sup> Biopsi dan pemeriksaan histopatologi pasien vitiligo menunjukkan hilangnya melanosit pada membran basalis disertai degenerasi saraf, kelenjar sebacea, dan folikel rambut. Pengecatan imunohistokimia dengan Melan-A untuk analisis ekspresi dari melanosit dan pengecatan dengan Fontana-Masson untuk analisis ekspresi dari melanin (**Gambar 12**).<sup>52</sup>



**Gambar 12.** Gambaran dermoskopi vitiligo. A. Pola *trichrome*: kulit normal (panah merah), zona hipopigmentasi (panah biru), zona depigmentasi (panah kuning), leukotriki (bintang merah). B. *Reduced pigmentary network* (panah hijau). C. Pigmentasi retikular (lingkaran hitam). D. Pigmentasi perifolikular dan hiperpigmentasi marginal (panah hitam)<sup>52</sup>



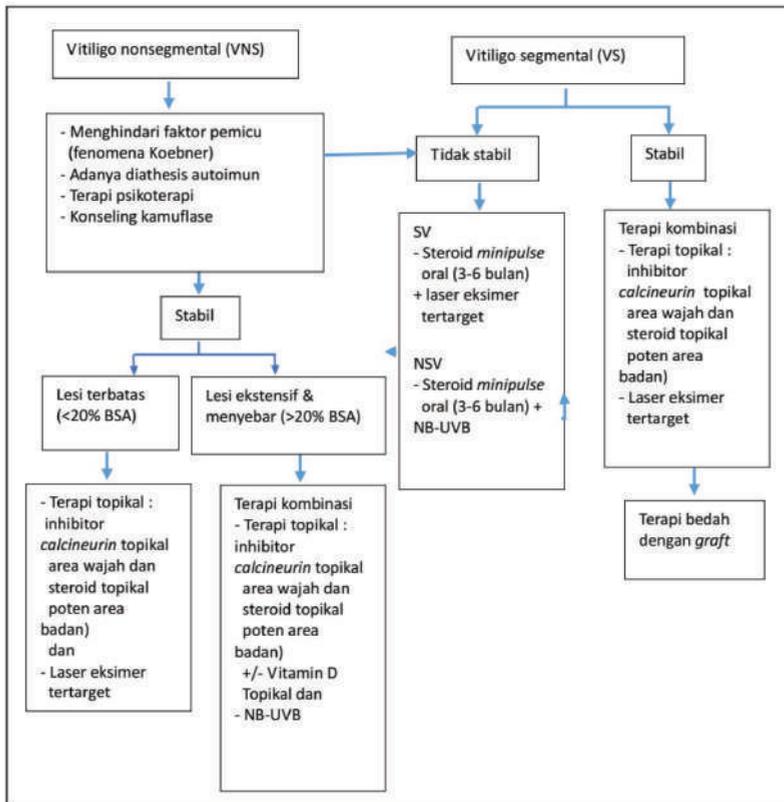
**Gambar 13.** Gambaran histopatologi pada lapisan epidermis menunjukkan hilangnya melanosit di membrana basalis (lingkaran hitam). (H&E, 400x)<sup>44</sup>

Tata Laksana Vitiligo

Terdapat sedikit perbedaan dalam menentukan terapi vitiligo anak dan dewasa disebabkan tuntutan secara estetik terutama dari keluarga dengan riwayat vitiligo. Pasien vitiligo anak belum dapat memutuskan sendiri terapi yang akan diperoleh, sehingga keputusan berdasarkan keinginan orang tua pasien. Orang tua pasien sering masih dalam fase penolakan terhadap penyakit anaknya sehingga menolak terapi yang disarankan atau orang tua ingin anak yang “sempurna” sehingga memaksakan terapi yang agresif. Dalam hal ini klinisi dapat bersikap lebih persuasif dan memberikan edukasi yang baik mengenai prinsip tata laksana vitiligo kepada pasien dan orang tuanya.<sup>53</sup>

Tujuan dari tata laksana vitiligo adalah untuk menciptakan warna kulit yang seragam dengan mengembalikan warna (repigmentasi) atau menghilangkan warna yang tersisa (depigmentasi). Prinsip tata laksana vitiligo anak adalah memberikan intervensi segera untuk mencegah hilangnya melanosit yang luas. Terdapat beberapa pertimbangan sebelum memberikan terapi vitiligo pada anak, umumnya berdasarkan usia, risiko efek samping terapi, dan kekhawatiran terapi dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan anak, namun hal tersebut belum terbukti secara keilmuan. Pemilihan modalitas terapi perlu ditentukan secara saksama dengan mempertimbangkan efikasi dan toleransi terhadap efek samping modalitas terapi yang akan diberikan.<sup>54</sup>

Penatalaksanaan vitiligo tergantung pada jenis lesi vitiligo, lokasi dan stabilitas penyakit. Pilihan terapi vitiligo dapat berupa terapi topikal, fototerapi, terapi sistemik, pembedahan, dan beberapa terapi alternatif yang sedang dikembangkan. Terapi awal yang diberikan pada pasien vitiligo anak adalah terapi topikal. Keputusan untuk memulai fototerapi jika tidak didapatkan respons terapi pada pemberian topikal dan pasien dapat mengikuti instruksi saat fototerapi. Hingga saat ini belum ada terapi tunggal yang dapat memberikan hasil repigmentasi sempurna, sehingga direkomendasikan pemberian terapi kombinasi pada pasien vitiligo anak. Algoritma penatalaksanaan vitiligo pada anak dapat dilihat pada Gambar 14.<sup>7</sup>



Gambar 14. Algoritma tata laksana vitiligo pada anak (BSA: body surface area; NB-UVB: narrow band-ultraviolet B)

Metode pengobatan yang dapat digunakan untuk vitiligo pada anak meliputi:

#### a. Terapi topikal

Terapi topikal merupakan lini pertama pilihan terapi vitiligo pada anak. Terapi topikal dapat diberikan pada lesi dengan keterlibatan <20% luas permukaan kulit atau dikombinasikan dengan modalitas terapi lain seperti fototerapi jika luas lesi >20% permukaan kulit. Obat topikal yang sering digunakan pada vitiligo, yaitu *corticosteroid* topikal, inhibitor *calcineurin* topikal, dan vitamin D topikal. Area predileksi lesi merupakan salah satu pertimbangan dalam memilih terapi topikal.

##### 1. *Corticosteroid* topikal

*Corticosteroid* topikal bekerja dengan memengaruhi semua sel yang terlibat dalam inflamasi, termasuk sel Langerhans epidermal. Pada vitiligo terjadi penurunan jumlah dan reseptor seluler *antigen presenting cell* (APC) yang berperan dalam inisiasi respons imunitas nonspesifik serta penurunan aktivitas sel *natural killer* (NK). *Corticosteroid* topikal menginduksi *lipocortin* yang menghambat *phospholipase A2* dan pembebasan permukaan sel dari *platelet-activating factor* (PAF) dan *arachidonic acid* serta mediator inflamasi.<sup>55</sup> Reseptor *glucocorticoid* memberikan efek antiinflamasi dan immunosupresi dengan pengurangan jumlah sel Langerhans yang menyajikan antigen epidermal dan limfosit yang menyebabkan penurunan toksisitas seluler yang bergantung pada antibodi. *Corticosteroid* topikal pada tahap selanjutnya akan mengurangi sintesis dan sekresi IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$  sehingga menekan aktivitas vitiligo. Pasien dengan fenomena Koebner positif yang menandakan vitiligo aktif merespons lebih baik secara signifikan terhadap pemberian *corticosteroid* topikal.<sup>56</sup> *Corticosteroid* topikal tidak direkomendasikan penggunaannya pada area wajah, genital dan lipatan. *Corticosteroid* topikal yang direkomendasikan pada vitiligo anak adalah *corticosteroid* potensi sedang (*mometasone furoate* 0,1%) yang dapat digunakan dengan skema terputus (1 minggu terapi kemudian 1 minggu dihentikan, selama 6 bulan) untuk menghindari efek samping lokal, seperti atrofi kulit, telangiectasis, hipertrikosis, erupsi akneiformis, dan *striae*.<sup>57</sup>

##### 2. Inhibitor *calcineurin* topikal

Inhibitor *calcineurin* topikal seperti *tacrolimus* 0,1%, *tacrolimus* 0,03%; dan *pimecrolimus* 1% bekerja dengan menghambat diferensiasi sel T dan menghambat produksi *cytokine* inflamasi dari Th1 dan Th2 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$ ) sehingga terjadi efek immunosupresi. Inhibitor *calcineurin* juga dapat memicu migrasi melanosit dan produksi pigmentasi kulit. Inhibitor *calcineurin* topikal merupakan *steroid-sparing agent* yang dapat digunakan pada area wajah, genital dan area lipatan pada kasus vitiligo.<sup>58</sup> *Tacrolimus* 0,03% topikal direkomendasikan untuk anak berusia 2-15 tahun, sedangkan sediaan *tacrolimus* 0,1% digunakan untuk pasien berusia lebih dari 16 tahun. *Tacrolimus* topikal lebih efektif untuk anak usia kurang dari 5 tahun dengan lesi di area kepala dan wajah (vitiligo segmental area fasial) serta pada pasien dengan tipe kulit Fitzpatrick tipe II-IV, namun dilaporkan kurang efektif pada lesi akral dan pasien dewasa. Pada anak berusia 2-15 tahun disarankan penggunaan *tacrolimus* 0,03% sebanyak 2 kali sehari minimal selama 3 bulan untuk mencapai efek repigmentasi. Tipe repigmentasi setelah pemberian *tacrolimus* adalah tipe difus.<sup>58,59</sup> *Pimecrolimus* adalah antibiotik makrolaktam (*macrolide lactam*) dengan struktur menyerupai *tacrolimus*. Struktur *pimecrolimus* lebih lipofilik dibandingkan dengan *tacrolimus* dan berikatan kuat secara spesifik dengan makrofilin 12 serta berfungsi sebagai inhibitor *calcineurin*. *Pimecrolimus* dapat menembus stratum korneum karena memiliki berat molekul rendah dan tersedia dalam bentuk sediaan krim sehingga secara kosmetik lebih diterima pemakaiannya oleh pasien. Mayoral, dkk. (2003) pertama kali melaporkan kasus vitiligo yang mengalami repigmentasi dengan terapi *pimecrolimus*, khususnya vitiligo pada area wajah, leher, periokular dan genital. Hal ini disebabkan karena pada area-area tersebut mengandung banyak melanosit karena memiliki folikel rambut yang padat. *Pimecrolimus* digunakan dua kali sehari. Secara umum efek samping *pimecrolimus* berupa iritasi ringan dapat ditoleransi dengan baik karena dapat membaik spontan setelah beberapa hari.<sup>60,61</sup> Efek samping dari inhibitor *calcineurin* topikal antara lain iritasi, pruritus, sensasi terbakar, dan eritema. Efek samping sistemik *tackrolimus* yang diberikan secara oral atau intravena adalah kanker kulit nonmelanoma dan limfoma, sehingga dikhawatirkan hal yang serupa dapat terjadi pada pemberian *tacrolimus* topikal jika terjadi absorpsi. Beberapa penelitian melaporkan efek menunjukkan bahwa pemberian *tacrolimus* topikal menghasilkan absorpsi sistemik yang sangat rendah. Margolis, dkk. (2015) di Amerika merekomendasikan untuk tidak memberikan inhibitor *calcineurin* topikal pada anak berusia kurang dari 2 tahun karena dilaporkan dapat meningkatkan risiko keganasan. *Tacrolimus* dapat dikombinasikan dengan pemberian vitamin D topikal atau fototerapi dapat untuk meningkatkan efek penyembuhan.<sup>7</sup>

##### 3. Vitamin D topikal

Pasien vitiligo pada anak dapat diberikan terapi dengan vitamin D topikal seperti *calcipotriene* atau *tacalcitol*, terutama pada lesi di wajah dan leher. Pemberian vitamin D topikal dapat menekan aktivitas autoimun yang diperantarai sel T, serta menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi dari keratinosit dan melanosit. Vitamin D juga meningkatkan ukuran melanosit dan kadar *tyrosinase* sehingga mendorong repigmentasi. Derajat repigmentasi yang dihasilkan vitamin D topikal berkisar antara 41-100%. Pemberian *calcipotriene* sebagai monoterapi dilaporkan kurang efektif dalam terapi vitiligo. Pemberian vitamin D topikal dianjurkan untuk dikombinasikan dengan vitamin D oral, inhibitor *calcineurin* topikal, dan paparan sinar matahari selama 10-15 menit atau fototerapi NB-UVB.<sup>9-11</sup> *Calcipotriol/calcipotriene* adalah analog

vitamin D3 sintesis, umumnya dikombinasikan pemakaiannya dengan agen steroid topikal untuk mengurangi efek samping steroid topikal. Dosis maksimum per minggu adalah 100 g menggunakan sediaan kombinasi *calcipotriene* 0,005% dan *betametasone propionate* 0,05% untuk lesi kurang dari 30% area permukaan kulit, dengan durasi maksimal 4 minggu untuk sediaan salep dan 8 minggu untuk sediaan krim atau solusio. Efek samping *calcipotriene* atau *tacalcitol* yang pernah dilaporkan adalah iritasi kulit, hal ini yang mengakibatkan kurangnya kepatuhan terapi khususnya pada pasien anak. Pemberian *calcipotriene* satu kali per hari dikombinasikan dengan *corticosteroid* potensi sedang memberikan hasil yang baik pada lesi vitiligo fasial dan mengurangi atrofi kulit terkait *corticosteroid*.<sup>62,63</sup>

## b. Fototerapi dan terapi kombinasi

Modalitas fototerapi sering digunakan untuk terapi vitiligo pada anak, yaitu *narrow band-ultraviolet B* (NB-UVB), *psoralen and ultraviolet A* (PUVA), kombinasi UVA1 dan UVB serta laser eksimer 308 nm. Fototerapi bekerja dengan cara merekrut melanosit dari selubung akar luar folikel rambut. Repigmentasi dimulai dengan aktivasi dan proliferasi melanosit, diikuti oleh migrasi ke atas pada lapisan epidermis terdekat untuk menghasilkan pigmentasi perifolikular dan migrasi ke bawah menuju matriks rambut untuk menghasilkan melanin.<sup>64</sup>

### 1. *Psoralen and ultraviolet A* (PUVA)

PUVA bekerja dengan merangsang selubung akar luar melanosit untuk bermigrasi ke epidermis. Pada terapi PUVA, migrasi terjadi akibat pelepasan *cytokine* dan mediator inflamasi dari keratinosit terdekat. Studi menunjukkan bahwa pengobatan PUVA menghasilkan pelepasan *growth factor* ke dalam sirkulasi darah yang dapat merangsang proliferasi melanosit dan sel-sel lainnya.<sup>64,65</sup>

Terapi PUVA terdiri dari oral dan topikal. Terapi oral PUVA dengan pemberian *8-methoxypsoralen*, *5-methoxypsoralen*, atau *4,5,8-trimethylpsoralen* 2 jam sebelum pemaparan dengan UVA, kemudian dipaparkan UVA (panjang gelombang 320-400 nm) yang dilakukan 2-3 kali per minggu. Terapi ini tidak disarankan untuk anak usia <12 tahun. Terapi PUVA topikal dilakukan dengan mengoleskan 0,1–0,01% *8-methoxypsoralen* dalam petrolatum hidrofilik atau etanol pada lesi vitiligo kemudian dipaparkan dengan UVA 0,12-0,25 J/cm<sup>2</sup> dilakukan 1-3 kali per minggu dengan peningkatan dosis hingga muncul eritema. Efek samping jangka pendek berupa eritema, pruritus, *xerosis*, dan reaksi fototoksik, sedangkan efek samping jangka panjang berupa gangguan aktinik kronis dan karsinogenesis.<sup>66</sup>

Fototerapi dengan PUVA awalnya merupakan terapi utama vitiligo pada anak, terutama pada lesi di wajah, dada, lengan dan kaki. Terapi PUVA tidak memberikan efek terapi yang maksimal untuk vitiligo pada bagian tubuh dengan jumlah folikel rambut yang sedikit. Anak-anak sering kali tidak dapat menoleransi *psoralen* oral, hal ini disebabkan karena mereka tidak dapat memenuhi beberapa kriteria seperti menggunakan kacamata pelindung, menghindari paparan sinar matahari selama 24 jam pertama setelah terapi, dan kemampuan untuk berdiri dalam ruangan fototerapi dalam jangka waktu tertentu. Penggunaan PUVA saat ini telah digantikan dengan NB-UVB karena efek repigmentasi yang lebih baik dari NB-UVB dan meningkatnya risiko keganasan sebagai efek samping PUVA pada anak.<sup>67</sup>

### 2. *Narrowband-ultraviolet B* (NB-UVB)

Fototerapi NB-UVB dengan panjang gelombang 311 nm merupakan pilihan lain yang dapat diberikan pada orang dewasa maupun anak-anak dengan vitiligo. Mekanisme aksi NB-UVB dalam repigmentasi masih belum diketahui dengan jelas. Lesi vitiligo yang diobati dengan NB-UVB menunjukkan repigmentasi dengan pola perifolikular dan repigmentasi tidak terlihat pada lesi dengan rambut amelanotik. NB-UVB juga merangsang melanosit di selubung akar luar folikel rambut. Metode fototerapi ini memberikan efek yang lebih baik pada individu berkulit hitam dan efektif mengatasi vitiligo pada daerah wajah dan leher.<sup>3,65</sup> Dosis awal NB-UVB pada anak tidak berbeda dengan dewasa yaitu sebesar 200 mJ/cm<sup>2</sup>, ditingkatkan 10-20% berdasarkan respons klinis pasien sebanyak tiga kali seminggu dengan dosis maksimal terapi 1500 mJ/cm<sup>2</sup> untuk area wajah dan 3000 mJ/cm<sup>2</sup> area badan. Studi metaanalisis dan telaah sistematis oleh Bae, dkk. (2017) melaporkan bahwa efek terapi NB-UVB dapat muncul 3 bulan sejak terapi dimulai. Efektivitas maksimal terapi NB-UVB dapat muncul setelah paparan selama 12 bulan. Hasil studi ini juga menemukan bahwa terapi NB-UVB memberikan hasil yang lebih memuaskan dibandingkan PUVA. Terapi ini sering dikombinasikan dengan golongan inhibitor *calcineurin* topikal namun penggunaannya harus disertai dengan pengawasan khususnya pada anak-anak. Kombinasi NB-UVB dengan inhibitor *methoxypsoralen* memiliki kemungkinan kecil untuk memicu keganasan kulit.<sup>68</sup> Kanwar, dkk. (2005) melaporkan adanya risiko keganasan setelah pemberian fototerapi NB-UVB pada dewasa. Pada pasien anak data jangka panjang mengenai keamanan dan dosis kumulatif yang tepat masih terbatas. Rekomendasi NB-UVB pada anak dapat diberikan hingga 12 bulan dan jika setelah terapi selama 6 bulan tidak menunjukkan perbaikan klinis maka terapi dapat dihentikan. Fototerapi NB-UVB masih menjadi tantangan bagi pasien anak karena pasien anak kesulitan untuk berdiri dalam ruang fototerapi dalam jangka waktu tertentu dan menggunakan pelindung untuk mata atau genital.<sup>69</sup> Perbaikan lesi vitiligo untuk menilai respons terapi NB-UVB dapat dievaluasi dengan *vitiligo area severity index* (VASI) yang ditemukan oleh Hamzavi dkk. (2004), yang membagi tubuh menjadi 5 segmen, yaitu tangan, ekstremitas superior, trunkus, ekstremitas inferior, dan kaki. Setiap unit tangan, contohnya telapak tangan atau bagian volar lengan sekitar 1% dari luas permukaan kulit. Area lesi yang terlibat dihitung pada tiap segmen dengan satuan unit tangan tersebut. Depigmentasi residual dihitung dengan persentase sebagai berikut: 100% depigmentasi, tanpa repigmentasi; 90% terdapat bintik-

bintik pigmentasi; 75% area depigmentasi melebihi area pigmentasi; 50% area depigmentasi sama dengan area pigmentasi; 25% area pigmentasi melebihi area depigmentasi; dan 10% hanya sedikit bintik-bintik depigmentasi yang tampak.<sup>70</sup> Respons terapi NB-UVB dinilai dengan area repigmentasi, diklasifikasikan sebagai repigmentasi sangat baik (>75%), sedang (50-75%), dan ringan (<50%). Berdasarkan repigmentasi yang dihasilkan dengan fototerapi, NB-UVB merupakan pilihan terapi yang relatif aman dan efektif khususnya pada NVS dengan repigmentasi sangat baik sebesar 45,4%.<sup>71</sup>

## 2. Laser eksimer

Terapi laser eksimer adalah pilihan terapi yang aman dan efektif pada kasus vitiligo dewasa dan anak-anak. Kombinasi cahaya eksimer monokromatik dengan gas klorida xenon memancarkan cahaya dengan panjang gelombang 308 nm. Laser eksimer memancarkan cahaya berdenyut, monokromatik, dan koheren. Pemakaian laser eksimer untuk pengobatan vitiligo telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA). Laser dapat digunakan untuk memicu produksi pigmen terutama di area situs yang resistan dengan terapi lain.<sup>72</sup> Indikasi untuk terapi laser yang ditargetkan antara lain pada kasus vitiligo segmental dan nonsegmental lokal, vitiligo pada anak, lesi kecil dari onset terbaru, area yang sulit diterapi (lutut, siku dan kulit kepala) dan area anatomi yang resistan (ujung jari dan penonjolan tulang). Terapi laser eksimer dapat dikombinasikan dengan modalitas terapi lain untuk meningkatkan efek terapi. Pada VS yang tidak merespons baik pemberian laser eksimer dapat dikombinasikan dengan tindakan *graft*. Laser juga dapat digunakan untuk mencapai depigmentasi pada pigmen residual pada kasus vitiligo universal.<sup>72,73</sup> Efek samping dari laser eksimer berupa efek lokal seperti rasa terbakar dan iritasi. Modalitas terapi ini bermanfaat bagi anak-anak karena umumnya anak-anak menderita vitiligo segmental dan lebih diterima karena anak-anak cenderung rentan mengalami *claustrophobia* dari ruangan fototerapi.<sup>71</sup>

