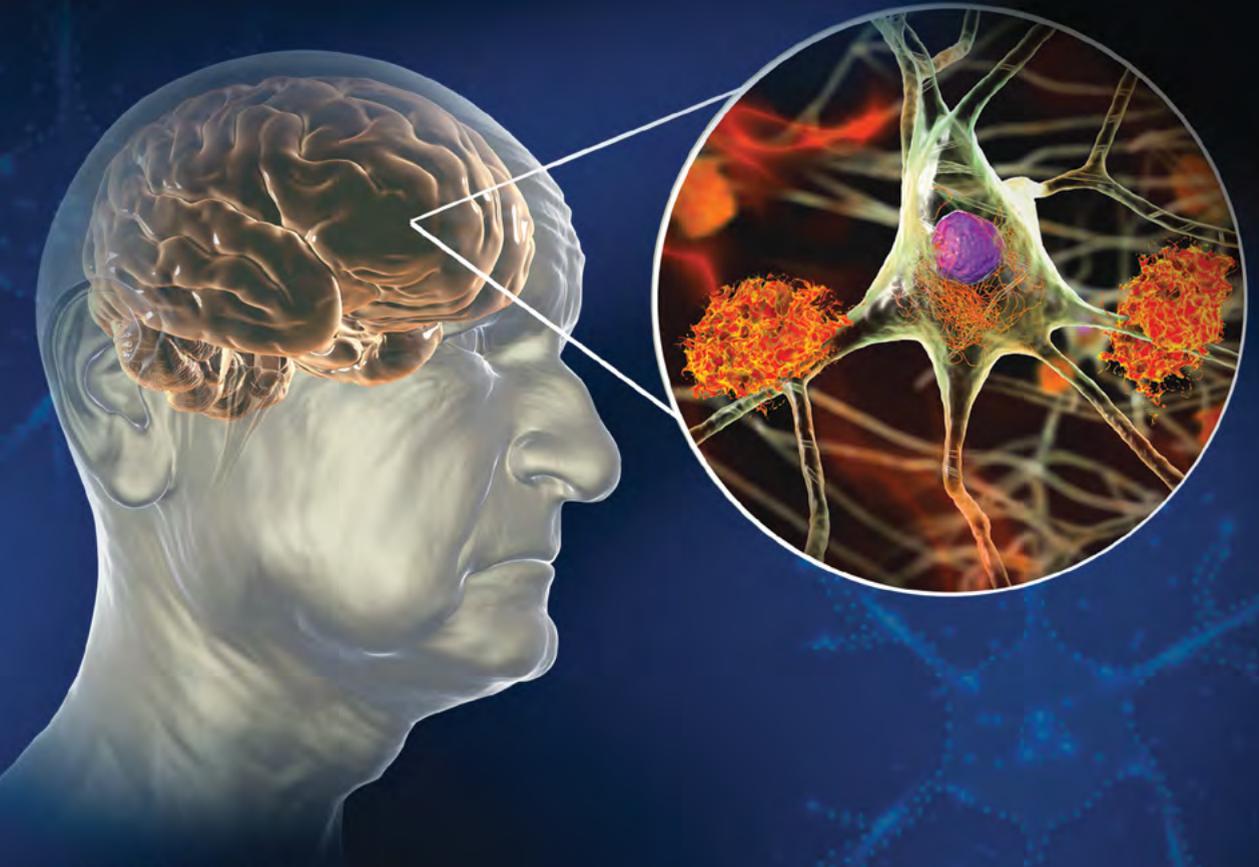


MEDICINUS

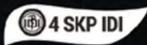
SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



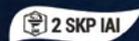
SPECIAL ISSUE

Potential Implication of Treatment for Alzheimer's Disease: Current and Future

Sindrom Kindler
hal. 46



Kajian Interaksi Nanoemulsi Silymarin-Carbon-Dots Secara *in vitro* pada Sel 3T3/NIH, MCF-7, dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal
hal. 26



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D.,
M.Sc., M.B.A., F.R.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. Ary Yanuar, M.Si

Graphic Design Team

Alverina Fitriicia 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, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

Contents

2 Instruction for Authors

LEADING ARTICLE:

- 3 Potential Implication of Treatment for Alzheimer's Disease: Current and Future
-

RESEARCH

- 11 Terapi Sel Punca dan Tata Laksana Covid 19
-

CASE REPORT

- 20 *Pneumothorax* Spontan Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis
-

PHARMACEUTICAL

- 26 Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots* Secara *in vitro* pada Sel 3T3/NIH, MCF-7, dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal 
-

MEDICAL REVIEW

- 39 Kromoblastomikosis: Penyakit Jamur yang Terabaikan

- 46 Sindrom Kindler 
-

PATIENT COMPLIANCE

- 61 Peran Kepatuhan Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dalam Keberhasilan Terapi *