### a. Terapi sistemik

#### 1. Corticosteroid oral

Obat-obatan *immunosuppressant* dan *psoralen* oral jarang diberikan pada vitiligo anak. *Corticosteroid* diberikan pada pasien anak dalam bentuk sediaan oral memberikan hasil yang baik, namun dapat menyebabkan efek samping menetap berupa sindrom Cushing dan penutupan prematur dari epifisis yang menyebabkan pertumbuhan terhambat. Majid, dkk. (2009) melaporkan pemberian *corticosteroid* oral dosis rendah dapat mengurangi efek samping dengan dosis *dexamethasone* 0,1 mg/kgBB atau *methylprednisolone* 0,5-0,8 mg/kgBB.<sup>74</sup> Anak dengan vitiligo yang bersifat progresif dapat menerima terapi *corticosteroid* oral dosis rendah seperti *betametasone* dan *methylprednisolone*. Dosis yang diberikan adalah *betametasone/dexamethasone* 5 mg oral (*dexamethasone* 5 mg dosis tunggal atau 2,5 mg dua hari berturut-turut tiap bulan) kemudian ditingkatkan dosisnya 7,5 mg/hari jika kurang efektif dan diturunkan kembali menjadi 5 mg/hari setelah progresivitas penyakit terkontrol. Terapi ini dipertahankan hingga lesi stabil (2-4 bulan). Efek samping yang ditimbulkan terapi ini tergolong minimal namun tetap memiliki risiko terjadinya kekambuhan (*relapse*) setelah terapi dihentikan.<sup>75</sup>

#### 2. Cyclosporine

*Cyclosporine* merupakan inhibitor *calcineurin* oral yang berfungsi sebagai imunomodulator. Pada vitiligo terjadi influks limfosit berlebihan yang dapat menghancurkan melanosit sehingga terjadi depigmentasi. *Cyclosporine* menghambat fosforilasi dari *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) yang berperan dalam transkripsi IL-2 yaitu *cytokine* utama untuk aktivasi sel T. Dosis *cyclosporine* yang direkomendasikan yakni sebesar 3 mg/kg/hari. Taneja, dkk. (2019) melaporkan bahwa *cyclosporine* dapat menghambat perkembangan vitiligo dan menginduksi repigmentasi. Terdapat laporan efek samping ringan *cyclosporine* setelah 6 bulan terapi berupa nyeri kepala, mual, muntah dan hipertensi transien. Taneja juga melaporkan perbaikan lesi vitiligo pada subjek berusia 7-18 tahun dengan pemberian *cyclosporine* 2,5–3,3 mg/kg/hari selama 8 bulan.<sup>63,77,78</sup>

#### 3. Methotrexate

Pada vitiligo terjadi peningkatan signifikan ekspresi TNF- $\alpha$  di area lesi dibandingkan perilesi, nonlesi, atau kulit normal. *Methotrexate* merupakan obat antimetabolit dan antifolat yang dapat menurunkan jumlah sel T sehingga menghambat pembentukan TNF- $\alpha$ . Terapi konvensional vitiligo dengan steroid menimbulkan banyak efek samping sedangkan fototerapi membutuhkan biaya yang relatif besar, sehingga *methotrexate* dapat dijadikan alternatif terapi pengganti. Dosis *methotrexate* yang diberikan yaitu 10-15 mg/m<sup>2</sup>/minggu atau 0,3-0,6 mg/kg/minggu bersamaan dengan suplementasi asam folat. Nageswaramma, dkk. (2018) melaporkan respons terapi yang baik pada subjek berusia 17 tahun yang mendapatkan *methotrexate* 15 mg/minggu dan suplementasi asam folat berupa repigmentasi lesi di area yang terpapar sinar matahari seperti wajah, ekstremitas, dan trunkus superior, namun kurang berespons baik pada lesi di telapak tangan dan kaki serta mukos. Efek samping *methotrexate* dapat menyebabkan mielosupresi dan hepatotoksitas sehingga pemeriksaan laboratorium darah perlu rutin dilakukan seperti pemeriksaan darah lengkap serta tes fungsi hepar dan ginjal.<sup>63,79</sup>

#### 4. Ginkgo biloba

*Ginkgo biloba* atau *maidenhair tree* berasal dari bahasa Jepang *Gin Kyo*, yang berarti *silver apricot* dan *biloba* yang merupakan bentuk daun biolobus (dua lobus). Mekanisme spesifik dari *Ginkgo biloba* pada vitiligo belum diketahui. *Ginkgo biloba* dilaporkan memiliki efek antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan sehingga berpotensi menurunkan stres oksidatif pada vitiligo. *Ginkgo biloba* telah terbukti menurunkan ROS pada makrofag dan sel endotelial serta melindunginya dari UVB yang terinduksi dan menyebabkan toksisitas. Szczurko, dkk. (2011) melakukan studi pada remaja dengan vitiligo vulgaris yang mendapatkan dosis *Ginkgo biloba* 60 mg diminum dua kali sehari selama 3 bulan, menunjukkan perbaikan skor VASI hanya sebesar 15% tanpa adanya efek samping berupa gangguan koagulasi darah. Penelitian mengenai terapi *Ginkgo biloba* pada anak dengan vitiligo masih terbatas namun dilaporkan memberikan efek samping migrain dengan repigmentasi yang kurang memuaskan.<sup>80,81</sup>

### Kamuflase

Kamuflase kosmetik merupakan terapi tambahan yang dapat diterapkan pada pasien anak, yang bertujuan untuk mengurangi stigma negatif dari lingkungan sekitar serta meningkatkan kualitas hidup pasien anak khususnya pada lesi vitiligo di area wajah. Pasien biasanya menggunakan metode ini sebagai metode tambahan dari terapi medis atau jika terapi medis yang diberikan tidak berhasil.<sup>31,82</sup> Kamuflase dapat bersifat sementara maupun permanen. Kamuflase sementara dapat menggunakan pewarna cair, *remedial cosmetic camouflage*, dan produk penggelap kulit, sedangkan kamuflase permanen menggunakan tato oksida besi. *Dihydroxyacetone* (DHA) merupakan produk penggelap warna kulit yang dapat menyamarkan lesi depigmentasi pada vitiligo. DHA mewarnai stratum korneum menjadi berwarna coklat karena sifat oksidatifnya dan memberikan pigmentasi sementara dengan warna lebih gelap setelah diinduksi dengan sinar UV. Meskipun terapi ini belum pernah dilaporkan sebelumnya pada anak dengan vitiligo, namun kemungkinan dapat menjadi alternatif terapi harian yang nyaman karena tahan lama dan murah. DHA tergolong aman untuk diaplikasikan secara topikal dengan efikasi yang lebih baik pada kulit gelap. Efek samping terapi ini adalah dermatitis kontak alergi, kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan mutasi keratinosit.<sup>83</sup>

### Pembedahan

Pembedahan sebagai terapi vitiligo pada lesi vitiligo lokal yang stabil (segmental dan nonsegmental) dan tidak berespons terhadap modalitas terapi lain. Vitiligo dikatakan stabil apabila memenuhi tanda-tanda berikut, yaitu tidak terdapat lesi baru, hilangnya fenomena Koebner, ukuran lesi menetap, repigmentasi spontan, dan hasil tes *minigraft* yang positif. Tanda-tanda vitiligo yang stabil harus menetap selama minimal 4 bulan atau 1 tahun. Terapi pembedahan umumnya tidak dilakukan pada anak-anak karena lesi segmental atau fokal yang stabil akan meluas sesuai proporsi pertumbuhan tubuh mereka. Keberhasilan prosedur terapi pembedahan bergantung pada imobilitas pascaoperasi pada area operasi, di mana hal tersebut sulit dicapai pada pasien anak-anak. Pada anak yang lebih tua dan remaja dapat diberikan penjelasan mengenai prosedur dan kerja sama selama tindakan. Faktor penghambat keberhasilan terapi pembedahan adalah area lesi yang luas dan risiko koebnerisasi pada area donor.<sup>84</sup>

Prinsip dasar pembedahan adalah transfer melanosit dari kulit bebas lesi ke lesi vitiligo dalam bentuk *graft* jaringan atau seluler. Teknik pembedahan yang umum dilakukan untuk pasien vitiligo anak adalah *suction blister epidermal grafting* (SBEG) dan *autologous noncultured epidermal cell suspension grafting* (NCES).<sup>85,86</sup>

Metode NCES ditemukan oleh Gauthier dan Surleve-Bazeille tahun 1992 untuk terapi vitiligo dan menunjukkan hasil bervariasi.<sup>85</sup> Area donor dipersiapkan dari area berambut pada paha lateral berukuran 10% dari area donor, kemudian dibersihkan dan dianestesi dengan *lignocaine* 2%. *Split thickness skin graft* dilakukan kemudian disimpan dalam wadah berisi *normal saline* dan dicampurkan dengan *tripsin-ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA), lalu diinkubasi pada suhu 37°C dalam CO<sub>2</sub> 5% selama 1 jam. *Trypsin*-EDTA lalu dibuang dan diteteskan *phosphate-buffered saline* (PBS) untuk memisahkan sel dengan jaringan. Sisa jaringan lalu dibuang dan hasil suspensi disentrifugasi pada 78 g selama 5 menit. Supernatan yang dihasilkan dibuang, lalu *pellet* yang berisi melanosit diambil dan ditambahkan PBS 1-3 ml. Area resipien dibersihkan dan dianestesi dengan *lignocaine* 2% lalu dilakukan dermabrasi dengan batas 5 mm dari tepi lesi. NCES ditransfer ke area resipien lalu ditutup dengan *dressing*. Keuntungan dari tindakan ini adalah hanya dengan area donor yang kecil dapat digunakan untuk area resipien yang lebih luas, rasa tidak nyaman dan nyeri yang ringan, teknik penempatan *graft* seluler yang mudah, serta kecocokan warna yang memuaskan.<sup>85</sup>

Metode SBEG dilakukan pertama kali oleh Falabella pada tahun 1971.<sup>87</sup> SBEG paling nyaman dan efektif pada anak-anak dan remaja. Area donor diambil dari bagian anterolateral paha kemudian dibersihkan. Penyedotan dilakukan pada area donor menggunakan *sput* 50 cc dengan tekanan negatif 300 mmHg. Bula akan terbentuk setelah 2 jam dan membesar. Area resipien dibersihkan dan dilakukan dermabrasi hingga muncul bintik-bintik perdarahan. Atap bula lalu dipotong dan diletakkan pada area resipien, kemudian ditutup dengan *dressing*. Keuntungan dari metode ini adalah prosedur yang relatif sederhana dan tidak membutuhkan peralatan khusus serta tidak terdapat bekas luka pada area donor atau resipien yang akan sembuh dalam waktu yang bersamaan. Tingkat keberhasilan teknik ini lebih baik pada anak dibandingkan dewasa. Gupta, dkk. (1999) melaporkan repigmentasi >75% pada 86,7% *patch* dari 80% pasien vitiligo anak yang diterapi dengan SBEG. Keberhasilan terapi prosedur ini membutuhkan imobilisasi jangka waktu lama. Derajat repigmentasi akibat pembedahan

berkisar antara 85-95%.<sup>85,86,88</sup>

Budania, dkk. (2012) melaporkan studi yang membandingkan NCES dan SBEG untuk terapi vitiligo stabil.<sup>85</sup> Studi tersebut menunjukkan bahwa keduanya merupakan metode yang aman dan efektif untuk mencapai repigmentasi dan memiliki efek samping minimal. NCES dilaporkan memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan SBEG, berupa pencapaian repigmentasi memuaskan (90-100%) pada NCES (71%) dibandingkan SBEG (27%), kepuasan pasien dan penurunan skor *dermatology life quality index* (DLQI) yang lebih tinggi dengan metode NCES dibandingkan SBEG. Namun pada SBEG didapatkan repigmentasi yang lebih cepat 4 minggu dibandingkan dengan NCES.<sup>84,89</sup>

Terapi dengan pembedahan membutuhkan biaya yang cukup besar, waktu yang lama, berisiko memunculkan fenomena Koebner pada daerah *graft*, serta kurang efektif dalam mengobati lesi yang luas. Pembedahan pada vitiligo anak umumnya dikombinasikan dengan fototerapi seperti NB-UVB atau terapi topikal seperti krim *pimecrolimus* 1%.<sup>90</sup>

### **Platelet rich plasma (PRP)**

*Platelet rich plasma* (PRP) adalah peningkatan konsentrasi dari *autologous platelet* yang disuspensi dalam plasma setelah disentrifugasi. PRP terdiri dari preparat, yaitu *pure platelet plasma*, leukosit – PRP, *pure platelet rich-fibrin* serta leukosit dan *platelet rich-fibrin*. Melalui sekresi granula alfa dari platelet, PRP meningkatkan pelepasan *growth factor*, molekul adhesi, dan *chemokine* yang jika berinteraksi dengan lingkungannya akan memicu diferensiasi sel, proliferasi, dan degenerasi. *Growth factor* utama yang dihasilkan adalah *platelet-derived growth factor* (PDGF) A-B, *transforming growth factor* (TGF) *alpha-beta*, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *connective tissue growth factor* (CTGF) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Sekresi *growth factor* dari platelet dimulai 10 menit setelah aktivasi. PRP juga memicu pengeluaran mediator dan modulator inflamasi serta beberapa *cytokine* antiinflamasi, antara lain antagonis reseptor IL-1, *soluble TNF receptor* (sTNF-R) I, IL-4, IL-10, IL-13, dan IFN- $\gamma$ .<sup>91-93</sup>

Ibrahim dkk. (2016) melaporkan terdapat respons terapi yang sangat baik (repigmentasi >75-100%) pada vitiligo nonsegmental yang diberikan terapi PRP dikombinasikan dengan NB-UVB dibandingkan dengan terapi NB-UVB saja dan hasil analisis histologi didapatkan peningkatan jumlah melanosit. Abdelghani, dkk. (2017) dan Kadry, dkk. (2018) memberikan repigmentasi >75% pada 40% pasien yang diterapi PRP dikombinasikan dengan laser CO<sub>2</sub> fraksional dan repigmentasi >50% pada 60% pasien. Khattab, dkk. (2020) juga melaporkan hasil terapi yang baik pada pasien vitiligo yang diterapi PRP dikombinasikan dengan laser eksimer yang dinilai berdasarkan *visual analog scale* (VAS).<sup>94-96</sup>

*Platelet rich plasma* (PRP) merupakan tindakan yang tergolong aman dengan efek samping minimal berupa ekimosis dan nyeri pada lokasi injeksi yang dapat dicegah dengan mengoleskan krim anestesi 45-60 menit sebelum injeksi. Efek samping penggunaan PRP dilaporkan terjadi fenomena Koebner pada wanita dengan tipe kulit Fitzpatrick IV dengan vitiligo fasial nonsegmental setelah injeksi ke-3.<sup>97,98</sup>

### **Konseling**

Konseling berperan penting dalam vitiligo pada masa kanak-kanak. Edukasi kepada orang tua mengenai dampak perkembangan penyakit terhadap perkembangan pribadi anak dan keluarga sangat diperlukan. Anak-anak yang lebih tua perlu dievaluasi mengenai persepsi mereka terhadap penyakit, cacat kosmetik, dan interaksi mereka dengan teman sebaya. Pada orang tua harus juga diberikan informasi mengenai kemungkinan risiko munculnya vitiligo pada saudara kembar atau saudara kandung dan saudara sepupu serta risiko munculnya penyakit autoimun terkait.<sup>28,45</sup>

### **Prognosis**

Vitiligo pada anak cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan pada dewasa. Pasien vitiligo dengan penyakit autoimun lainnya cenderung memiliki vitiligo yang tidak stabil. Vitiligo periokuler juga menandakan prognosis yang baik dan cenderung dapat sembuh dengan sendirinya. Perjalanan penyakit vitiligo segmental lebih dapat diprediksi dan penyebaran lesi umumnya terjadi dalam 3-24 bulan. Repigmentasi vitiligo segmental maupun nonsegmental pada pasien anak dapat terjadi secara spontan dengan kemungkinan yang lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa. Kejadian kekambuhan (*relapse*) vitiligo anak sangat jarang ditemukan.<sup>7,8</sup>

### **Komplikasi**

Anak dengan vitiligo umumnya mengeluhkan bahwa kelainan kulit yang dialami mengganggu penampilan. Anak dengan vitiligo umumnya mengalami perundungan dan ejekan sehingga dapat mengalami gangguan cemas dan depresi. Tingkat depresi dan kecemasan berkaitan dengan luas lesi vitiligo. Lesi vitiligo yang terdapat pada wajah, lengan, dan kaki paling dianggap mengganggu kepercayaan diri. Sebanyak 66% anak dengan vitiligo menganggap bahwa kelainan yang dialami bersifat mengganggu. Depresi dan kecemasan umumnya terjadi pada

anak-anak usia 15-17 tahun dan hal ini dapat mengganggu perkembangan sosial pasien vitiligo seiring dengan bertambahnya usia.<sup>7</sup>

Komplikasi okular jarang ditemukan pada pasien anak dengan vitiligo. Studi oleh Raju dan Nagaraju (2016) melaporkan satu pasien vitiligo dengan katarak dan satu pasien dengan membran papiler yang persisten. Jakku, dkk. (2019) melaporkan bahwa vitiligo berhubungan dengan iritis dan tuli sebagian. Komplikasi vitiligo lainnya umumnya berhubungan dengan efek samping terapi seperti rasa gatal, eritema dan fototoksitas akibat fototerapi.<sup>6,11,48</sup>

### Kesimpulan

Vitiligo umum ditemukan pada anak-anak berusia di bawah 18 tahun. Patogenesis vitiligo pada anak umumnya berkaitan dengan teori autoimun, di mana paling sering berkaitan dengan penyakit tiroid autoimun. Manifestasi klinis vitiligo pada anak terbagi menjadi onset dini dan onset lanjut dengan sebaran lesi segmental atau nonsegmental. Diagnosis vitiligo didasarkan pada gambaran klinis berupa makula atau *patch* depigmentasi batas tegas, leukotriksia, dan fenomena Koebner. Pemeriksaan tambahan seperti lampu Wood, dermoskopi, dan biopsi histopatologi dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis. Penatalaksanaan vitiligo anak lini pertama menggunakan *corticosteroid* topikal atau kombinasi dengan inhibitor *calcineurin* topikal, vitamin D topikal, PUVA, NB-UVB, dan *corticosteroid* sistemik. Pembedahan diindikasikan untuk pasien vitiligo stabil yang tidak merespons terapi medis sebelumnya, yaitu NCES dan SBEG. Terapi terkini dengan injeksi PRP juga memberikan respons terapi berupa repigmentasi yang sangat baik dengan risiko efek samping yang rendah. Prognosis vitiligo anak umumnya baik dan repigmentasi dapat terjadi secara spontan. Komplikasi vitiligo jarang ditemukan namun gangguan psikologis akibat vitiligo dapat ditemukan pada anak-anak usia remaja, sehingga konseling dan edukasi kepada pasien, orangtua, dan lingkungan mengenai penyakit dan dampak perkembangan penyakit terhadap psikologis pasien penting untuk dilakukan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Spritz R, Andersen G. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):245–55.
2. Speeckaert R, Van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):733–44.
3. Nicolaidou E, Mastrafitsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood vitiligo. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(4):515–26.
4. Chauhan PS, Sharma H, Dhatarwal N, Mahajan VK, Mehta KS, Sharma A, dkk. Characteristics of vitiligo in children and adolescents. *Skinmed*. 2020;18(5):278–85.
5. Dwiyana RF, Marindani V, Agustina R, Setiawan, Idjradinata PS, Sutedia E. Clinico-epidemiological profile of vitiligo patients in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Maj Kedokt Bandung*. 2017;49(2):132–8.
6. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014;32(3):430-4.
7. Dhar S, Srinivas SM. Pediatric vitiligo. Dalam : Relhan V, Garg VK, Ghunawat S, Mahajan K, penyunting. *Comprehensive Textbook on Vitiligo*. Edisi ke-1. Boca Raton: CRC Press; 2021.h.71–5.
8. Ezzedine K, Silverberg N. A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children. *Pediatrics*. 2016;138(1):1–14.
9. Karagüzel G, Sakarya NP, Bahadır S, Yaman S, Ökten A. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:1–4.
10. Polat M, Özge U. Topical vitamin D analogs. Dalam : Relhan V, Garg VK, Ghunawat S, Mahajan K, penyunting. *Comprehensive Textbook on Vitiligo*. Edisi ke-1. Roca Baton: CRC Press; 2021.h.119–23.
11. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Lotti J, Satolli F, França K, dkk. Vitiligo in children: A better understanding of the disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):181–4.
12. Jakku R, Thappatla V, Kola T, Kadarla RK. Vitiligo-an overview. *Asian J Pharm Res Dev*. 2019;7(5):113–23.
13. Wan J, Lin F, Zhang W, Xu A, Degiorgis J, Lu H, dkk. Novel approaches to vitiligo treatment via modulation of mTOR and NF- $\kappa$ B pathways in human skin melanocytes. *Int J Biol Sci*. 2017;13(3):391.

## DAFTAR PUSTAKA

14. Li S, Zhu G, Yang Y, Jian Z, Guo S, Dai W, dkk. Oxidative stress drives CD8+ T-cell skin trafficking in patients with vitiligo through CXCL16 upregulation by activating the unfolded protein response in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):177–89.
15. Bologna JL, Orlow SJ. Melanocyte-biology. Dalam : Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, penyunting. *Dermatology*. Edisi ke-4. China: Elsevier;2018.h.1075-85.
16. Didona D, Didona B, Paolino G, Dante R, Caro C. Etiopathogenesis. Dalam : Relhan V, Garg VK, Ghunawat S, Mahajan K, penyunting. *Comprehensive Textbook on Vitiligo*. Edisi ke-1. Roca Baton: CRC Press;2021.h.21–8.
17. Arora A, Kumaran M. Pathogenesis of vitiligo: An update. *Pigment Int*. 2017;4(2):65.
18. Majumder PP. Genetics and Prevalence of Vitiligo Vulgaris. Dalam : Hann SK, Nordlund JJ, and Lerner AB, penyunting. *Vitiligo: A monograph on the basic and clinical science*. Oxford : Blackwell Science Ltd;2000,h.18–20.
19. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):654–62.
20. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, dkk. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci*. 2016;81:3-9.
21. Yi X, Guo W, Shi Q, Yang Y, Zhang W, Chen X, dkk. SIRT3-dependent mitochondrial dynamics remodeling contributes to oxidative stress-induced melanocyte degeneration in vitiligo. *Theranostics*. 2019;9:1614-33.
22. Dwivedi M, Laddha NC, Shah K, Shah BJ, Begum R. Involvement of interferon-gamma genetic variants and intercellular adhesion molecule-1 in onset and progression of generalized vitiligo. *J Interferon Cytokine Res*. 2013;33:646-59.
23. Miniati A, Weng Z, Zhang B, Therianou A, Vasiadi M, Nicolaidou E, dkk. Stimulated human melanocytes express and release interleukin-8, which is inhibited by luteolin: relevance to early vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:54-7.
24. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, dkk. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15:335-43.
25. Klarquist J, Eby JM, Henning SW, Li M, Wainwright DA, Westerhof W, dkk. Functional cloning of a gp100-reactive T-cell receptor from vitiligo patient skin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29:379-84.
26. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):167–81.
27. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015; 3(3): 221. Mazereeuw-Hautier J, Harper J. Vitiligo. Dalam : Harper J, Oranje A, Prose N, penyunting. *Textbook of pediatric dermatology*. Edisi ke-2. Oxford: Blackwell Publishing Ltd;2006.h.1041-56.
29. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: A study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:207-10.
30. Prčić S, Djuran V, Mikov A, Mikov I. Vitiligo in children. *Pediatr Dermatol* 2007;24: 666.
31. Messenger AG, Sinclair RD, Farrant P, de Berker DAR. Acquired disorders of hair. Dalam : Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, penyunting. *Rook's textbook of dermatology*. Edisi ke-8. Oxford: Wiley-Blackwell;2010.h.66.1-66.100.
32. Hercogova J, Schwartz RA, Lotti TM. Classification of vitiligo: A challenging endeavor. *Dermatol Ther*. 2012;25:10-6.
33. Lotti T, Hercogová J, penyunting. *Vitiligo – problems and solutions*. New York, NY: Marcel Dekker Inc.;2004:18–66.
34. Onunu AN, Kubeyinje EP. Vitiligo in the Nigerian African: A study on 351 patients in Benin City in Nigeria. *Int J Dermatol*. 2003;42:800–2.
35. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014;32(3):430-4.
36. Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, Marenda S, Capitanio B, Leone G, dkk. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology*. 2005;210(1):26-30.
37. Palit A, Inamadar AC. Childhood vitiligo. *IJDVL*. 2012;78(1):30.
38. Marçon CR, Maia M. Albinism: Epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):503–20.

39. Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. Treasure Islands: StatPearls Publishing;2021.h.1–10.
40. Goh BK, Pandya AG. Presentations, signs of activity and differential diagnosis of vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):135–44.
41. Patel TJ, Rodney IJ, Halder RM. Disorders of hypopigmentation and depigmentation. Dalam : Vashi NA, Maibach HI, penyunting. *Dermatoanthropology of ethnic skin and hair.* Edisi ke-1. Cham: Springer International Publishing;2017.h.215–31.
42. Saleem MD. Biology of human melanocyte development, piebaldism, and waardenburg syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):72–84.
43. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Campuzano-García AE, Díaz-Alonso AP, Flores-Morales V, Rodriguez-Sanchezcabraz IP, dkk. Expression levels of inflammatory and oxidative stress-related genes in skin biopsies and their association with pityriasis alba. *Medicina (B Aires).* 2020;56(7):1–11.
44. Sharquie KE, Salman HA, Yaseen AK. Psoriasis and vitiligo are close relatives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:341–5.
45. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1475):1–28.
46. Sharquie KE, Noaimi AA, Abdulkadhim LM. Pityriasis alba versus vitiligo clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatological Sci Appl.* 2018;8(3):140–50.
47. Maymone MBC, Watchmaker JD, Dubiel M, Wirya SA, Shen LY, Vashi NA. Common skin disorders in pediatric skin of color. *J Pediatr Heal Care.* 2019;33(6):727–37.
48. Wang Y-J, Chang C-C, Cheng K-L. Wood's lamp for vitiligo disease stability and early recognition of initiative pigmentation after epidermal grafting. *Int Wound J.* 2017;14(6):1391–4.
49. El-Husseiny R, Abd-Elhaleem A, Salah El-Din W, Abdallah M. Childhood vitiligo in Egypt: clinico-epidemiologic profile of 483 patients. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(1):1–6.
50. Thng S, Chuah SY, Gan EY. Age and vitiligo: childhood, pregnancy, and late-onset vitiligo. Dalam : Picardo M, Taieb A, penyunting. *Vitiligo.* Edisi ke-1. Cham: Springer Natu; 2019.h.141–51.
51. Taieb A, and Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: A consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007;20:27–35.
52. Al Aboud DM, Gossman W. Woods light. Treasure Islands: StatPearls Publishing; 2020.h.1–5.
53. Taieb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatologic clinics.* 2017;35(2):229-33.
54. Taieb AV, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, dkk. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *British Journal of Dermatology.* 2013;168(1):5-19.
55. Neema S, Khunger N. Vitiligo and other disorder of hypopigmentation. Dalam: Chatterjee M, Neema S, Malakar S. *Dermoscopy in darker skin.* India : Jaypee brother medical publisher;2018.h.35-8.
56. Camisa C, Garofola C. Topical Immunomodulatory Drugs: Topical Corticosteroids. Dalam: Wolverton SE, penyunting. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier;2021.h.511-27.
57. Van der Veen JPW, Wind BS, Taieb. A Topical corticosteroids. Dalam: Picardo M, Taieb A, penyunting. *Vitiligo.* New York : Springer;2010.h.327-38.
58. Silverberg NB. Pediatric vitiligo. *Pediatric Clinics.* 2014;61(2):347-66.
59. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siri wattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical takrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J. Dermatol.* 2011;38(6):536–40.
60. Silverberg JI, Silverberg NB. Topical takrolimus is more effective for treatment of vitiligo in patients of skin of color. *J. Drugs Dermatol.* 2011;10(5):507–10.
61. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley Li J, Mancini AJ, Wagner AM, dkk. Takrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(5):760–6.
62. Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Dowlati Y. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology.* 2007;214(3):253-9.
63. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS, Arciniegas C. Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: A case report. *Dermatology.* 2003;207(3):322-3.

## DAFTAR PUSTAKA

64. Agarwal K, Podder I, Kassir M, Vojvodic A, Schwartz RA, Wollina U, dkk. Therapeutic options in vitiligo with special emphasis on immunomodulators: A comprehensive update with review of literature. *Dermatologic therapy*. 2020;33(2):13215.
65. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CC. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014;89(5):784-90.
66. Staricco RG. Activation of amelanotic melanocytes in the outer root sheath of the hair follicle following ultraviolet exposure. *J Invest Dermatol*. 1962;39:163-4.
67. Parsad D, Kanwar AJ, Kumar B. Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:175-7.
68. Gianfaldoni S, Wollina U, Tchernev G, Lotti J, França K, Lotti T. Vitiligo in children: A review of conventional treatments. *OAMJMS*. 2018;6(1):213.
69. Novaković LB. UVA based phototherapy: PUVA, PUVA Sol, and UVA1 phototherapy. Dalam: Gupta S, Olsson MJ, Parsad D, Lim HW, van Geel N, Pandya AG, penyunting. *Vitiligo: Medical and surgical management*. edisi ke-1. Hoboken: Wiley Blackwell;2018.h.105-12.
70. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, dkk. Phototherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2017;153(7):1-9.
71. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J. Parametric modelling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool, the vitiligo area scoring index. *Arch Dermatol*. 2004;140:677-83.
72. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(4):332-6.
73. Cho S, Zheng Z, Park YK, Roh MR. The 308 nm excimer laser: A promising device for the treatment of childhood vitiligo. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2011;27(1):24-9.
74. Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):468-78.
75. Nisticò S, Chiricozzi A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and takrolimus: Results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(1):26-30.
76. Majid I, Masood Q, Hassan I, Khan D, and Chisti M. Childhood vitiligo: Response to methylprednisolone oral minipulse therapy and topical fluticasone combination. *Indian J Dermatol*. 2009;54:124-7.
77. Sarkar R, Bansal S. Childhood vitiligo. Dalam : Oranje AP, Al-Mutairi N, Shwayder T, penyunting. *Practical Pediatric Dermatology: Controversies in diagnosis and treatment*. Edisi ke-1. Cham;2016.h.133-9.
78. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare A, Gupta L, Mittal A. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *IJDVL*. 2019; 85(5):528-31.
79. Choi Y, Lim WS, Jin SY, Lee JH, Lee SH, Lee AY. Vitiligo lesions improved after oral cyclosporine in a patient with vitiligo and atopic dermatitis. *Korean J Dermatol*. 2012;50(2):159-62.
80. Nageswaramma S, Vani T, Indira N. Efficacy of methotrexate in Vitiligo. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2018;17(5):16-9.
81. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):277-84.
82. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: An open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:21.
83. Ramien ML, Ondrejchak S, Gendron R, Hatami A, McCuaig CC, Powell J, dkk. Quality of life in pediatric patients before and after cosmetic camouflage of visible skin conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):935-40.
84. Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):211-4.
85. Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: A randomized study. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1295-301.

86. Holla AP, Kumar R, Parsad D, Kanwar AJ. Modified procedure of noncultured epidermal suspension transplantation: Changes are the core of vitiligo surgery. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4:44–5.
87. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grating in vitiligo. *Int J Dermatol*. 1999;38:306–9.
88. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:191–4.
89. Falabella R. Epidermal grafting: An original technique and its application in achromic and 76. granulating areas. *Arch Dermatol*. 1971;104:592–600.
90. Tsuchiyama K, Watabe A, Sadayasu A, Onodera N, Kimura Y, Aiba S. Successful treatment of segmental vitiligo in children with the combination of 1-mm minigrafts and phototherapy. *Dermatology*. 2016;232:237–41.
91. Wang HL, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality? *Eur J Dent*. 2007;1:192–4.
92. Hessler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:834–46.
93. Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessey K, Hoepfner J. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1beta and TNF alpha-stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res*. 2011;16:1320–6.
94. Ibrahim ZA, El-Ashrawy AA, El-Tatawy RA, Sallam FA. The effect of platelet-rich plasma on the outcome of short-term narrowband-ultraviolet B phototherapy in the treatment of vitiligo: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15:108–16.
95. Abdelghani R, Ahmed NA, Darwish HM. Combined treatment with fractional carbon dioxide laser, autologous platelet-rich plasma, and narrow band ultraviolet B for vitiligo in different body sites: A prospective, randomized comparative trial. *J Cosmet Dermatol*. 2017;17:365–72.
96. Kadry M, Tawfik A, Abdallah N, Badawi A, Shokeir H. Platelet-rich plasma versus combined fractional carbon dioxide laser with platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: A comparative study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:551–5.
97. Khattab FM, Abdelbary E, Fawzi M. Evaluation of combined excimer laser and platelet rich plasma for the treatment of nonsegmental vitiligo: A prospective comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020;19(4):869-77.
98. Mercuri SR, Vollono L, Paolino G. The usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: State of the art and review. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1749.

# Pemeriksaan *Aldosterone/Renin* *Ratio* Sebagai Prediktor Penyakit Ginjal Kronis pada Penderita Hipertensi

**Dr. Juliani Dewi, SpPK**

*Laboratorium Rampal Diagnostika, Malang*

## Abstrak

Prevalensi penyakit ginjal kronis (PGK) semakin meningkat. Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit ginjal kronis, dengan angka prevalensi yang tinggi di Indonesia. Hingga saat ini belum terdapat pemeriksaan yang dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya penurunan fungsi ginjal, terutama pada penderita hipertensi. Akhir-akhir ini banyak dilakukan studi untuk melihat hubungan antara kadar *aldosterone* dalam plasma (*plasma aldosterone concentration/PAC*) dengan penyakit ginjal kronis. Studi menunjukkan bahwa *aldosterone/renin ratio* (ARR) dapat menjadi parameter yang menjanjikan untuk memprediksi kejadian PGK. Hasil penelitian ini memberikan harapan pada pasien hipertensi, karena saat ini kejadian PGK lebih dapat terprediksi, berikut juga kejadian kardio- dan/atau serebrovaskular. Secara khusus bagi kelompok etnik Asia Timur yang dikenal dengan konsumsi garamnya yang tinggi, ARR juga dapat berperan sebagai penanda sensitivitas terhadap asupan garam, yang diharapkan dapat membantu dalam pengaturan restriksi garam dalam pola makan sehari-hari.

**Kata kunci:** hipertensi, gagal ginjal, PGK, ARR

## Abstract

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing. Hypertension is an established risk factor of CKD, yet found prevalent in Indonesia. To date, there is no test that can be used as predictor of CKD, particularly in hypertensive patients. Recently, the relationship between aldosterone level (*plasma aldosterone concentration/PAC*) with hypertension and CKD has been extensively studied. Advanced studies have found that *aldosterone/renin ratio* (ARR) can be a promising parameter to predict the occurrence of CKD. This result brings hope for hypertensive patients, as we are able to predict not only the occurrence of CKD, but also the probability of cardio- and/or cerebrovascular events. Particularly for East Asia ethnic groups that are known to consume a relatively high amount of salt, ARR could also be a marker of salt intake sensitivity that may lead to a proper salt restriction in daily diet.

**Keywords:** hypertension, renal impairment, CKD, ARR

## Pendahuluan

Peningkatan tekanan darah menyebabkan peningkatan angka kematian global, yaitu sekitar 10,4 juta kematian per tahun.<sup>1</sup> Angka kejadian hipertensi dilaporkan lebih tinggi pada daerah dengan tingkat pendapatan yang lebih rendah. Hal ini dikaitkan dengan rendahnya tingkat

kepedulian, rata-rata kontrol, dan akses terhadap terapi hipertensi. Peningkatan angka kejadian hipertensi berdampak pada morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang meningkat secara global. Modifikasi gaya hidup berperan penting dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan hipertensi, seperti pembatasan konsumsi garam, pola makan tinggi kandungan serat, dan olahraga teratur.<sup>1</sup>

Prevalensi penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease/CKD*) semakin meningkat.<sup>2</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan prevalensi CKD di Indonesia sebesar 3,8%. Faktor risiko utama CKD dengan tingkat prevalensi yang tinggi di Indonesia adalah hipertensi (34,1%), obesitas (21,8%), serta diabetes melitus (8,5%).<sup>3</sup>

Penyakit ginjal kronis adalah isu yang besar dalam bidang kesehatan karena merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular, *stroke*, penyakit ginjal tahap akhir, dan semua penyebab mortalitas pada populasi umum. Faktor risiko terjadinya CKD antara lain usia lanjut, diabetes melitus, hipertensi, kadar kolesterol HDL yang rendah, dan sindrom metabolik. Selain itu, terdapat pula faktor risiko nontradisional yang mencakup kadar *homocysteine*, lipoprotein, stres oksidatif, inflamasi, ketidakseimbangan elektrolit, serta faktor-faktor trombogenik.<sup>4</sup>

Sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (*renin-angiotensin-aldosterone system/RAAS*) sangat berhubungan dengan sindrom metabolik, CKD, dan penyakit kardiovaskular (PKV). Aktivitas berlebihan dari RAAS ditandai dengan efek proliferasi, proinflamasi, protrombotik, serta profibrotik dari Angiotensin II (Ang II) dan *aldosterone*. *Aldosterone*, produk akhir dari RAAS, memainkan peran penting dalam regulasi tekanan darah sistemik dan intraglomerular. Aldosteronisme berkepanjangan berefek merusak ginjal, termasuk perubahan fungsi (hiperfiltrasi glomerular) yang diikuti oleh perubahan struktur yang menginduksi iskemia glomerular dan insufisiensi ginjal. Jalur fisiologis RAAS bersifat esensial dalam menjaga kondisi normotensi, vasokonstriksi, serta retensi volume darah.<sup>2,5</sup>

Selama ini, *aldosterone-to-renin ratio* (ARR) dipercaya sebagai parameter pemeriksaan *screening* yang kuat dibandingkan pengukuran kadar *aldosterone* untuk kondisi *primary aldosteronism* (PA). ARR dapat menjadi indeks aktivitas *aldosterone* serta peningkatan sensitivitas terhadap garam. Kerusakan ginjal dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien *primary aldosteronism*. Kadar *renin* dan *aldosterone* diketahui sangat dipengaruhi oleh asupan garam. Oleh karena itu, hubungan antara CKD, *renin*, dan *aldosterone* dipengaruhi juga oleh kultur dan latar belakang etnik, seperti pada kelompok etnik Asia Timur yang dikenal dengan tingkat konsumsi garam yang relatif tinggi. Pengaruh ARR pada perkembangan kerusakan ginjal telah dilaporkan pada penelitian Terata, dkk. (2012) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara nilai *plasma renin activity* (PRA) yang rendah dan nilai *aldosterone/renin ratio* (ARR) yang tinggi dengan perkembangan gagal ginjal kronis pada populasi secara umum.<sup>4</sup> Terdapat temuan yang cukup mengherankan pada beberapa penelitian, di mana ditemukan bahwa nilai *plasma aldosterone concentration* (PAC) dan pengaruhnya pada hipertensi tidak diteliti dengan baik pada CKD, terutama pada awal insiden.<sup>2,4,6-9</sup> Akhir-akhir ini beberapa penelitian mengungkap adanya korelasi yang erat antara nilai ARR, eGFR, dan perkembangan CKD. Tujuan penulisan ini adalah mengungkap pentingnya pengukuran ARR sebagai suatu prediktor terjadinya CKD.

## Hipertensi

Berdasarkan 2020 ISH *Global Hypertension Practice*, seorang dewasa yang berusia lebih dari 18 tahun dapat didiagnosis hipertensi apabila memiliki tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg. Diagnosis hipertensi tidak dibuat hanya dengan sekali kunjungan/pengukuran. Umumnya dibutuhkan dua hingga tiga kali kunjungan dalam interval satu sampai empat minggu untuk dapat menegakkan diagnosis hipertensi. Walaupun demikian, diagnosis hipertensi dapat dibuat dengan sekali kunjungan, bila ditemukan tekanan darah  $\geq 180/110$  mmHg disertai adanya bukti penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Klasifikasi dan derajat keparahan hipertensi berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah di fasilitas layanan kesehatan<sup>7</sup>

| Kategori                       | Sistolik (mmHg) |          | Diastolik (mmHg) |
|--------------------------------|-----------------|----------|------------------|
| Optimal                        | <120            | dan      | <80              |
| Normal                         | 120-129         | dan/atau | 80-84            |
| Normal tinggi                  | 130-139         | dan/atau | 85-89            |
| Hipertensi derajat 1           | 140-159         | dan/atau | 90-99            |
| Hipertensi derajat 2           | 160-179         | dan/atau | 100-109          |
| Hipertensi derajat 3           | ≥180            | dan/atau | ≥110             |
| Hipertensi sistolik terisolasi | ≥140            | dan      | <90              |

Hipertensi sistolik terisolasi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik ≥140 mm Hg dan tekanan darah diastolik rendah <90 mmHg. Pada orang-orang muda, termasuk anak-anak, dewasa, dan dewasa muda, hipertensi sistolik terisolasi merupakan bentuk paling sering dari hipertensi esensial. Hipertensi sistolik terisolasi yang terjadi pada orang lanjut usia, menunjukkan adanya kekakuan pada arteri besar dengan peningkatan tekanan nadi (perbedaan sistolik dan diastolik).<sup>1</sup>

Hipertensi resistan didefinisikan bila terdapat hasil pengukuran tekanan darah >140/90 mmHg pada pasien yang sudah diterapi dengan 3 atau lebih obat antihipertensi, termasuk diuretik, dengan dosis optimal. Hipertensi resistan terjadi pada sekitar 10% penderita hipertensi. Penentuan hipertensi resistan harus menyingkirkan kemungkinan *pseudoresistance* (teknik pengukuran tekanan darah yang kurang tepat, *white coat effect*, ketidakpatuhan minum obat, serta pemilihan obat antihipertensi yang tidak optimal), juga kemungkinan hipertensi karena obat dan hipertensi sekunder.<sup>1</sup>

Sebagian besar kasus hipertensi adalah hipertensi esensial (idiopatik atau primer). Hipertensi sekunder didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah dengan penyebab yang dapat diidentifikasi, sehingga dapat diterapi dengan intervensi spesifik. Hipertensi sekunder terjadi pada 5-10 % pasien hipertensi arterial. Karena jenis hipertensi sekunder tergolong jarang dan upaya *screening* membutuhkan biaya yang mahal, mencari penyebab hipertensi sekunder pada setiap pasien hipertensi dapat dikatakan tidak efektif.<sup>7,10</sup> Walaupun demikian, dugaan adanya hipertensi sekunder dan deteksi dini penyebabnya sangatlah penting. Jenis hipertensi sekunder yang paling banyak terjadi pada usia dewasa adalah penyakit ginjal parenkimal, hipertensi renovaskular, aldosteronisme primer (*primary aldosteronism/PA*), *chronic sleep apnea*, dan pengaruh obat. Intervensi terapi dapat menyembuhkan kondisi hipertensi, terutama pada pasien yang lebih muda, misalnya pembedahan untuk *aortic coarctation*, *renal angioplasty* pada pasien muda dengan *renal artery fibromuscular dysplasia*, perbaikan endokrin penyebab hipertensi (seperti membuang adrenal adenoma), atau pengobatan kelainan monogenik kanal ion yang sensitif obat. Pengobatan hipertensi sekunder pada kondisi lanjut memiliki angka kesembuhan yang relatif rendah, karena hipertensi yang berlangsung lama akan berdampak pada kerusakan vaskular dan organ target.<sup>1,7</sup> Prevalensi hipertensi, baik primer maupun sekunder, meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>10</sup>

**Tabel 2.** Karakteristik klinis yang perlu dicurigai mengarah pada hipertensi sekunder<sup>10</sup>

|  |
|--|
| Onset hipertensi dini (<30 tahun) tanpa disertai faktor risiko lain (riwayat keluarga, obesitas, dan sebagainya); peningkatan tekanan darah pada anak usia prepubertas |
| Hipertensi resistan (tekanan darah >140/90 mmHg), meskipun telah mendapatkan terapi dengan setidaknya tiga jenis obat antihipertensi, termasuk diuretik                |
| Hipertensi berat (tekanan darah >180/110 mmHg) atau hipertensi <i>emergency</i>  |
| Peningkatan tekanan darah secara mendadak pada pasien yang sebelumnya dalam kondisi stabil   |
| Pola <i>nondipping</i> atau <i>reverse dipping</i> pada hasil pengukuran tekanan darah <i>ambulatory</i> 24 jam  |
| Terdapat bukti kerusakan organ target (hipertrofi ventrikel kiri, retinopati hipertensi, dsb.)   |

*Primary aldosteronism* (PA) merupakan salah satu penyebab umum dari hipertensi sekunder. Kondisi ini dikenal juga dengan istilah Conn-Syndrome, yaitu kondisi di mana terjadi sintesis *aldosterone* yang tidak tergantung pada RAAS dan tidak dapat diturunkan dengan asupan *sodium*. *Primary aldosteronism* ditandai dengan kondisi hipertensi arterial, penurunan, dan peningkatan sekresi *plasma renin activity aldosterone* adrenal. Apabila terdapat kecurigaan PA, maka pemeriksaan ARR harus dilakukan sebagai langkah *screening* pertama. Jika ditemukan nilai ARR yang meningkat, harus dilakukan pemeriksaan konfirmasi dengan *sodium loading* atau supresi dengan *captopril*. Terdapat beberapa metode untuk pemeriksaan dengan *sodium loading*. Metode yang paling singkat dan tergolong mudah adalah dengan mengukur kadar *aldosterone* plasma sebelum dan sesudah pemberian infus intravena 2000 ml 0,9% *normal saline* dalam waktu 4 jam. Bila setelah pemberian tersebut konsentrasi *aldosterone* plasma 5 ng/dl, diagnosis PA dapat disingkirkan, namun apabila setelah pemberian infus tersebut konsentrasi *aldosterone* plasma 10 ng/dl, maka diagnosis PA harus dipikirkan. Walaupun demikian, metode ini tidak dapat membedakan apakah PA yang terjadi disebabkan oleh adenoma atau idiopatik. Oleh karena itu, jika hasil pemeriksaan PA positif, perlu dilakukan pemeriksaan *imaging* dengan CT atau MRI serta *sampling* vena. Di sisi lain, mengandalkan *imaging* tanpa pemeriksaan ARR dapat menyebabkan pengobatan yang tidak tepat pada pasien PA.<sup>10</sup>

### **Aldosterone/renin ratio**

*Aldosterone-to-renin ratio* atau *aldosterone/renin ratio* (ARR) telah direkomendasikan oleh ESC/ESH sebagai pemeriksaan *screening* untuk empat kelompok pasien, yaitu pasien dengan tekanan darah di atas 160/100 mmHg, hipertensi resistan, hipokalemia spontan atau karena penggunaan diuretik, serta *adrenal incidentaloma*.<sup>7</sup>

*Aldosterone* merupakan suatu *mineralocorticoid* utama yang disintesis oleh kelenjar adrenal, yang memiliki fungsi penting dalam homeostasis *sodium* dan cairan tubuh, serta ekskresi *potassium* ke dalam *urine*. Hormon ini juga merupakan faktor patogenik penting pada terjadinya hipertensi, *remodelling* vaskular pada hipertrofi ventrikel kiri, dan pada penyakit ginjal, terutama dengan proteinuria dan glomerulosklerosis. Pada pasien CKD, terjadi kekacauan regulasi status volume cairan dan tekanan darah. Akhir-akhir ini, perhatian lebih berfokus pada kontribusi *aldosterone* terhadap patofisiologi hipertensi dan penyakit kardiovaskular.<sup>8,9,11,12</sup>

Nilai *plasma aldosterone concentration* (PAC) sering meningkat pada pasien CKD, terutama pada stadium akhir (*end-stage renal disease/ESRD*). Pengukuran kadar *aldosterone* pada CKD awal jarang dilakukan, padahal *aldosterone* memainkan peran penting pada perubahan fungsi dan struktur ginjal dan jantung. Lebih lanjut, telah diteliti bahwa PAC yang tinggi berhubungan dengan hipertensi resistan dan secara independen berhubungan dengan berkembangnya kejadian gagal jantung kongestif dan meningkatnya mortalitas di antara pasien CKD. Dikatakan bahwa penderita CKD mengalami tingkat kematian akibat penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi daripada progresivitas gagal ginjal tahap akhir. Hasil penelitian Tomaschitz, dkk. (2011) menunjukkan bahwa PAC adalah faktor risiko independen mortalitas karena penyakit kardiovaskular pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.<sup>12,13</sup>

Kadar *aldosterone* yang tinggi pada pasien hipertensi berkontribusi pada terjadinya CKD. Aktivitas profibrotik dari kadar *aldosterone* yang tinggi berisiko merusak ginjal secara progresif. Gant, dkk. (2017) membuktikan bahwa kadar *aldosterone* yang meningkat berhubungan dengan peningkatan tekanan darah sistolik. Selain itu, pada pasien CKD dengan asupan *sodium* yang terstandardisasi, perburukan fungsi ginjal berhubungan dengan kadar *aldosterone* yang lebih tinggi.<sup>8</sup>

Studi Roldan, dkk. (2010) juga membuktikan bahwa pada pasien hipertensi dengan fungsi ginjal yang relatif baik, peningkatan kadar *aldosterone* plasma tampak meningkat seiring dengan penurunan nilai GFR. Dalam studi ini juga dijelaskan bahwa *aldosterone* memegang peranan penting sebagai mediator *collagen turnover*, yang berfungsi untuk menstimulasi ekspresi berbagai molekul profibrotik serta menghambat molekul antifibrotik lainnya, dengan demikian *aldosterone* memiliki peran patogenik dalam perkembangan fibrosis ginjal maupun jantung, sekalipun tidak ditemukan hiperaldosteronisme.<sup>11</sup>

Nilai PAC berkorelasi positif dengan proteinuria, albuminuria, serta ekskresi *urine* yang merupakan penanda kerusakan tubular ginjal. Minakuchi, dkk. (2020) membuktikan bahwa PAC merupakan faktor risiko independen untuk penurunan eGFR di kemudian hari, di samping proteinuria. Efek *aldosterone* terhadap pembuluh darah ginjal terjadi hanya bila *nitric oxide synthase* (eNOS) dihambat oleh inhibitor NO, NG-monomethyl-L-arginine secara bersama-sama, yang mengindikasikan bahwa vasokonstriksi terjadi dan menyebabkan penurunan aliran darah ginjal. Efek prooksidatif dan efek genotoksik *aldosterone*, stres oksidatif, dan stres nitratif, menyebabkan kerusakan ginjal akibat disfungsi endotel dan peningkatan tekanan darah. Di luar ginjal, aktivasi RAAS, yaitu Ang II dan *aldosterone* menyebabkan resistansi insulin karena peningkatan stres oksidatif.<sup>14,15</sup>

Mekanisme yang menyebabkan kerusakan organ yang diinduksi oleh *aldosterone* mencakup efek mitogenik, penurunan *nitric oxide bioavailability*, aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/NADPH* (penurunan NADPH) *oxidase*, aktivitas profibrotik, *upregulation*

*cytokines* proinflamasi, dan interaksi kompleks dengan Ang II. Aktivasi reseptor *mineralocorticoid* oleh *aldosterone* berlanjut menjadi kerusakan organ yang sebelumnya telah mengalami kerusakan pembuluh darah, diperberat dengan asupan tinggi garam. Tomaschitz mengatakan bahwa *aldosterone* berhubungan dengan kerusakan ginjal, bahkan tanpa adanya peningkatan sintesis *aldosterone* absolut. Oleh karena itu, penilaian rasio *aldosterone* terhadap renin diperlukan untuk menilai status *aldosterone* di dalam tubuh.<sup>12</sup>

*Aldosterone* dapat secara langsung menyebabkan gangguan pada mikrosirkulasi dan integritas struktur ginjal. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstisial, disfungsi sel endotel, *remodelling* vaskular ginjal, yang berujung pada proteinuria dan penurunan GFR, bahkan dengan kadar *aldosterone* di sirkulasi yang normal atau rendah. Pada pasien CKD, blokade reseptor *mineralocorticoid* memberikan efek antiproteinuria dan mengurangi progresivitas penurunan GFR.<sup>12</sup> Hal ini dijelaskan pula pada penelitian Hannemann, dkk. (2014) yang menunjukkan bahwa tingginya PAC dan ARR berhubungan dengan penurunan eGFR.<sup>2</sup>

Fenomena yang menarik diamati pada kasus stenosis arteri renalis, di mana nilai ARR ditemukan meningkat tajam pada pasien *bilateral renal artery stenosis* dibandingkan pada kondisi hipertensi esensial. Studi sebelumnya menunjukkan pula bahwa perkembangan CKD ternyata memiliki hubungan dengan rendahnya nilai PRA dan tingginya nilai ARR.<sup>16</sup>

Dalam penelitian Terata, dkk. (2012) disebutkan bahwa rendahnya PRA dan tingginya ARR berhubungan sangat signifikan dan independen dengan kejadian CKD pada komunitas populasi yang memiliki asupan garam yang relatif tinggi. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak hanya peningkatan ARR saja, namun penurunan PRA juga merupakan prediktor independen CKD pada partisipan dengan fungsi ginjal normal (eGFR 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>). Partisipan menunjukkan perkembangan kondisi CKD memiliki kadar PRA yang lebih rendah dibandingkan individu tanpa CKD.<sup>4</sup>

Kondisi PRA rendah dengan nilai PAC normal disebut dengan istilah *relative aldosterone excess*. Kondisi ini dapat disebabkan oleh peningkatan sensitivitas terhadap garam. Efek pada peningkatan tekanan darah adalah akibat retensi garam serta cairan atau tidak seimbang vasodilatasi yang berhubungan dengan *nitric oxide*. Penelitian menunjukkan bahwa kelebihan *aldosterone* relatif berhubungan dengan hipertensi akibat konsumsi garam yang berlebihan. Pada kelompok yang tidak sensitif terhadap garam, asupan tinggi *sodium* menekan sistem *renin-angiotensin*, yang kemudian menyebabkan vasodilatasi arteriol renal eferen serta penurunan tekanan intraglomerular. Berlawanan dengan hal tersebut, pada pasien dengan sensitivitas garam yang tinggi di mana *renin* sirkulasi ditekan, tekanan intraglomerular diketahui meningkat pada asupan tinggi *sodium*. Oleh karena itu, peningkatan ARR dapat menyebabkan disfungsi ginjal yang diperantarai oleh peningkatan tekanan intraglomerular dengan peningkatan sensitivitas garam. Oleh karena itu, Terata, dkk. (2012) menyimpulkan bahwa pengukuran PRA dan ARR sangat berguna sebagai prediktor CKD.<sup>4</sup>

Hipotesis bahwa *aldosterone* secara independen dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan jantung pada pasien yang tidak mengalami hiperaldosteronisme dibuktikan oleh Roldan, dkk. (2010) dan pada penelitian Vasan, dkk. (2004), di mana pada pasien gagal ginjal, kadar *aldosterone* terbukti meningkat dan berkontribusi besar pada kerusakan organ. *Aldosterone* menyebabkan retensi *sodium* renal dan mendorong aktivasi Ang II, menyebabkan penurunan fungsi endotel dan vaskular. *Aldosterone* juga mendorong terjadinya hipertensi melalui mekanisme sistem saraf pusat. Reseptor *mineralocorticoid* terdistribusi luas pada pembuluh darah, miokardium, dan sistem saraf pusat.<sup>5,11,17</sup>

Kokko, dkk. (2020) membuktikan bahwa ARR adalah *marker* independen kekakuan arteri. Peningkatan kekakuan arteri merupakan prediktor independen kuat kejadian kardiovaskular, oleh karena itu ARR berhubungan dengan peningkatan insiden penyakit kardiovaskular dan dapat pula memprediksi terjadinya *stroke* pada pasien hipertensi. Semakin tinggi nilai ARR, risiko progresivitas penyakit kardiovaskular pada masa yang akan datang semakin meningkat.<sup>18</sup> Belarbia, dkk. (2015) memperlihatkan bahwa ARR berkorelasi positif dengan umur dan berkorelasi negatif dengan GFR.<sup>15</sup>

## Kesimpulan

Pemeriksaan *aldosterone/renin ratio* (ARR) yang digunakan sebagai pemeriksaan *screening* pada kasus hipertensi sekunder ternyata dapat digunakan untuk memperhitungkan terjadinya CKD pada pasien hipertensi, sekalipun tidak berkaitan dengan kondisi *primary aldosteronism* (PA). Nilai *plasma renin activity* (PRA) yang rendah dan ARR yang tinggi dihubungkan dengan perkembangan CKD pada populasi umum dengan asupan tinggi garam. Sensitivitas terhadap garam dapat diketahui dengan peningkatan *aldosterone* relatif yang berkontribusi pula sebagai faktor risiko terjadinya CKD. *Aldosterone/renin ratio* dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya CKD dan berhubungan dengan peningkatan insiden kejadian kardiovaskular maupun *cerebrovascular* seperti *strok* pada pasien hipertensi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertensio*. 2020;75:1334–57.
2. Hannemann A, Rettig R, Dittmann K, Völzke H, Endlich K, Nauck M, et al. Aldosterone and glomerular filtration - Observations in the general population. *BMC Nephrol*. 2014;15:1–6.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peran pemerintah dalam pencegahan dan pengendalian gangguan ginjal pada anak. *Penyakit Trop di Indones*. 2018;5–8.
4. Terata S, Kikuya M, Satoh M, Ohkubo T, Hashimoto T, Hara A, et al. Plasma renin activity and the aldosterone-to-renin ratio are associated with the development of chronic kidney disease: The Ohasama Study. *J Hypertens*. 2012;30:1632–8.
5. Pizoń T, Rajzer M, Wojciechowska W, Drozd T, Drozd D, Rojek M, et al. Plasma renin activity, serum aldosterone concentration and selected organ damage indices in essential arterial hypertension. *Arch Med Sci*. 2021;17:9–18.
6. Sim JJ, Shi J, Calara F, Rasgon S, Jacobsen S, Kalantar-Zadeh K. Association of plasma renin activity and aldosterone-renin ratio with prevalence of chronic kidney disease: The Kaiser Permanente Southern California cohort. *J Hypertens*. 2011;29:2226–35.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;39(33):3021–104.
8. Gant CM, Laverman GD, Vogt L, Slagman MCJ, Heerspink HJL, Waanders F, et al. Renoprotective RAAS inhibition does not affect the association between worse renal function and higher plasma aldosterone levels. *BMC Nephrol*. 2017;18:1–8.
9. Mulè G, Nardi E, Guarino L, Cacciatore V, Geraci G, Calcaterra I, et al. Plasma aldosterone and its relationship with left ventricular mass in hypertensive patients with early-stage chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2015;38:276–83.
10. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35:1245–54.
11. Roldán J, Morillas P, Castillo J, Andrade H, Guillén S, Núñez D, et al. Plasma Aldosterone and Glomerular Filtration in Hypertensive Patients With Preserved Renal Function. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(1):103-6.
12. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Association of plasma aldosterone with cardiovascular mortality in patients with low estimated GFR: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(3):403-14.
13. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034–47.
14. Minakuchi H, Wakino S, Urai H, Kurokochi A, Hasegawa K, Kanda T, et al. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):16626.
15. Belarbia A, Nouira S, Sahtout W, Guedri Y, Achour A. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. 2015;26:931–40.
16. Chen WG, Zhou TT, Zhou P, Li XW, Wu Z, Zhang KY, et al. Aldosterone-to-renin ratio acts as the predictor distinguishing the primary aldosteronism from chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:6901–9.
17. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum Aldosterone and the Incidence of Hypertension in Nonhypertensive Persons. *N Engl J Med*. 2004;351:33–41.
18. Kokko E, Nevalainen PI, Choudhary MK, Koskela J, Tikkaoski A, Huhtala H, et al. Aldosterone-to-renin ratio is related to arterial stiffness when the screening criteria of primary aldosteronism are not met. *Sci Rep*. 2020;10(1):19804.





CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
**PEMERIKSAAN ALDOSTERONE/RENIN  
RATIO SEBAGAI PREDIKTOR PENYAKIT  
GINJAL KRONIS PADA PENDERITA  
HIPERTENSI**

**4**  
SKP

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  | <p>Berikut adalah kondisi yang BUKAN merupakan faktor risiko terjadinya penyakit ginjal kronis dengan tingkat prevalensi yang tinggi di Indonesia yaitu</p> <p>A. Hipertensi<br/>B. <i>Tuberculosis</i><br/>C. Diabetes melitus<br/>D. Obesitas</p>   |
| 2  | <p>Di bawah ini yang merupakan contoh risiko nontradisional yang berhubungan dengan perkembangan penyakit ginjal kronis yaitu</p> <p>A. <i>Homocysteine</i><br/>B. Ketidakseimbangan elektrolit<br/>C. A dan B benar<br/>D. A dan B salah</p>   |
| 3  | <p>Efek yang ditimbulkan dari aktivitas sistem <i>renin-angiotensin aldosterone</i> yang berlebihan adalah sebagai berikut, KECUALI</p> <p>A. Efek prokinetik<br/>B. Efek proinflamasi<br/>C. Efek profibrotik<br/>D. Efek proliferasi</p>  |
| 4  | <p>Pernyataan yang TIDAK TEPAT mengenai <i>aldosterone/renin ratio</i> (ARR) adalah</p> <p>A. Umumnya digunakan sebagai parameter <i>screening</i> dalam kasus <i>primary aldosteronism</i><br/>B. Dapat menjadi indeks sensitivitas terhadap garam<br/>C. Tidak berhubungan dengan progresivitas penurunan fungsi ginjal<br/>D. Dapat dipengaruhi oleh tingkat asupan garam</p>                                  |
| 5  | <p>Apabila dalam beberapa kali pengukuran tekanan darah di fasilitas kesehatan ditemukan seseorang dengan rata-rata tekanan darah sistolik 145 mmHg dan tekanan darah diastolik 100 mmHg, maka berdasarkan klasifikasi derajat keparahan hipertensi dapat digolongkan ke dalam kelompok</p> <p>A. Normal tinggi<br/>B. Hipertensi derajat 1<br/>C. Hipertensi derajat 2<br/>D. Hipertensi sistolik terisolasi</p> |
| 6  | <p>Kondisi di mana terdapat hasil pengukuran tekanan darah &gt;140/90 mmHg pada pasien yang sudah diterapi dengan 3 atau lebih obat antihipertensi, termasuk diuretik, dengan dosis optimal disebut juga dengan istilah</p> <p>A. Hipertensi sistolik terisolasi<br/>B. Hipertensi resisten<br/>C. Hipertensi <i>nondipping</i><br/>D. Hipertensi sekunder</p>  |





CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
**PEMERIKSAAN ALDOSTERONE/RENIN  
RATIO SEBAGAI PREDIKTOR PENYAKIT  
GINJAL KRONIS PADA PENDERITA  
HIPERTENSI**

**4**  
SKP

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  | <p>Peningkatan tekanan darah yang persisten dengan penyebab yang dapat teridentifikasi seperti <i>primary aldosteronism</i> serta penyakit ginjal parenkimal, sehingga memungkinkan intervensi spesifik untuk penyebab tersebut, dikenal dengan istilah</p> <p>A. Hipertensi idiopatik<br/>B. Hipertensi primer<br/>C. Hipertensi sekunder<br/>D. Hipertensi resistan</p>   |
| 8  | <p>Berikut ini yang merupakan salah satu karakteristik klinis yang perlu dicurigai mengarah pada kasus hipertensi sekunder adalah</p> <p>A. Tekanan darah menunjukkan respons klinis yang baik dengan kombinasi tiga jenis obat antihipertensi<br/>B. Tidak ditemukan bukti kerusakan organ target<br/>C. Onset hipertensi terjadi pada usia lanjut<br/>D. Pola nondipping atau reverse dipping pada hasil pengukuran tekanan darah <i>ambulatory</i> 24 jam</p>  |
| 9  | <p>Mekanisme yang menyebabkan kerusakan organ yang diinduksi oleh <i>aldosterone</i> antara lain</p> <p>A. <i>Upregulation cytokines</i> proinflamasi<br/>B. Penurunan <i>nitric oxide bioavailability</i><br/>C. Aktivitas profibrotik<br/>D. Semua jawaban benar</p>  |
| 10 | <p>Pernyataan yang tepat mengenai kelompok dengan sensitivitas terhadap garam yang tinggi adalah sebagai berikut, KECUALI</p> <p>A. Asupan tinggi <i>sodium</i> menekan sistem <i>renin-angiotensin</i>, yang kemudian menyebabkan vasodilatasi arteriol renal eferen serta penurunan tekanan intraglomerular<br/>B. Dapat ditemukan nilai <i>plasma renin activity</i> (PRA) yang rendah dengan nilai <i>plasma aldosterone concentration</i> (PAC) yang normal atau <i>relative aldosterone excess</i><br/>C. Asupan tinggi sodium dapat berdampak pada peningkatan tekanan intraglomerular<br/>D. Relatif lebih rentan mengalami hipertensi dan disfungsi ginjal akibat retensi garam serta cairan atau tidak seimbangnya vasodilatasi</p> |

**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*  $\geq 60\%$ .
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 1 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.



# Pendekatan Multiperspektif dalam Manajemen Penyakit Asma

**Dito Anurogo<sup>1,2</sup>**

*1 Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia.*

*2 International PhD Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan*

## **Abstrak**

Asma adalah suatu gangguan inflamasi kronis di saluran pernapasan. Tulisan ilmiah ini bertujuan untuk menjelaskan penyakit asma secara komprehensif, mencakup epidemiologi, etiologi, diet dan nutrisi, faktor genetik dan epigenetic, patofisiologi, penilaian kontrol asma, berikut tata laksana serta tren perkembangan terapi pada masa yang akan datang seperti penggunaan nanoteknologi.

**Kata kunci:** asma, tata laksana, nanoteknologi.

## **Abstract**

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the respiratory tract. This scientific review aims to provide comprehensive explanation about asthma, including epidemiology, etiology, diet and nutrition, genetic and epigenetic factor, pathophysiology, asthma control evaluation, imaging, management, and trend toward novel therapy in the future, such as nanotechnology.

**Keywords:** asthma, management, nanotechnology.

## **Pendahuluan**

Asma adalah suatu gangguan inflamasi kronis di saluran pernapasan. Inflamasi kronis menyebabkan peningkatan hiperresponsivitas saluran napas, menimbulkan konstelasi gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, serta batuk, terutama malam dan atau dini hari.<sup>1</sup> Gejala episodik tersebut berhubungan dengan obstruksi jalan napas yang luas, bervariasi, dan seringkali bersifat reversibel dengan atau tanpa pengobatan.<sup>2</sup>

Penyakit asma ditandai dengan inflamasi saluran pernapasan yang terkait dengan perubahan struktural saluran pernapasan yang luas, mencakup hilangnya fungsi *barrier* epitel, hiperplasia sel goblet, penebalan membran basal retikuler subepitel melalui peningkatan deposisi protein matriks ekstraseluler, serta peningkatan massa otot polos di saluran pernapasan. Perubahan ini, yang disebut juga sebagai *remodelling* saluran pernapasan, menyebabkan penyempitan lumen saluran pernapasan yang berkontribusi terhadap obstruksi aliran udara.<sup>3,4</sup>

Gambaran klinis asma lainnya adalah hiperresponsivitas saluran pernapasan; peningkatan sensitivitas terhadap agonis konstriktor inhalasi yang menyebabkan penyempitan saluran pernapasan berkesinambungan sebagai respons terhadap lingkungan. Pada sebagian besar pasien, gejala asma dikendalikan menggunakan *corticosteroid* inhalasi dan bronkodilator, terutama *beta-2 adrenergic receptor agonists* dan antikolinergik. Akan tetapi, pengobatan ini kurang memberikan outcome yang baik pada sebagian kecil pasien dengan derajat keparahan asma yang berat, oleh karena itu diperlukan adanya pengembangan terapi baru yang lebih efektif.<sup>5</sup>

## **Epidemiologi**

Survei memprediksi bahwa terdapat lebih dari 300 juta penderita asma di seluruh dunia, dan lebih dari 400 juta orang akan terdiagnosis

asma pada masa depan. Prevalensi asma pada anak memiliki angka yang bervariasi menurut variasi geografis, namun prevalensi global diprediksikan juga dapat meningkat dari 9,1% menjadi 9,5% pada anak-anak dan dari 9,1% menjadi 10,4% pada remaja.<sup>6</sup> Studi lain mengungkapkan bahwa asma memengaruhi sekitar 262 juta jiwa pada tahun 2019 dan bertanggung jawab pada terjadinya 455 ribu kematian.<sup>7</sup>

Studi epidemiologi tentang asma pada anak-anak prasekolah berusia 3-6 tahun di Shanghai, Tiongkok menggunakan kuesioner *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* berhasil mengidentifikasi prevalensi anak-anak yang memiliki riwayat asma (16%), sedang menderita asma (11,2%), dan terdiagnosis asma oleh dokter (5,3%).<sup>8</sup>

Sebuah *systematic review* dan metaanalisis yang dilakukan pada anak-anak dan remaja di Iran menunjukkan prevalensi asma pada anak-anak sebesar 6% dan remaja sebesar 8%. Adapun prevalensi asma pada anak laki-laki (9%) tidak berbeda jauh dengan pada anak perempuan (8%). Di antara gejala asma, mengi (*wheezing*) memiliki prevalensi tertinggi (17% pada anak-anak dan 19% pada remaja) dan gangguan tidur memiliki prevalensi terendah (6% pada anak-anak dan 6% pada remaja).<sup>9</sup>

Di Indonesia, meskipun prevalensi asma belum diketahui pasti, namun diprediksi 2-5% penduduk Indonesia menderita asma. Berdasarkan Survei Dokter Umum yang dilakukan di tahun 1992, beragam kuesioner telah dikirim ke 185 dokter umum di 17 kota di Indonesia. Persentase asma menunjukkan hasil sebesar 0,5-20% dengan nilai rata-rata 4,8% dari total pasien yang berobat ke dokter umum. Hasil penelitian oleh Perhimpunan Alergi-Imunologi Indonesia menunjukkan prevalensi asma pada kelompok umur 13-14 tahun sebesar 2,1% di Bandung dan sekitar 9% di Ujung Pandang. Nilai rata-rata dari 5.286 populasi anak yang mengalami mengi dalam 1 tahun terakhir mencapai 4,2%. Menurut situs Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (<https://www.kemkes.go.id/article/view/20030900007/penderita-asma-di-indonesia.html> yang diakses pada 16 Mei 2022), Aceh Barat, Buol, Pohuwato, Sumba Barat, Boalemo adalah lima kota/kabupaten dengan prevalensi tertinggi secara nasional untuk penyakit asma, masing-masing dengan persentase sebesar 13,6%; 13,5%; 13%; 11,5%; dan 11%. Adapun tiga kota/kabupaten dengan prevalensi terendah untuk asma adalah Yahukimo, Langkat, dan Lampung Tengah, masing-masing dengan persentase sebesar 0,2%; 0,5%; dan 0,5%.

### Etiologi

Asma terdiri dari berbagai fenotipe heterogen yang berbeda dalam presentasi, etiologi, dan patofisiologi. Faktor risiko untuk setiap fenotipe asma yang telah diketahui yaitu faktor genetik, lingkungan, dan pejamu. Meskipun riwayat asma dalam keluarga sering terjadi, namun bukan merupakan faktor tunggal untuk perkembangan penyakit asma.<sup>10</sup> Peningkatan substansial dalam kejadian asma selama beberapa dekade terakhir, variasi geografis di kedua tingkat prevalensi dasar, dan besarnya peningkatan kasus mendukung hipotesis bahwa perubahan lingkungan memainkan peran besar dalam epidemi asma saat ini. Selain itu, pemicu lingkungan dapat memengaruhi asma secara berbeda pada waktu yang berbeda dalam masa hidup seseorang, dan faktor risiko yang relevan dapat berubah seiring waktu. Studi jangka pendek dari faktor risiko mungkin menyarankan kemungkinan asma yang lebih rendah, sedangkan faktor yang sama dapat dikaitkan dengan risiko yang lebih besar jika tindak lanjut lebih lama. Pola ini mungkin berhubungan dengan tumpang tindih antara fenotipe mengi yang berbeda pada anak usia dini, hanya beberapa yang bertahan sebagai asma di kemudian hari dan pada usia dewasa.<sup>11</sup>

### Pengaruh Diet dan Nutrisi

Studi observasional yang mengevaluasi tingkat nutrisi prenatal atau intervensi diet dan perkembangan penyakit atopik selanjutnya telah difokuskan pada makanan dengan sifat antiinflamasi (misalnya, asam lemak omega-3) dan antioksidan seperti vitamin E dan zink. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa konsumsi ikan atau minyak ikan yang lebih tinggi selama kehamilan dikaitkan dengan risiko penyakit atopik yang lebih rendah (khususnya eksim dan mengi atopik) hingga usia enam tahun.<sup>12</sup> Demikian pula, kadar vitamin E dan zink prenatal yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan risiko pengembangan mengi yang lebih rendah hingga usia lima tahun. Namun, tidak teramati adanya efek perlindungan terhadap perkembangan penyakit atopik pada bayi yang ditunjukkan untuk diet ibu yang mengecualikan makanan tertentu (misalnya, susu sapi, telur) selama kehamilan.<sup>13</sup>

Terdapat riset yang melaporkan hubungan terbalik antara kadar vitamin D di tubuh ibu dengan mengi di awal kehidupan, namun tidak ada hubungan dengan atopi atau gejala pada kemudian hari.<sup>14</sup> Infeksi *rhinovirus* dapat meningkatkan mikrobiota saluran napas yang didominasi patogen yang meningkatkan risiko mengi. Meskipun antivirus spesifik untuk *rhinovirus* masih belum tersedia, mengidentifikasi faktor risiko penyakit mengi telah memberikan beberapa target potensial dan strategi lain untuk mengurangi risiko mengi yang disebabkan oleh *rhinovirus* dan eksaserbasi asma.<sup>10</sup>

### Faktor Genetik

Studi pada keluarga dan studi pada saudara kembar telah menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam

perkembangan asma dan alergi, kemungkinan melalui beberapa jenis gen dengan efek sedang (yaitu gen yang terkait dengan risiko relatif dalam kisaran 1,2-2). Studi keterkaitan genom dan studi *case control* telah mengidentifikasi 18 wilayah genom dan lebih dari 100 gen yang terkait dengan alergi dan asma di 11 populasi yang berbeda.<sup>15</sup> Secara khusus, terdapat daerah yang direplikasi secara konsisten pada lengan panjang kromosom 2; 5; 6; 12; dan 13. Studi asosiasi individu yang tidak terkait juga telah mengidentifikasi lebih dari 100 gen yang terkait dengan alergi dan asma, 79 di antaranya telah direplikasi pada setidaknya satu studi yang lebih lanjut.<sup>16</sup>

Sebuah studi asosiasi genom baru-baru ini mengidentifikasi gen baru, ORMDL3, yang menunjukkan hubungan yang sangat signifikan dengan asma ( $p < 10^{-12}$ ) untuk polimorfisme nukleotida tunggal rs8067378, *odd ratio* 1,84, CI 95% 1,43-2,42; sebuah temuan yang sekarang telah direplikasi di beberapa populasi.<sup>17</sup> Heterogenitas yang luas dalam dasar genetik asma, dan dalam interaksi gen dengan lingkungan mungkin terjadi. Kegagalan untuk mengidentifikasi dan secara tepat mengukur paparan lingkungan dan waktu dapat menjelaskan beberapa kesulitan yang dimiliki oleh peneliti dalam mereplikasi asosiasi genetik.<sup>18</sup>

Profil ekspresi gen dipelajari dalam mengi (*wheezing*) yang bersifat *intermittent* dan persisten menggunakan sel CD4<sup>+</sup> perifer, dan dibandingkan dengan kontrol normal tanpa mengi. Penelitian ini merupakan studi observasional dan deskriptif, namun dapat menggambarkan perbedaan ekspresi gen antara kedua kelompok mengi, dengan beberapa kesamaan di jalur yang melibatkan proliferasi dan apoptosis sel T. Kelompok lain mengikuti 202 penderita mengi prasekolah secara prospektif hingga usia sekolah, dan menguji hipotesis bahwa penggunaan senyawa organik volatil (*volatile organic compounds/ VOC*) dan kondensat napas yang dihembuskan akan meningkatkan nilai prognostik dari indeks prediktif konvensional. Mereka menunjukkan bahwa VOC dan kemungkinan gen terkait inflamasi (TLR-4, *catalase*, TNF- $\alpha$ ) meningkatkan prediksi mengi persisten, tetapi penelitian ini juga merupakan ranah, dan menghasilkan hipotesis, yang memerlukan validasi dalam kelompok lain.<sup>19,20,21</sup>

### Faktor Epigenetik

Faktor epigenetik memiliki peranan fundamental di dalam patogenesis asma. Mekanisme epigenetik menghubungkan faktor genetik dan lingkungan dengan lintasan perkembangan asma. Fenomena epigenetik asma yang paling umum dipelajari adalah metilasi DNA, modifikasi *histone*, dan miRNA. Metilasi DNA adalah proses penambahan gugus metil, oleh DNA *methyltransferase*, pada *cytosine* (C) pada posisi 5 dengan pembentukan *5-methylcytosine*, di mana nukleotida *guanine* (G) mengikuti nukleotida *cytosine* yang dikenal sebagai CpG. Metilasi pulau-pulau CpG (*cluster of CpG*) menghasilkan aktivasi atau penghambatan gen, namun umumnya represisi, karena pulau-pulau itu ditemukan hampir di dekat gen *transcription start site* (TSS). Modifikasi *histone* umumnya terjadi di N-terminal dengan kemungkinan modifikasi pada setiap residu "dasar", tetapi target residu yang umum untuk modifikasi adalah *lysine*, *serine*, *arginine*, dan *tyrosine threonine*. Asetilasi, metilasi, fosforilasi, ubiquitinasi, dan sumoilasi adalah mekanisme modifikasi *histone* yang terkenal. Asetilasi *histone* dan metilasi *histone* adalah yang paling banyak dipelajari dan lebih dikenal oleh kita. *Histone acetyltransferases* (HATs) dan *histone deacetylases* (HDACs) bekerja berlawanan satu sama lain karena asetilasi oleh HAT mendukung ekspresi gen dan deasetilasi oleh HDAC bertanggung jawab untuk pembungkaman gen. Penambahan fosfat, yaitu fosforilasi, dimediasi oleh kinase, sedangkan fosfatase menghilangkan fosfat. Demikian pula, ubiquitinasi *histone* dimediasi oleh ligase *ubiquitin* dan ditentang oleh peptidase spesifik *ubiquitin*, juga dikenal sebagai enzim *deubiquitinating*. *Sumoylation histone* dimediasi oleh protein *sumoylation histone*, juga dikenal sebagai *small ubiquitin-like modifier* (SUMO). Sebuah microRNA (miRNA) adalah 22-25 nukleotida molekul RNA *noncoding* kecil berantai tunggal yang ditranskripsi dari DNA, namun miRNA tidak diterjemahkan menjadi protein dan berperan dalam ekspresi gen, baik dengan memblokir atau dengan mengubah stabilitas terjemahan mRNA. Perubahan status epigenetik menghasilkan ekspresi gen diferensial yang terkait dengan *cytokine* dan faktor transkripsi, menghasilkan berbagai presentasi fenotipik yang berbeda pada asma.

### Patofisiologi

Keterbatasan aliran udara pada asma bersifat kambuhan (*recurrent*) dan disebabkan oleh beragam perubahan saluran pernapasan, berupa: (1) hiperresponsivitas saluran napas, (2) bronkokonstriksi, (3) edema saluran napas, (4) *airway remodeling*, (5) disfungsi mitokondria, dan (6) angiogenesis. Berikut adalah penjelasannya:

#### 1. Saluran pernapasan yang menjadi hiperresponsif (*airway hyperresponsiveness*)

Hubungan antara inflamasi dan gejala klinis asma belum pasti. Hiperresponsivitas saluran pernapasan, suatu respons bronkokonstriksi berlebihan terhadap berbagai macam rangsangan, adalah patognomonis asma. Sejauh mana hiperresponsivitas saluran pernapasan ditentukan oleh respons kontraktilitas atas *methacholine* berkorelasi dengan derajat keparahan asma secara klinis.<sup>22</sup>

Mekanisme yang memengaruhi hiperresponsivitas saluran pernapasan beragam, seperti: inflamasi, neuroregulasi disfungsi, dan perubahan struktural. Inflamasi menjadi faktor utama untuk menentukan derajat hiperresponsivitas saluran pernapasan, dengan parameter *histamine* atau *methacholine*. Derajat peradangan yang diukur dengan beragam sel inflamasi di lesi tidak terkait erat dengan derajat

keparahan asma secara klinis atau hiperresponsivitas saluran pernapasan.<sup>23</sup>

Hal ini menunjukkan bahwa faktor lain seperti perubahan struktural di dinding saluran pernapasan, penting untuk memediasi gejala klinis asma. Peningkatan responsivitas saluran pernapasan pada asma merupakan kelainan fisiologis utama yang muncul bahkan saat fungsi saluran pernapasan dinyatakan normal. Kemungkinan terdapat beberapa faktor yang mendasari peningkatan responsivitas terhadap agen konstriktor, terutama yang bekerja secara tidak langsung dengan melepaskan mediator bronkokonstriksi dari sel-sel saluran pernapasan atau yang memodifikasi karakteristik mekanis dinding saluran pernapasan. Hiperresponsivitas saluran pernapasan terjadi karena peningkatan pelepasan mediator berupa *histamine* dan *leukotriene* dari sel mast, abnormalitas otot polos saluran pernapasan, penebalan (edema) dinding saluran napas secara reversibel, dan beragam elemen *irreversible* seperti penebalan otot polos saluran pernapasan dan fibrosis. Saraf sensoris saluran pernapasan juga berkontribusi besar terhadap gejala, seperti batuk dan sesak di dada, karena saraf menjadi peka karena inflamasi kronis di saluran pernapasan. Terapi yang diarahkan untuk mengurangi inflamasi dapat menurunkan tingkat hiperresponsivitas saluran pernapasan dan meningkatkan pengendalian asma.<sup>24,25,26</sup>

## 2. Bronkokonstriksi

Pada kasus asma, peristiwa fisiologis dominan yang menjadi penyebab gejala klinis adalah penyempitan saluran pernapasan diikuti gangguan aliran udara. Pada asma eksaserbasi akut, kontraksi otot polos bronkus (bronkokonstriksi) terjadi dengan cepat untuk mempersempit saluran napas sebagai respons terhadap paparan berbagai rangsangan termasuk alergen atau iritan. Bronkokonstriksi akut yang diinduksi alergen merupakan hasil pelepasan mediator yang bergantung IgE dari sel-sel mast, terdiri dari: *histamin*, *triptase*, *leukotriene*, dan *prostaglandin* yang secara langsung menjadikan otot polos saluran napas berkonstriksi.<sup>27</sup>

*Aspirin* dan obat antiinflamasi nonsteroid lainnya juga dapat menyebabkan obstruksi aliran udara akut pada beberapa pasien. Riset menunjukkan bahwa respons *non-IgE-dependent* ini juga melibatkan pelepasan mediator dari sel-sel saluran pernapasan.<sup>28</sup> Selain itu, stimulus lain, termasuk iritasi, olahraga, ataupun udara dingin dapat menyebabkan obstruksi aliran udara akut. Mekanisme yang mengatur respons saluran pernapasan terhadap faktor-faktor ini kurang jelas, namun intensitas respons tampaknya terkait dengan inflamasi saluran pernapasan. Stres juga berperan memicu eksaserbasi asma. Peningkatan generasi *cytokine* proinflamasi merupakan mekanisme yang mendasarinya.<sup>29</sup>

## 3. Edema saluran pernapasan

Saat penyakit asma menjadi lebih persisten dan inflamasi menjadi semakin progresif, berbagai faktor dapat semakin membatasi aliran udara, seperti edema, peradangan, hipersekresi mukus, pembentukan sumbatan (*plug*) mukus, serta perubahan struktural termasuk hipertrofi dan hiperplasia otot polos saluran napas. Perubahan terakhir ini mungkin tidak merespons pengobatan biasa.<sup>30</sup>

## 4. Airway remodeling

Pada beberapa orang yang menderita asma, keterbatasan aliran udara mungkin hanya sebagian yang bersifat reversibel. Perubahan struktural permanen dapat terjadi di saluran pernapasan. Hal ini terkait dengan hilangnya fungsi paru-paru secara progresif yang tidak dapat dicegah atau sepenuhnya reversibel dengan terapi saat ini. *Remodeling* jalan napas melibatkan aktivasi banyak sel struktural, dengan konsekuensi perubahan permanen pada jalan napas yang meningkatkan obstruksi aliran udara dan responsivitas jalan napas dan membuat pasien kurang responsif terhadap terapi. Perubahan struktural ini dapat mencakup penebalan membran *sub-basement*, fibrosis subepitel, hipertrofi dan hiperplasia otot polos saluran napas, proliferasi dan pelebaran pembuluh darah, serta hipersekresi dan hiperplasia kelenjar mukosa. Regulasi proses reparasi dan *remodeling* belum ditetapkan dengan baik, tetapi proses reparasi dan regulasinya kemungkinan besar merupakan peristiwa penting dalam menjelaskan sifat persisten penyakit dan keterbatasan respons terapeutik.<sup>31-3</sup>

*Integrin* berperan sebagai regulator fundamental inflamasi, perbaikan, *remodeling*, dan fibrosis di paru-paru, terutama pada penyakit paru-paru kronis seperti asma. *Integrin* dapat memediasi sinyal dua arah melalui membran sel; pensinyalan dari dalam ke luar mengatur aktivitas pengikatan ekstraseluler *integrin* dan dengan demikian beralih ke konformasi aktif. Di sisi lain, pengikatan protein matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*/ECM) pada *integrin* mengaktifkan sinyal yang ditransmisikan ke dalam sel yang dikenal sebagai pensinyalan luar-dalam. Peristiwa pensinyalan ini memodulasi peran dalam perlekatan sel, kelangsungan hidup, proliferasi, *trafficking* leukosit, diferensiasi sel, organisasi sitoskeleton, migrasi sel, ekspresi gen, tumorigenitas, dan pH intraseluler. Fungsi *integrin* dan *integrin adhesome* membuat keduanya menjadi kandidat yang menarik untuk memahami bagaimana isyarat mekanis, termasuk kekuatan kontraktile dan kekakuan matriks, dapat memengaruhi proses *remodeling* saluran napas. Selain itu, *integrin* terkenal untuk mengatur leukosit dan *trafficking* sel inflamasi, yang juga dapat berimplikasi penting untuk pengembangan dan perkembangan asma dan untuk *remodeling* saluran napas.<sup>36</sup>

## 5. Disfungsi mitokondria

Mitokondria berfungsi sebagai regulator homeostasis seluler di paru-paru. Mitokondria memiliki peran penting untuk menjalankan fungsi sel paru-paru yang berkarakteristik baik dan terspesialisasi. Mitokondria mengatur fungsi mukosilier, sekresi mukus, dan *aging* pada sel epitel saluran napas. Sejumlah jalur penting dalam sel epitel tipe dua alveolar diatur oleh mitokondria termasuk produksi surfaktan, penuaan, kematian sel terprogram, dan regenerasi. Makrofag alveolar serta sel imun lainnya menggunakan mitokondria untuk merespons infeksi dan melepaskan sinyal bahaya terkait mitokondria (*damage-associated molecular patterns/DAMPs*). Fagositosis dan pergeseran metabolisme imun dalam polarisasi sel imun juga bergantung pada mitokondria. Diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas melibatkan *upregulation* sejumlah jalur mitokondria dan protein dan sel endotel memanfaatkan mitokondria untuk merespons cedera.<sup>37</sup>

Disfungsi mitokondria sebagian besar dan ekstensif telah didokumentasikan dalam *remodeling* otot polos bronkial (*bronchial smooth muscle/BSM*). Perilaku dan proliferasi sel otot polos saluran napas (*airway smooth muscle/ASM*) bergantung pada aktivitas mitokondria dan berkontribusi pada patogenesis asma dengan mensekresi *cytokine* proinflamasi dan mediator lainnya. Secara umum, peningkatan massa dan fungsi mitokondria berhubungan dengan lebih banyak *remodeling* BSM pada asma.<sup>38</sup>

Jumlah dan densitas mitokondria di sel otot polos bronkus berkorelasi positif dengan area otot polos bronkus pada subkelompok penderita asma tidak berat. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan pentingnya mitokondria dalam perkembangan asma. Pemberian *corticosteroid* jangka panjang berpotensi menginduksi disfungsi mitokondria dan kerusakan oksidatif mitokondria serta DNA nukleus pada otot rangka. Masih belum diketahui apakah efek samping terapi *corticosteroid* jangka panjang pada asma berkorelasi dengan disfungsi mitokondria.<sup>39</sup>

## 6. Angiogenesis

Angiogenesis ditandai dengan munculnya pembuluh darah baru dari pembuluh darah endotel yang sudah ada sebelumnya. Peristiwa ini merupakan proses fisiologis normal yang memainkan peran penting dalam perkembangan dan penyembuhan luka. Angiogenesis melibatkan beberapa tahapan. Tahap awal angiogenesis terjadi pada pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya dan terlokalisasi di dekat proses inflamasi. Tahap ini melibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, aktivasi sel endotel oleh faktor pertumbuhan, dan peningkatan mitosis endotel. Tahap berikutnya melibatkan degradasi membran basal endotel oleh *matrix metalloproteinase*. Hal ini diikuti oleh migrasi sel endotel menuju faktor angiogenik yang berbeda dan pembentukan titik cabang dan lumen kapiler. Tahap akhir terdiri dari remodelan dan stabilisasi pembuluh kapiler baru. Pada bagian terakhir, sambungan sel endotel diperketat, membran basal terbentuk, dan *perisit* direkrut. Selain asma, angiogenesis juga merupakan proses fundamental pada patogenesis kanker, obesitas, *rheumatoid arthritis*, psoriasis, dan penyakit kardiovaskular.<sup>40</sup>

Proteolisis menjadi regulator utama angiogenesis, protease seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs), keluarga yang terkait erat dengan protein *a disintegrin and metalloproteinase* (ADAM), yang mencakup ADAM dan ADAMTS (*ADAM with thrombospondin motifs*), serta sebagai *protease cysteine* dan *serine*, yang terlibat dalam regulasi angiogenesis.<sup>41</sup>

*Orosomucoid-like protein 3* (ORMDL3) berkontribusi pada angiogenesis, meningkatkan ekspresi VEGF/MMP-9 kemungkinan melalui jalur ERK1/2. ORMDL3 dapat mengikat dan menghambat aktivitas kalsium ATPase retikulum sarkoplasma dan meningkatkan respons *unfolded protein response* (UPR). *Unfolded protein response* adalah sekelompok jalur transduksi sinyal intraseluler (IRE1, p-ERK, ATF6). p-ERK yang berperan penting dalam homeostasis. Perlu dicatat bahwa jalur p-ERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 ditemukan untuk mengaktifkan ekspresi VEGF dalam sel endotel vaskular manusia. p-ERK diindikasikan sebagai penghubung antara ORMDL3 dengan faktor angiogenik, seperti VEGF. Korelasi antara ORMDL3 dan faktor angiogenik, seperti MMP-9 dan VEGF pada asma. Selama proses ini, ORMDL3 menginduksi *upregulasi* MMP-9 dan VEGF, dan berkontribusi pada angiogenesis saluran napas dan *remodeling* saluran napas asma. Riset ini berpotensi menemukan target terapi untuk preventif angiogenesis asma. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi konklusi ini.<sup>42,43,44</sup>

## Penilaian kontrol asma

Penilaian praktis telah dikembangkan dalam Global Initiative for Asthma (GINA) 2021 sebagai pengendali asma pada dewasa, remaja, dan anak berusia 6-11 tahun. Terdapat empat buah pertanyaan dan masing-masing memiliki opsi jawaban: "ya" atau "tidak". Pertanyaan tersebut mencakup apakah dalam empat minggu terakhir pasien memiliki: (1) gejala-gejala asma yang muncul pada siang hari lebih dari dua kali per minggu; (2) terbangun pada malam hari atau *night waking* karena serangan asma; (3) pernah menggunakan pereda/*reliever* seperti golongan *short-acting beta agonist* (SABA) untuk mengatasi gejala asma lebih dari dua kali per minggu; atau (4) mengalami limitasi aktivitas karena asma. Apabila tidak satupun pertanyaan dijawab "ya", maka asma pada pasien yang bersangkutan dapat dikatakan terkendali baik (*well-controlled*); bila didapatkan 1-2 pertanyaan yang dijawab dengan "ya", maka asma dapat dikatakan terkendali sebagian (*partly controlled*); namun bila dijumpai 3-4 jawaban "ya", maka kondisi asma tersebut dapat dikatakan tidak terkontrol (*uncontrolled*).<sup>45</sup>

Berbeda dengan pada orang dewasa, diagnosis dan penilaian asma pada anak relatif lebih sulit. Beragam pertanyaan spesifik perlu ditanyakan untuk melakukan penilaian asma pada anak berusia 6-11 tahun, seperti:

a. Penilaian kontrol asma

1. Evaluasi gejala yang muncul pada siang hari. Tanyakan seberapa sering anak batuk, mengi, *dyspnea* (sesak napas), napas terasa berat, atau sulit bernapas (berapa kali dalam seminggu atau sehari?). Apa saja pemicu gejala-gejala tersebut? Bagaimana semua itu diatasi?
2. Evaluasi gejala yang muncul pada malam hari. Apakah batuk, terbangun, terlihat lelah sepanjang hari? Jika gejala satu-satunya adalah batuk, pertimbangkan diagnosis lainnya, seperti rinitis atau *gastroesophageal reflux disease*.
3. Evaluasi pola penggunaan pereda/*reliever*. Seberapa sering medikasi pereda asma digunakan? Cek tanggal penggunaan *inhaler* atau resep terakhir. Bedakan antara penggunaan sebelum berolahraga dan penggunaan untuk meredakan gejala.
4. Evaluasi tingkat aktivitas. Olahraga/hobi/kesukaan apa saja yang dimiliki anak-anak, di sekolah dan di waktu luang mereka? Bagaimana tingkat aktivitas anak dibandingkan teman sebayanya? Berapa hari anak tidak masuk sekolah? Berusahalah mendapatkan gambaran akurat tentang keseharian anak dari anak tanpa interupsi orangtua.

b. Berbagai faktor risiko untuk luaran berat

1. Eksaserbasi. Tanyakan bagaimana infeksi virus memengaruhi asma pada anak? Apakah gejala-gejala terkait erat dengan atau mengganggu aktivitas saat di sekolah atau ketika berolahraga? Berapa lama gejala berlangsung? Berapa banyak episode yang berlangsung sejak evaluasi dokter dan tim medis terakhir? Adakah kunjungan ke dokter atau ke bagian gawat darurat? Adakah rencana aksi tertulis? Beragam faktor risiko untuk eksaserbasi termasuk riwayat eksaserbasi, pengendalian gejala yang buruk, ketidakpatuhan, tingkat sosioekonomi menengah ke bawah, serta reversibilitas bronkodilator persisten bahkan bila anak-anak memiliki sedikit gejala.
2. Fungsi paru-paru. Cek kurva dan teknik. Fokus utama pada *forced expiratory volume in one second* (FEV<sub>1</sub>) dan rasio FEV<sub>1</sub>/FVC (*forced vital capacity*). Gambarkan semua nilai ini sebagai persentase prediksi untuk melihat tren di masa mendatang.
3. Efek samping. Cek berat badan anak setidaknya setiap tahun. Asma berpotensi untuk dapat memengaruhi pertumbuhan anak. Kecepatan pertumbuhan dapat lebih lambat di tahun pertama hingga kedua saat terapi *inhaled corticosteroids* (ICS). Bertanyalah tentang frekuensi dan dosis ICS dan *oral corticosteroids* (OCS).
  - a) Faktor-faktor terapi, berupa: teknik penggunaan *inhaler*, kepatuhan, dan tujuan/perhatian.
  - b) Komorbiditas, berupa: rinitis alergi, eksem, alergi makanan, dan obesitas.
  - c) Investigasi lainnya, berupa: buku harian dua minggu, tantangan saat berolahraga, dan hasil laboratorium.

**Pencitraan (*imaging*)**

Sebagian besar studi pencitraan (*imaging*) akan tampak normal pada pasien asma. Dalam beberapa kasus, orang mungkin melihat bukti hiperinflasi pada hasil *rontgen* dada (*chest X-ray/CXR*) dengan pendataran diafragma.<sup>46</sup> Studi ini bertujuan untuk menilai pasien untuk kondisi lain yang mungkin menyerupai asma seperti pneumonia eosinofilik kronis, bronkiektasis, pneumonia pengorganisasian kriptogenik, dan emfisema di antara penyakit lainnya. Selain itu, CT dada mungkin berguna jika CXR tidak menunjukkan bukti kuat, tetapi masih ada kecurigaan yang mengarah pada asma. CT dada dapat lebih akurat menunjukkan kelainan saluran pernapasan, seperti benda asing atau trakeomalasia, yang mungkin menjadi penyebab mengi. Pemeriksaan ini juga dapat lebih baik menggambarkan bronkitis kronis atau bronkiektasis yang mungkin tidak mudah terlihat pada CXR. Dokter akan merekomendasikan untuk memulai dengan CXR pada pasien yang baru didiagnosis dengan asma untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab lain dari gejalanya.<sup>47</sup>

**Tata Laksana**

Berikut ini manajemen asma sesuai rekomendasi *Global Initiative for Asthma* (GINA) tahun 2021.<sup>48</sup>

**1. Diagnosis:** Pada orang dewasa, remaja, dan anak-anak  $\geq 6$  tahun, konfirmasi diagnosis asma sebelum memulai pengobatan, bila memungkinkan, karena seringkali lebih sulit setelahnya. Pada anak-anak  $\leq 5$  tahun, mengi berulang sering terjadi, tetapi asma lebih mungkin terjadi jika mereka mengalami mengi atau batuk dengan olahraga/tertawa/menangis atau tanpa adanya infeksi pernapasan dan jika mereka memiliki riwayat eksem atau rinitis alergi.

**2. Terapkan siklus penilaian-pengobatan-review yang dipersonalisasi (*individual*):** Manajemen asma harus melakukan pendekatan individu dan disesuaikan dalam siklus penilaian, pengobatan, dan peninjauan yang berkelanjutan untuk meminimalkan gejala dan mencegah eksaserbasi. Pertimbangkan pengendalian gejala, faktor risiko eksaserbasi dan efek samping, fungsi paru-paru, komorbiditas, keterampilan manajemen diri, serta tujuan, preferensi, dan kepuasan pasien dan/atau pengasuh (*care giver*).

**3. Perawatan komprehensif:** Penatalaksanaan asma tidak dapat dipukul rata untuk semua pasien (*one-size-fits-all*). Hal ini mencakup tidak hanya pengobatan tetapi juga tata laksana faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan komorbiditas, strategi nonfarmakologis, edukasi dan pelatihan keterampilan, terutama untuk teknik penggunaan *inhaler* dan kepatuhan.

**4. Inhaled corticosteroids (ICS):** Asma pada orang dewasa dan remaja tidak boleh dikelola hanya dengan *beta-2-agonist* kerja pendek (*short-acting beta-2-agonists/SABA*). Sebaliknya, untuk mengurangi risiko eksaserbasi parah, dan untuk mengendalikan gejala, semua orang dewasa dan remaja dengan asma harus diobati dengan terapi yang mengandung ICS, baik secara teratur setiap hari atau, pada asma ringan, dengan ICS-*formoterol* yang diminum sesuai kebutuhan untuk meredakan gejala. Pengobatan yang mengandung ICS juga direkomendasikan untuk semua anak berusia 6-11 tahun dengan asma, baik secara teratur atau, pada asma ringan, dengan menggunakan ICS setiap kali SABA digunakan. Perbedaan terdahulu antara asma "intermitten" dan "persisten ringan" tidak mengindikasikan respons yang berbeda terhadap ICS.

**5. Jalur pengobatan:** Pada tahun 2021, tata laksana asma untuk orang dewasa dan remaja yang dikeluarkan oleh GINA dibagi menjadi dua jalur, tergantung pada medikasi pereda/*reliever* yang digunakan. Dalam pendekatan lima langkah, pengobatan dapat ditingkatkan atau diturunkan dalam satu jalur, dengan menggunakan pereda yang sama pada setiap langkah, atau dapat dialihkan antar jalur, sesuai dengan kebutuhan dan preferensi pasien:

**Jalur 1,** dengan ICS-*formoterol* dosis rendah sebagai pereda/*reliever*. Jalur ini adalah pendekatan yang lebih disukai secara keseluruhan karena mengurangi risiko eksaserbasi parah, dibandingkan dengan menggunakan pereda SABA (dengan/tanpa pengontrol/*controller*), sambil mencapai kontrol gejala yang serupa, fungsi paru-paru yang serupa, dan beban *corticosteroid* oral yang lebih rendah. Pada langkah 1–2, ada alasan tambahan untuk memilih ICS-*formoterol* sesuai kebutuhan saja daripada SABA sesuai kebutuhan (sendiri atau dengan ICS harian): 1) pasien dengan asma "ringan" dapat mengalami eksaserbasi parah; 2) kepatuhan dengan ICS harian hampir secara universal buruk pada pasien dengan gejala ringan atau jarang, membuat mereka berisiko lebih tinggi mengalami eksaserbasi parah; dan 3) memulai pengobatan dengan SABA saja melatih pasien untuk menganggapnya sebagai pengobatan asma utama mereka. ICS-*formoterol* sesuai kebutuhan saja (tanpa *controller*) pada langkah 1–2 perlu dibedakan dari *maintenance and reliever therapy* (MART) pada langkah 3–5, di mana pasien juga menggunakan ICS-*formoterol* sebagai pengobatan pemeliharaan harian. MART juga merupakan pilihan untuk anak-anak 6–11 tahun di langkah 3–4. ICS-*formoterol* tidak boleh digunakan sebagai *reliever* untuk pasien yang memakai kombinasi ICS-LABA yang berbeda untuk terapi pemeliharaan.

**Jalur 2,** dengan hanya SABA sebagai *reliever*. Jalur ini merupakan pendekatan alternatif (misalnya, jika jalur 1 tidak memungkinkan atau tidak disukai oleh pasien tanpa eksaserbasi dalam satu tahun terakhir). Namun sebelum mempertimbangkan regimen dengan SABA sebagai *reliever*, perlu dipertimbangkan apakah pasien cenderung mematuhi terapi *controller*. Jika tidak, mereka akan menjalani pengobatan SABA saja. Untuk langkah 1, menggunakan ICS setiap kali SABA digunakan lebih baik daripada menggunakan SABA saja. Untuk kedua jalur, GINA menyediakan pendekatan terpadu dan pengambilan keputusan untuk asma yang sulit diobati dan asma berat, dengan terapi tambahan (*add-on therapies*) yang direkomendasikan di langkah kelima untuk asma berat, termasuk terapi biologi yang dipandu oleh fenotipe inflamasi.

**6. Anak-anak ≤5 tahun:** Kelola episode mengi pada awalnya dengan SABA inhalasi. Pertimbangkan untuk mencoba terapi *controller* (misalnya, selama 3 bulan) jika pola gejala menunjukkan asma, diagnosis alternatif telah disingkirkan, dan gejala pernapasan dan/atau episode mengi sering atau parah.

**7. Meningkatkan dosis (*stepping up*):** Sebelum meningkatkan pengobatan untuk mengendalikan gejala atau mencegah eksaserbasi, konfirmasi bahwa gejala tersebut disebabkan oleh asma, identifikasi dan atasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi (termasuk teknik penggunaan *inhaler* yang salah, ketidakpatuhan pengobatan, paparan lingkungan, dan multimorbiditas), serta edukasi pasien.

**8. Menurunkan dosis (*stepping down*):** Sekali asma terkontrol dengan baik selama 2-3 bulan, pertimbangkan untuk menurunkan dosis secara bertahap untuk menemukan dosis efektif minimum, dengan memantau pasien sesering mungkin. *Step up* dapat dilakukan apabila diperlukan.

**9. Rencana tindakan pada penderita asma:** Sebagai bagian dari manajemen mandiri pasien dengan asma, berikan rencana tindakan asma tertulis yang dipersonalisasi untuk semua pasien, tentu disesuaikan dengan literasi kesehatan mereka, sehingga mereka tahu bagaimana strategi untuk mengenali dan merespons asma yang memburuk.

**10. Rujukan:** Rujuk pasien untuk mendapatkan saran ahli jika salah satu dari kriteria berikut ini terpenuhi:

- a) Diagnosis asma tidak dapat dipastikan dengan pasti. Untuk anak-anak ≤5 tahun, benar-benar pertimbangkan rujukan untuk investigasi diagnostik lebih lanjut jika ada gejala yang sangat awal, kegagalan untuk merespons pengobatan, atau fitur yang menyarankan diagnosis alternatif (misalnya: hipoksemia, jari tabuh atau *finger clubbing*, gagal tumbuh).

- b) Diduga asma akibat kerja.
- c) Pasien memiliki faktor risiko apapun terkait dengan kematian akibat asma.
- d) Berbagai gejala atau eksaserbasi tetap tidak terkontrol meskipun dengan pemberian ICS –LABA dosis sedang/tinggi.
- e) Pasien memerlukan perawatan kesehatan yang mendesak atau *corticosteroid* oral lebih dari sekali setahun.
- f) Ada bukti atau risiko tinggi efek samping pengobatan.
- g) Terdapat dugaan alergi makanan.

#### Nanoteknologi dalam pengembangan terapi asma

Asma merupakan penyakit heterogen, di mana polimorfisme genetik berinteraksi dengan faktor lingkungan. Meskipun tidak ada pengobatan khusus yang tersedia untuk asma karena patogenesisnya yang kompleks, kemajuan nanoteknologi telah membawa harapan baru untuk diagnosis dini, pengobatan, dan pencegahan asma.<sup>49</sup> Nanoteknologi dapat mencapai pengiriman obat atau gen yang ditargetkan, mengurangi efek toksik, dan meningkatkan bioavailabilitas obat. Modifikasi obat berteknologi nano dan pengembangan obat nano telah menjadi arah penelitian baru. Studi telah menunjukkan keamanan dan efektivitas *nanocarrier*.<sup>50</sup> Teknologi nano-modifikasi dari obat konvensional terutama mencakup penelitian dan pengembangan pembawa partikel nano dengan pola permukaan yang tepat, pengangkutan obat yang ada melalui reagen penargetan obat, dan sebagainya, untuk mencapai pengiriman obat yang ditargetkan, mengurangi toksisitas dan efek samping, dan meningkatkan solubilitas obat yang tidak larut.<sup>51,52</sup>

Pencegahan dan pengobatan asma memerlukan pengobatan jangka panjang. Obat antiasma tradisional terutama diberikan secara intravena, oral, atau inhalasi. Agen inhalasi adalah obat utama untuk mempertahankan kontrol asma yang baik, dan ukurannya terkait erat dengan bioavailabilitas dan kemanjurannya.<sup>53</sup> Dibandingkan dengan pemberian obat sistemik, penghantaran obat yang ditargetkan melalui inhalasi memungkinkan obat untuk langsung mencapai paru-paru, sehingga menghindari efek lintas pertama dan meningkatkan bioavailabilitas. *Glucocorticoid* adalah obat yang paling efektif untuk mengendalikan peradangan saluran napas yang disebabkan oleh asma.<sup>54</sup> *Glucocorticoid* yang masuk melalui rute inhalasi memiliki efek antiinflamasi lokal yang kuat. Obat langsung bekerja pada saluran pernapasan, sehingga membutuhkan dosis lebih sedikit dan memiliki potensi efek samping sistemik yang lebih rendah.<sup>55</sup> Sebuah uji klinis *multicenter* yang mengevaluasi penggunaan *fluticasone* dalam pengobatan asma di Tiongkok menunjukkan bahwa setengah dari dosis *inhaled corticosteroids* (ICS) berdasarkan rekomendasi GINA mencapai kemanjuran yang sama dengan dosis yang direkomendasikan.<sup>48</sup> Meskipun terapi inhalasi hormon secara dramatis mengurangi efek samping (dibandingkan dengan terapi hormon sistemik), inhalasi hormon dosis tinggi jangka panjang juga dapat membawa beberapa reaksi yang merugikan seperti penghambatan aksis adrenal, infeksi jamur mulut, dan osteoporosis.<sup>56</sup> Untuk mengurangi efek samping dari inhalasi hormon dosis tinggi jangka panjang dan lebih meningkatkan ketersediaan hayati hormon, dendrimer *PEGylated polyamidoamine* (PAMAM), dendrimer tipikal, telah dipelajari dan diterapkan secara luas. PAMAM dapat digunakan sebagai pembawa *beclomethasone dipropionate* (BDP) dan obat tidak larut lainnya.<sup>57,58</sup> Formulasi ini dapat meningkatkan kelarutan obat dan meningkatkan kapasitas akumulasi di paru-paru, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi dosis dan frekuensi dosis, serta mengurangi toksisitas dan efek samping. Selain itu, dendrimer telomer nontoksik yang terdefinisi dengan baik juga telah dilaporkan sebagai *nanocarrier* yang efisien dengan kapasitas pemuatan yang lebih besar dan stabilitas yang lebih baik daripada misel, selama lebih dari 6 bulan.<sup>59</sup> *Nanocarrier* ini juga dapat menghantarkan obat hidrofobik (misalnya, *dexamethasone*) ke dalam paru-paru secara langsung, sehingga mengurangi peradangan paru alergi serta mengurangi eosinofil dan *cytokine* inflamasi. Oleh karena itu, dibandingkan dengan dosis *dexamethasone* yang sama, dapat menangani hiperesponsivitas saluran napas di tingkat yang lebih besar.<sup>60</sup>

**Nanovaksin untuk asma.** Imunoterapi berbasis nanopartikel terhadap antigen tertentu yang menyebabkan asma merupakan area penelitian yang potensial. Para peneliti telah menemukan cara untuk mencegah dan menyembuhkan alergi tungau debu rumah dengan menggunakan vaksin berbasis nanopartikel. Para peneliti menguji vaksinasi khusus untuk IL-13/IL-4 manusia pada tikus yang mengaktifkan reseptor homolog, *interleukin* (IL)-4 reseptor alfa (IL-4Ra) dan menemukan bahwa kedua *cytokine* secara efektif dinetralkan dan menurunkan kadar IgE dipertahankan selama minimal 11 minggu setelah imunisasi. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi jangka panjang yang hemat biaya untuk asma alergi dengan kombinasi vaksinasi IL-4 dan IL-13 dapat dilakukan, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan dan kemanjurannya. Jalur pensinyalan yang dimediasi oleh *chemokine* dan reseptor *chemokine* CC 3 (CCR3) penting untuk penemuan obat asma.<sup>61,62,63</sup>

Para peneliti mengembangkan peptida NP CCR3 *inhibitor* (R321) baru yang dapat menghambat transduksi sinyal reseptor CCR3. Eosinofil di saluran napas, paru-paru, dan darah dicegah dari akumulasi pada tikus asma sementara R321 juga mencegah awal hiperesponsivitas saluran napas pada tikus model asma.<sup>64</sup> Terapi gen telah memainkan peran penting dalam terapi berbagai gangguan dalam beberapa tahun terakhir, dan telah muncul sebagai salah satu isu yang paling banyak dibicarakan dalam komunitas medis saat ini. Penggunaan terapi gen dalam hubungannya dengan nanoteknologi mungkin terbukti menjadi pengobatan yang lebih aman untuk asma.<sup>65</sup> *Chitosan*-IFN-pDNA NPs (CIN) telah terbukti secara signifikan mengurangi asma alergi pada tikus yang terpapar *ovalbumin* melalui *chitosan*-IFN-pDNA NPs

(OVA).<sup>66</sup> Limfosit T CD8+ khusus untuk OVA dan sel dendritik keduanya dapat dilindungi terhadap produksi kimia proinflamasi oleh CIN, menurut sebuah studi baru. Menurut para peneliti, pasien asma dapat mengambil manfaat dari kemampuan CIN untuk memodulasi sistem imunoregulator T *helper* tipe 1 dan tipe 2.<sup>67</sup>

### Prognosis

Prognosis asma orang dewasa tidak dijelaskan dengan baik seperti penyakit paru obstruktif kronis. Meskipun remisi lengkap mungkin terjadi, tingkat remisi rendah dan terbatas pada kasus yang lebih ringan. Gangguan fungsi paru-paru permanen berkembang pada beberapa pasien asma, dan risiko ini meningkat pada perokok.<sup>68</sup> Studi longitudinal menunjukkan bahwa asma berat memiliki prognosis yang lebih buruk berkaitan dengan perkembangan gangguan fungsi paru-paru permanen dan rawat inap dan kematian. Secara khusus, pasien dengan rawat inap sebelumnya ke unit perawatan intensif dan mereka dengan asma rapuh terus berada pada risiko tinggi komplikasi asma parah.<sup>69</sup> Secara keseluruhan, risiko kematian pada subjek asma meningkat menjadi kira-kira dua kali lipat pada subjek lain karena peningkatan risiko kematian akibat penyakit paru-paru. Studi terbaru menunjukkan bahwa pengobatan dini dan berkelanjutan dengan steroid inhalasi memiliki efek menguntungkan, tidak hanya pada gejala asma tetapi juga pada tingkat fungsi paru-paru, sehingga memperkuat pentingnya pengobatan dengan steroid inhalasi sesuai dengan pedoman saat ini.<sup>70</sup>

### Kesimpulan

Asma adalah gangguan inflamasi kronis saluran pernapasan. Pedoman pengobatan terkini menekankan pentingnya diagnosis dan tata laksana asma berdasarkan penilaian objektif dan pendekatan individual. Tim medis perlu memahami patofisiologi asma untuk fenotipe jalan napas, bahkan pada anak-anak, berfokus pada terapeutik. Tim medis juga harus mempertimbangkan komorbiditas ekstrapulmonal serta faktor sosial dan lingkungan saat merencanakan tata laksana.

Pada masa depan, terdapat peluang luar biasa tentang teragnostik asma. Telah tersedia nanoteknologi, strategi *-omics*, terapi gen, imunoterapi, termasuk jalur monoklonal spesifik. Keterampilan klinis menjadi amat relevan bila didukung *skill* penguasaan teknologi berbasis nanoteknologi, imunologi, dan biologi molekuler.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ong KY. What's new in the Global Initiative for Asthma 2018 report and beyond. *Allergo Journal International*. 2019;28(2):63-72.
2. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *European Respiratory Journal*. 2022;60(3):2101585.
3. Heijink IH, Kuchibhotla VN, Roffel MP, Maes T, Knight DA, Sayers I, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy*. 2020;75(8):1902-17.
4. Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1796-804.
5. Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, Raby K, Dixey P, Adcock IM, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Molecular Aspects of Medicine*. 2021:101026.
6. Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:186.
7. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990&#x2013;2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
8. Ren J, Xu J, Zhang P, Bao Y. Prevalence and risk factors of asthma in preschool children in Shanghai, China: A cross-sectional study. *Frontiers in pediatrics*. 2022;9:793452.
9. Rahimian N, Aghajanzpour M, Jouybari L, Ataee P, Fathollahpour A, Lamuch-Deli N, et al. The Prevalence of Asthma among Iranian Children and Adolescent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

## DAFTAR PUSTAKA

- 2021;2021.
10. Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: etiology and exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(3):673-81.
  11. Kwong CG, Bacharier LB. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2019;19(2):148.
  12. Vassilopoulou E, Guibas GV, Papadopoulos NG. Mediterranean-Type Diets as a Protective Factor for Asthma and Atopy. *Nutrients*. 2022;14(9):1825.
  13. Baiz N, Just J, Chastang J, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Magnier A-M, et al. Maternal diet before and during pregnancy and risk of asthma and allergic rhinitis in children. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(1):1-10.
  14. Shen SY, Xiao WQ, Lu JH, Yuan MY, He JR, Xia HM, et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2018;18(1):1-18.
  15. Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:6.
  16. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(6):1495-506.
  17. Ziani M, Henry AP, Hall IP. Association study between asthma and single nucleotide polymorphisms of ORMDL3, GSDMB, and IL1RL1 genes in an Algerian population. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2021;22(1):1-7.
  18. Morales E, Duffy D. Genetics and gene-environment interactions in childhood and adult onset asthma. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:499.
  19. Kapitein B, Hoekstra MO, Nijhuis E, Hijnen D, Arets H, Kimpen J, et al. Gene expression in CD4+ T-cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes. *European Respiratory Journal*. 2008;32(5):1203-12.
  20. Klaassen EM, van de Kant KD, Jöbsis Q, van Schayck OC, Smolinska A, Dallinga JW, et al. Exhaled biomarkers and gene expression at preschool age improve asthma prediction at 6 years of age. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(2):201-7.
  21. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:68.
  22. Brannan J, Loughheed MD. Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Frontiers in Physiology*. 2012;3.
  23. Yang Z, Zhuang J, Zhao L, Gao X, Luo Z, Liu E, et al. Roles of Bronchopulmonary C-fibers in airway Hyperresponsiveness and airway remodeling induced by house dust mite. *Respiratory Research*. 2017;18(1):199.
  24. Murphy RC, Lai Y, Nolin JD, Aguilon Prada RA, Chakrabarti A, Novotny MV, et al. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(5):L705-L714.
  25. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;36:118-27.
  26. Papaioannou AI, Fouka E, Ntontsi P, Stratakos G, Papiiris S. Paucigranulocytic Asthma: Potential Pathogenetic Mechanisms, Clinical Features and Therapeutic Management. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(5):850.
  27. Doering DC, Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *Journal of applied physiology*. 2013;114(7):834-43.
  28. Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology. *International archives of allergy and immunology*. 2018;177(4):324-33.

29. Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3):757.
30. Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. *The Clinical Respiratory Journal*. 2021;15(10):1027-45.
31. Rutting S, Thamrin C, Cross TJ, King GG, Tonga KO. Fixed Airflow Obstruction in Asthma: A Problem of the Whole Lung Not of Just the Airways. *Frontiers in Physiology*. 2022:949.
32. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell and tissue research*. 2017;367(3):551-69.
33. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu R-M, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:191.
34. Coale JA, Ambrosi A, Denault DL, Diallo SN. Pulmonary System. *Clinical Medicine for Physician Assistants*. 2022:123.
35. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):111.
36. Joseph C, Tatler AL. Pathobiology of Airway Remodeling in Asthma: The Emerging Role of Integrins. *Journal of Asthma and Allergy*. 2022;15:595-610.
37. Cloonan SM, Kim K, Esteves P, Trian T, Barnes PJ. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *European Respiratory Review*. 2020;29(157):200165.
38. Delmotte P, Marin Mathieu N, Sieck GC. TNF $\alpha$  induces mitochondrial fragmentation and biogenesis in human airway smooth muscle. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(1):L137-51.
39. Zhou WC, Qu J, Xie SY, Sun Y, Yao HW. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021.
40. Eldridge L, Wagner EM. Angiogenesis in the lung. *The Journal of physiology*. 2019;597(4):1023-32.
41. Bajbouj K, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Its Implications in Asthma. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021.
42. Ding Z, Yu F, Sun Y, Jiao N, Shi L, Wan J, et al. ORMDL3 Promotes Angiogenesis in Chronic Asthma Through the ERK1/2/VEGF/MMP-9 Pathway. *Front Pediatr*. 2021;9:708555.
43. Kim EJ, Lee H, Lee Y-J, Sonn JK, Lim Y-B. Ionizing Radiation regulates vascular endothelial growth factor-A transcription in cultured human vascular endothelial cells via the PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 pathway. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2020;107(3):563-70.
44. Chen J, Miller M, Unno H, Rosenthal P, Sanderson MJ, Broide DH. Orosomucoid-like 3 (ORMDL3) upregulates airway smooth muscle proliferation, contraction, and Ca $^{2+}$  oscillations in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(1):207-18. e6.
45. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):17-35.
46. Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of asthma. *Immunology and Allergy Clinics*. 2016;36(3):529-45.
47. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, Pavone M, Porcaro F, Negro V, et al. Asthma: differential diagnosis and comorbidities. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:276.
48. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2022;59(1).
49. Cheng WC, Chen CH. Nanotechnology bring a new hope for asthmatics. *Ann Transl Med*. 2019;7(20):516.
50. Xia W, Tao Z, Zhu B, Zhang W, Liu C, Chen S, et al. Targeted Delivery of Drugs and Genes Using Polymer Nanocarriers for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9118.

## DAFTAR PUSTAKA

51. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MdP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*. 2018;16(1):1-33.
52. Fu X, Shi Y, Qi T, Qiu S, Huang Y, Zhao X, et al. Precise design strategies of nanomedicine for improving cancer therapeutic efficacy using subcellular targeting. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):1-15.
53. Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. *The Lancet*. 1997;350:S18-23.
54. He S, Gui J, Xiong K, Chen M, Gao H, Fu Y. A roadmap to pulmonary delivery strategies for the treatment of infectious lung diseases. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20(1):1-22.
55. Patel R, Naqvi SA, Griffiths C, Bloom CI. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1): e000756.
56. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory care*. 2018;63(6):655-70.
57. Wang L, Feng M, Li Q, Qiu C, Chen R. Advances in nanotechnology and asthma. *Annals of translational medicine*. 2019;7(8):180.
58. Li X, Naeem A, Xiao S, Hu L, Zhang J, Zheng Q. Safety challenges and application strategies for the use of dendrimers in medicine. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1292.
59. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:487.
60. Liu D, Long M, Gao L, Chen Y, Li F, Shi Y, et al. Nanomedicines Targeting Respiratory Injuries for Pulmonary Disease Management. *Advanced Functional Materials*. 2022;32(22):2112258.
61. Ballester M, Jeanbart L, de Titta A, Nembrini C, Marsland BJ, Hubbell JA, et al. Nanoparticle conjugation enhances the immunomodulatory effects of intranasally delivered CpG in house dust mite-allergic mice. *Sci Rep*. 2015;5(1):14274.
62. Gamazo C, Pastor Y, Larrañeta E, Berzosa M, Irache JM, Donnelly RF. Understanding the basis of transcutaneous vaccine delivery. *Therapeutic delivery*. 2019;10(1):63-80.
63. Givens BE, Geary SM, Salem AK. Nanoparticle-based CpG-oligonucleotide therapy for treating allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018;10(7):595-604.
64. Grozdanovic M, Laffey KG, Abdelkarim H, Hitchinson B, Harijith A, Moon H-G, et al. Novel peptide nanoparticle-biased antagonist of CCR3 blocks eosinophil recruitment and airway hyperresponsiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):669-80. e12.
65. Roma-Rodrigues C, Rivas-García L, Baptista PV, Fernandes AR. Gene Therapy in Cancer Treatment: Why Go Nano? *Pharmaceutics*. 2020;12(3):233.
66. Ahmad A. Pharmacological Strategies and Recent Advancement in Nano-Drug Delivery for Targeting Asthma. *Life*. 2022;12(4):596.
67. Zhu X, Cui J, Yi L, Qin J, Tulake W, Teng F, et al. The role of T cells and macrophages in asthma pathogenesis: a new perspective on mutual crosstalk. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020:7835284.
68. Trivedi M, Denton E. Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Front Pediatr*. 2019;7:256.
69. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, Jansen K, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-46.
70. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900491.

# Mengoptimalkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi dengan Penggunaan *Single-Pill Combination*

apt. Anggie Karunia Septie Kristyanti, S.Farm., M.M.

## Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kronis yang berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi secara global. Tingginya tekanan darah berkorelasi dengan peningkatan risiko komplikasi berupa kerusakan organ target, seperti jantung, otak, ginjal, mata, dan sebagainya. Penurunan dan pencapaian kontrol tekanan darah yang baik serta proteksi organ penting merupakan target utama dalam manajemen hipertensi, karena diharapkan mampu berdampak pada penurunan risiko kardiovaskular. Hal ini dapat dilakukan melalui pendekatan nonfarmakologis berupa modifikasi gaya hidup serta dengan pendekatan farmakologis menggunakan berbagai jenis obat antihipertensi. Terapi hipertensi telah melalui banyak perkembangan, baik dari segi jenis obat maupun strategi terapi. Pedoman pengobatan terkini merekomendasikan kombinasi dua obat sebagai terapi awal untuk mayoritas kasus hipertensi. Kombinasi agen antihipertensi dapat diberikan secara terpisah maupun dalam bentuk sediaan tunggal atau yang saat ini dikenal dengan istilah *single-pill combination*/SPC (sebelumnya dikenal dengan istilah *fixed-dose combination*/FDC). Penggunaan SPC pada terapi hipertensi menawarkan berbagai keuntungan, utamanya dari segi efikasi berupa kontrol tekanan darah yang baik, serta berdampak signifikan pada tingkat kepatuhan minum obat pasien untuk memperbesar peluang tercapainya keberhasilan pengobatan hipertensi secara luas.

**Kata kunci:** hipertensi, *single-pill combination*, *fixed-dose combination*, kepatuhan minum obat

## Abstract

Hypertension is one of the chronic diseases that is correlated with high mortality rate globally. High blood pressure is known to increase the risk of complications, such as heart disease, stroke, kidney disease, retinopathy, etc. The goal of hypertension treatment is to lower and control the blood pressure, as well as protecting vital organs, in order to minimize cardiovascular risk. This goal can be achieved using nonpharmacologic approaches, i.e. lifestyle modification, on top of pharmacological intervention using antihypertensive medications. Antihypertensive treatment has evolved, both in terms of drug molecules and also in the matter of treatment strategy. Current hypertension guidelines recommend the use of two antihypertensive agents as initial therapy in most hypertension case. Combination of antihypertensive agents may be given as free-equivalent combination or single-pill combination/SPC (also known as fixed-dose combination/FDC). The use of SPCs offers many benefit in hypertension treatment, not only does SPC provide better efficacy in blood pressure management, but also it leads to better adherence to therapy, that could contribute in the higher probability to achieve better hypertension control widely.

**Keywords:** hypertension, single pill combination, fixed dose combination, adherence

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kronis yang menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya.<sup>1</sup> Berdasarkan data WHO tahun 2021, sekitar 1,28 milyar orang dewasa usia 30-79 tahun dilaporkan menderita hipertensi.<sup>2</sup>

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang diketahui menjadi kontributor mortalitas tertinggi di dunia.<sup>2,3</sup> Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada sampel populasi penduduk usia  $\geq 18$  tahun di Indonesia sebesar 34,1%. Angka ini meningkat dibandingkan data tahun 2013 yakni sebesar 25,8%.<sup>1</sup>

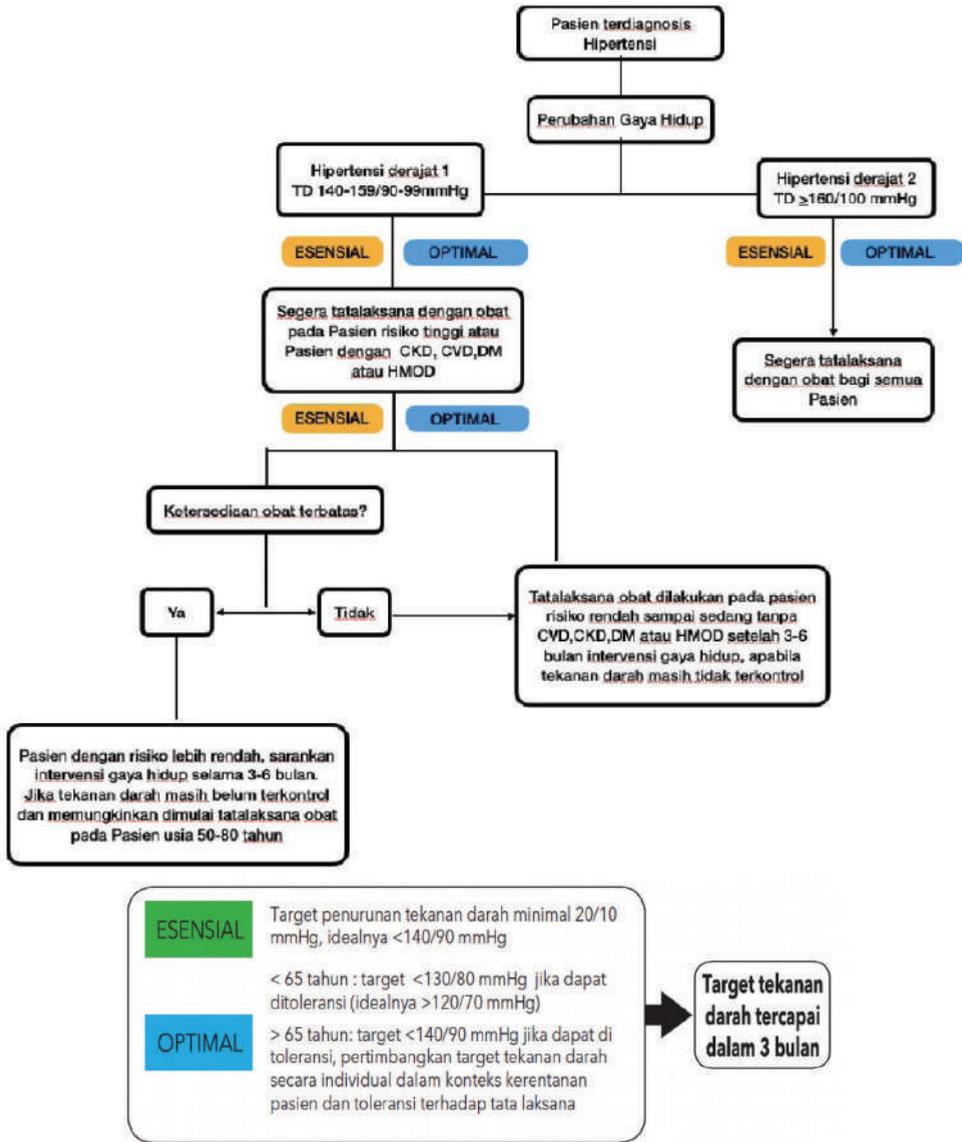
Pedoman penatalaksanaan hipertensi terkini, baik yang disusun oleh International Society of Hypertension, WHO, maupun Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia mendefinisikan hipertensi sebagai kondisi terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan/ atau diastolik  $\geq 90$  mmHg pada pengukuran di klinik atau fasilitas layanan kesehatan.<sup>1,3,4,5</sup> Adanya peningkatan tekanan darah yang terjadi pada penderita hipertensi dapat menimbulkan konsekuensi serius berupa kerusakan pada organ vital seperti jantung, otak, ginjal, mata, serta berbagai organ lainnya.<sup>1</sup>

Penurunan tekanan darah merupakan target terapi utama pada manajemen hipertensi. Hasil metaanalisis dan *systematic review* yang dilakukan oleh Ettehad dkk. (2016) menyatakan bahwa penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg dapat menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular mayor sebesar 20%. Secara spesifik, penurunan tekanan darah tersebut berdampak pada penurunan kejadian penyakit jantung koroner sebesar 17%, kejadian stroke sebesar 27%, gagal jantung sebesar 28%, dan kematian akibat semua penyebab sebesar 13%. Oleh karena itu, perlu dilakukan upaya pengobatan secara optimal agar dapat mencapai target penurunan tekanan darah serta dapat menurunkan risiko morbiditas maupun mortalitas yang terkait dengan hipertensi.<sup>6</sup> Sayangnya, data menunjukkan bahwa kurang dari 50% pasien hipertensi memperoleh pengobatan secara rutin untuk mengatasi kondisinya.<sup>2</sup>

#### Perkembangan strategi terapi hipertensi

Tujuan terapi hipertensi adalah menurunkan tekanan darah dan risiko kardiovaskular. Target penurunan tekanan darah adalah  $<130/80$  mmHg untuk populasi umum dan  $<140/90$  mmHg untuk kelompok lanjut usia, yang diharapkan dapat tercapai dalam 3 bulan terapi. Tata laksana hipertensi melibatkan terapi nonfarmakologis berupa modifikasi gaya hidup yang harus selalu diupayakan oleh pasien serta terapi farmakologis dengan obat-obatan antihipertensi untuk mendukung pencapaian target tekanan darah. Menerapkan gaya hidup sehat di antaranya membatasi konsumsi garam dan alkohol, menurunkan berat badan pada pasien obesitas dan menjaga berat badan ideal, mengatur pola makan, serta berolahraga secara teratur dapat membantu menurunkan tekanan darah dan memperlambat progresivitas penyakit hipertensi.<sup>1,3,4,5</sup>

Dalam pedoman terkini, standar tata laksana hipertensi dibedakan menjadi standar "esensial" dan "optimal" berdasarkan ketersediaan sumber daya dan pelayanan kesehatan. Idealnya tata laksana hipertensi dilakukan untuk mencapai standar "optimal" yang berbasis bukti ilmiah dan didukung fasilitas layanan kesehatan yang memadai. Namun, di negara dengan sumber daya serta data klinis yang terbatas, dapat diterapkan standar "esensial". Penggunaan obat antihipertensi merupakan pilihan terapi yang efektif dan efisien untuk mendampingi pendekatan nonfarmakologis yang selalu harus diupayakan untuk mendapatkan hasil terapi yang diharapkan. Berbagai golongan obat antihipertensi seperti diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi), *angiotensin receptor blocker* (ARB), *calcium channel blocker* (CCB), dan *beta blockers* merupakan golongan antihipertensi yang umum direkomendasikan oleh berbagai *guidelines* hipertensi karena efektivitas dan keamanannya telah terbukti melalui berbagai studi.<sup>1,3,4,5</sup>



Gambar 1. Algoritma tata laksana hipertensi dan target pencapaian tekanan darah dalam 3 bulan<sup>1</sup>

(CKD: chronic kidney disease; CVD: cardiovascular disease; DM: diabetes mellitus; HMOD: hypertension-mediated organ damage)

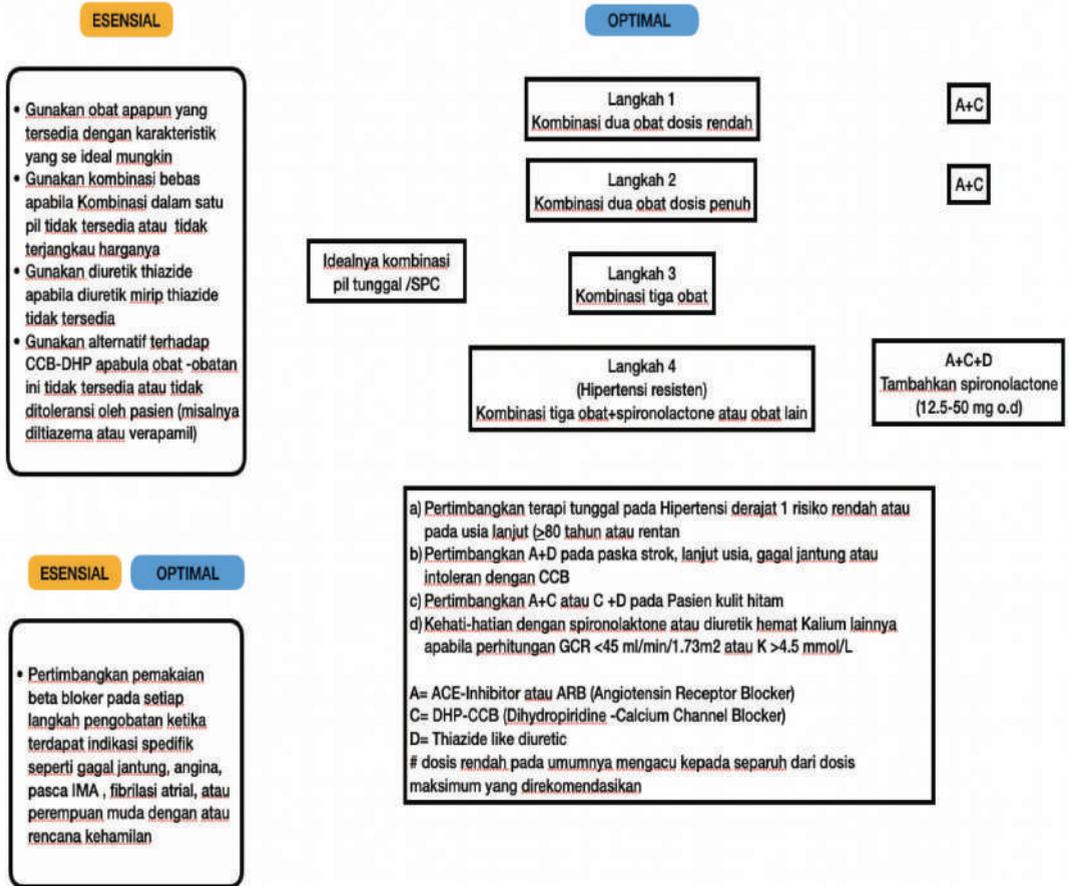
Konsensus beberapa tahun yang lalu merekomendasikan penggunaan antihipertensi berbasis monoterapi, namun ternyata kontrol tekanan darah yang dihasilkan dengan monoterapi seringkali tidak optimal. Pada tata laksana berbasis monoterapi, pasien menggunakan satu macam obat antihipertensi, kemudian apabila pasien tidak mencapai target tekanan darah, maka dosis dapat ditingkatkan sampai dosis tertinggi, atau diganti dengan obat yang lain (dikenal dengan istilah *sequential monotherapy*). Peningkatan dosis antihipertensi, meskipun dapat menurunkan tekanan darah lebih besar, namun berhubungan dengan risiko terjadinya efek samping yang semakin besar pula. Adanya efek samping berpotensi mengakibatkan penghentian penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan risiko penyakit

kardiovaskular akibat tekanan darah yang tidak terkontrol. Sementara itu, *sequential monotherapy* merupakan strategi yang banyak diterapkan dalam praktik klinis untuk tata laksana hipertensi. Rasionalitas dari strategi ini didasarkan pada kemungkinan respons yang bervariasi antarindividu terhadap golongan obat antihipertensi yang berbeda, atau jika terjadi efek samping yang serius akibat penggunaan obat antihipertensi dari golongan tertentu. Meskipun demikian, strategi berganti-ganti obat ini seringkali membutuhkan waktu yang relatif lama untuk mencapai target sehingga pasien dapat mengalami frustrasi dan kehilangan kepercayaan terhadap tenaga kesehatan, yang berujung pada penghentian penggunaan obat. Selain itu, data menunjukkan bahwa sebagian pasien hipertensi tidak dapat mencapai target penurunan tekanan darah dengan monoterapi, sehingga diperlukan strategi lain untuk mencapai kontrol tekanan darah yang baik.<sup>7</sup>

Mempertimbangkan tingginya tingkat kegagalan dari pemberian monoterapi dalam mencapai kontrol tekanan darah dalam jangka panjang, penambahan agen antihipertensi lain pada regimen yang sedang dijalani pasien, atau yang dikenal sebagai *step-care treatment*, merupakan strategi yang banyak diterapkan dan direkomendasikan oleh berbagai *guidelines*. Strategi ini relatif rasional mengingat secara patofisiologi, hipertensi dapat terjadi melalui berbagai jalur patogenesis, di mana regulasi tekanan darah melibatkan berbagai mekanisme baik neural, hormonal, maupun lokal. Pemberian kombinasi obat antihipertensi dengan mekanisme kerja yang berbeda diharapkan mampu bekerja secara sinergis dalam menghambat jalur-jalur patogenesis tersebut sehingga lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah. Penggunaan terapi kombinasi juga berpotensi menurunkan risiko efek samping dari penggunaan monoterapi dengan dosis tinggi. Sebagai contoh, penambahan antihipertensi golongan ARB pada monoterapi dengan obat golongan CCB dapat mengurangi risiko kejadian edema yang umum terjadi pada penggunaan CCB dosis tinggi dalam jangka waktu lama.<sup>5,8</sup> Studi yang dilakukan oleh Wald dkk. (2009) menunjukkan bahwa penambahan agen antihipertensi kedua dapat memberikan peluang 5 kali lebih besar dalam mencapai kontrol tekanan darah.<sup>9</sup> Walaupun demikian, hasil studi *real-life setting* oleh Rea dkk. (2018) menunjukkan bahwa strategi intensifikasi dari monoterapi ke terapi kombinasi seringkali kurang berhasil memberikan *outcome* klinis yang diharapkan karena adanya *therapeutic inertia*, yakni keterlambatan dilakukannya intensifikasi terapi saat target pengobatan belum tercapai. Dalam studi ini juga ditemukan bahwa pasien yang memulai pengobatan dengan terapi kombinasi menunjukkan penurunan risiko kematian dan rawat inap akibat kejadian kardiovaskular yang lebih signifikan dibandingkan dengan pasien yang memulai pengobatan dengan monoterapi.<sup>10</sup>

Terkait berbagai hasil penelitian yang membuktikan superioritas terapi kombinasi dalam mencapai target pengobatan hipertensi, pedoman pengobatan terkini merekomendasikan penggunaan kombinasi 2 obat antihipertensi sebagai lini pertama pada sebagian besar pasien. Inisiasi terapi antihipertensi dilakukan dengan segera pada seluruh pasien hipertensi derajat 2, serta pada pasien hipertensi derajat 1 dengan risiko tinggi kardiovaskular atau bukti gagal ginjal kronis, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus atau kerusakan organ akibat hipertensi.<sup>1,3,4,5</sup>

Berbagai pedoman pengobatan menyarankan penggunaan bentuk pil tunggal kombinasi (*single-pill combination*/SPC) apabila memungkinkan dan tersedia secara luas. Hasil riset menunjukkan bahwa *single-pill combination* yang sebelumnya dikenal dengan istilah *fixed-dose combination* (FDC) dapat meningkatkan tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan serta memperbaiki tingkat kontrol tekanan darah, sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien hipertensi. Meskipun demikian, monoterapi tetap dapat dipertimbangkan pada beberapa kelompok pasien seperti pada pasien hipertensi derajat 1 dengan risiko kardiovaskular rendah atau pada kelompok usia lanjut ( $\geq 80$  tahun), serta pada pasien yang rentan.<sup>1,3,4,5</sup>



Gambar 2. Strategi penatalaksanaan hipertensi tanpa komplikasi<sup>1</sup>

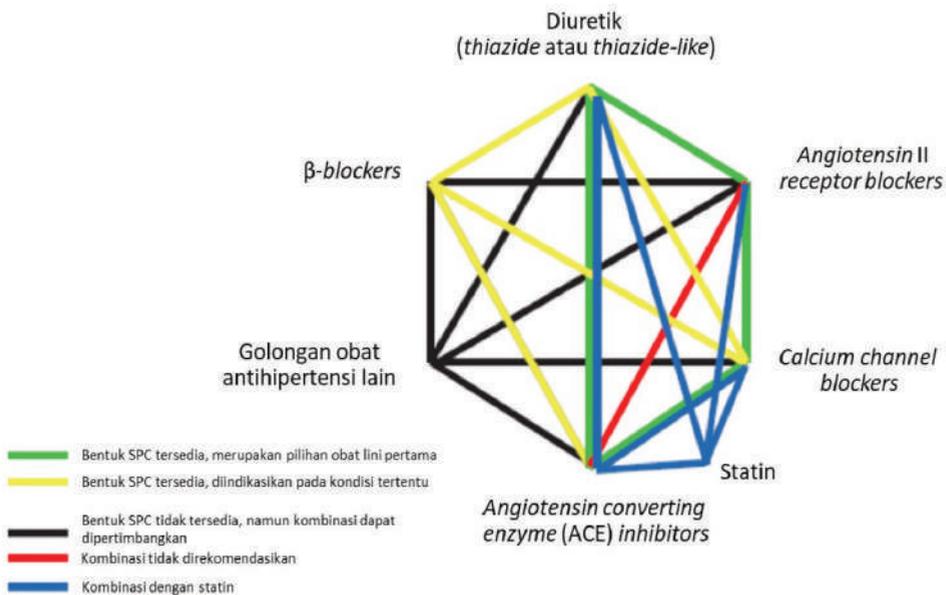
**Single-pill combination sebagai strategi mengoptimalkan kepatuhan pasien hipertensi**

Tercapainya kontrol tekanan darah yang optimal menjadi tantangan tersendiri dalam manajemen hipertensi. Ketidakepatuhan penggunaan obat merupakan salah satu penyebab utama tidak tercapainya kontrol tekanan darah yang baik, dan berkaitan dengan risiko kardiovaskular yang meningkat. Terdapat beberapa faktor yang melatarbelakangi rendahnya tingkat kepatuhan penggunaan obat pada pasien hipertensi seperti faktor obat, penyakit, layanan kesehatan dan faktor pasien beserta kondisi sosioekonominya. Terkait faktor obat, hal seperti kompleksitas regimen, frekuensi pemberian serta profil keamanan obat secara langsung berpengaruh terhadap kepatuhan pasien penyakit kronis termasuk hipertensi. Studi terkini membuktikan jumlah satuan obat (pil) antihipertensi yang diminum terkait erat dengan kepatuhan menggunakan obat. Pada pasien yang mengonsumsi satu pil tingkat ketidakepatuhan menggunakan obat tercatat  $< 10\%$ , dan tingkat ketidakepatuhan akan semakin meningkat menjadi  $\sim 20\%$  dengan 2 pil;  $\sim 40\%$  dengan 3 pil; serta menjadi sangat tinggi atau bahkan tidak patuh sama sekali pada pasien yang menggunakan 5 pil atau lebih. Oleh karena itu, dalam pedoman yang dikeluarkan oleh International Society of Hypertension (ISH) tahun 2020, dikatakan bahwa salah satu strategi yang dapat diandalkan dalam meningkatkan kepatuhan penggunaan obat pada pasien hipertensi adalah meminimalisasi polifarmasi, contohnya dengan penggunaan sediaan *single-pill combination*.<sup>1,3,4,5</sup>

*Single-pill combination* (SPC) adalah sediaan obat yang menggabungkan dua atau lebih zat aktif dalam satu bentuk sediaan. Secara umum, kombinasi dua atau lebih obat dalam satu sediaan dianggap rasional apabila kombinasi tersebut terbukti dapat meningkatkan efikasi terapeutik, menurunkan risiko efek samping, mengurangi dosis dan paparan obat, total biaya terapi, kemungkinan resistansi maupun toleransi, dan/atau memperbaiki kepatuhan pasien dalam menggunakan obat.<sup>11</sup> Dalam konteks antihipertensi, penggunaan SPC diharapkan

mampu meningkatkan efektivitas penurunan tekanan darah dan memungkinkan penyederhanaan regimen obat, yang diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan dan persistensi pasien dalam menggunakan obat, sebagai kunci keberhasilan terapi hipertensi. DiPette, dkk. (2019) menambahkan bahwa penggunaan SPC dalam terapi hipertensi memiliki manfaat tambahan yang signifikan untuk menurunkan kejadian *therapeutic inertia*, karena sejak awal terapi pasien sudah menerima dua macam obat antihipertensi yang dapat dititrasasi secara simultan.<sup>12</sup>

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi penggunaan SPC pada terapi hipertensi. Hasil penelitian menyebutkan bahwa penggunaan SPC terbukti membantu memperbaiki kepatuhan pasien terhadap pengobatan hipertensi. Analisis terhadap 17.999 pasien dari 5 studi yang berbeda menunjukkan adanya perbaikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dengan menggunakan SPC dibandingkan dengan penggunaan kombinasi 2 obat antihipertensi yang diberikan terpisah.<sup>13</sup> Hal tersebut juga dikonfirmasi dalam studi metaanalisis dan *systematic review* dari 44 studi yang menyimpulkan bahwa penggunaan SPC dapat memperbaiki kepatuhan serta persistensi penggunaan obat pada sebagian besar pasien hipertensi, yang diikuti dengan tercapainya target penurunan tekanan darah dibandingkan dengan penggunaan kombinasi 2 obat secara terpisah (*free-equivalent combination*).<sup>14</sup>



Gambar 3. Kombinasi antihipertensi berikut ketersediaannya dalam bentuk SPC dan penggunaannya dalam terapi<sup>11</sup>  
(modifikasi dari Paczkowska-Walendowska M, et al. 2022)

Saat ini tersedia berbagai pilihan SPC obat antihipertensi yang dapat digunakan. Idealnya, antihipertensi dengan sediaan SPC harus memenuhi karakteristik berupa bukti efikasi yang tinggi, adanya efek sinergistik dalam menurunkan tekanan darah, didukung oleh studi klinis, mitigasi efek samping dari setiap zat aktif serta kombinasi keduanya, berpotensi tersedia secara luas dan terjangkau, memiliki profil keamanan yang baik pada berbagai variasi demografi (misal: ras, etnis, jenis kelamin, perbedaan sensitivitas terhadap garam), diformulasikan untuk dosis harian, serta dalam bentuk tablet yang dapat dibelah untuk memudahkan titrasi dosis. Pemilihan SPC yang sesuai untuk pasien perlu mempertimbangkan adanya bukti-bukti klinis yang adekuat terkait kombinasi antihipertensi yang digunakan, profil keamanan kombinasi tersebut, serta ketersediaan obat secara konsisten di fasilitas kesehatan agar tetap dapat dikonsumsi pasien secara rutin.<sup>12</sup>

Tabel 1. Keuntungan dan keterbatasan penggunaan sediaan antihipertensi dalam bentuk SPC<sup>12,15</sup>

| Keuntungan penggunaan sediaan SPC  | Keterbatasan penggunaan sediaan SPC   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menyederhanakan jadwal minum obat pasien, baik dalam hal jumlah obat maupun frekuensi minum obat</li> <li>• Kombinasi yang sinergis dapat meningkatkan efektivitas terapi dalam mencapai target penurunan tekanan darah</li> <li>• Dapat meminimalkan risiko efek samping dari peningkatan dosis monoterapi antihipertensi</li> <li>• Relatif mudah untuk diresepkan</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fleksibilitas dalam melakukan penyesuaian dosis lebih rendah jika tidak tersedia variasi dosis yang lengkap</li> <li>• Potensi terjadinya <i>overtreatment</i> jika klinisi tidak mengetahui komposisi kombinasi antihipertensi</li> <li>• Harga relatif lebih mahal</li> <li>• Dosis SPC yang terlewat memberikan dampak klinis yang relatif lebih besar dibandingkan dosis salah satu obat antihipertensi yang terlewat</li> </ul> |

### Kesimpulan

Tata laksana hipertensi menggunakan terapi kombinasi obat antihipertensi memiliki efektivitas yang lebih baik dalam mencapai target penurunan tekanan darah dan memberikan kontrol tekanan darah yang lebih baik dalam jangka panjang sehingga dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Berbagai pedoman terapi hipertensi terkini merekomendasikan inisiasi penggunaan kombinasi obat antihipertensi pada pasien yang telah didiagnosis menderita hipertensi, terutama pada pasien dengan bukti atau risiko penyakit kardiovaskular yang tinggi, serta apabila tersedia secara luas dan memungkinkan, dapat digunakan bentuk *single-pill combination*. Kombinasi antihipertensi dalam bentuk SPC dapat membantu mengatasi permasalahan ketidakepatuhan pasien dalam pengobatan yang menjadi penyebab utama kegagalan terapi. Penggunaan SPC dapat menyederhanakan regimen terapi dengan mengurangi jumlah obat yang dikonsumsi, sehingga diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan serta persistensi pasien terhadap pengobatan untuk meningkatkan peluang pencapaian target penurunan tekanan darah dan penurunan risiko penyakit kardiovaskular.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lukito AA, et al (eds). Konsensus penatalaksanaan hipertensi: update konsensus PERHI 2019. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. 2021.
2. World Health Organization. Hypertension. updated Agustus 2021. Cited 2022, 17<sup>th</sup> June. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
3. Unger T, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
4. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. 2021.
5. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
7. Mancia G, et al. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res*. 2019;124(7):1113-1123. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313294.
8. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018;7:212531. doi:10.7573/dic.212531.
9. Wald DS, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
10. Rea F, et al. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-853. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308

## DAFTAR PUSTAKA

11. Paczkowska-Walendowska M, et al. Single-pill combination to improve hypertension treatment: pharmaceutical industry development. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4156. doi:10.3390/ijerph19074156.
12. DiPette DJ, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):4-15. doi:10.1111/jch.13426
13. Persu A, et al. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: controversies in hypertension - pro side of the argument [published correction appears in hypertension. 2021 Apr;77(4):e45]. *Hypertension*. 2021;77(3):800-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12857.
14. Parati G, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
15. Godman B, McCabe H, D Leong T. Fixed dose drug combinations - are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(1):1-26. doi:10.1080/14737167.2020.1734456.



# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086

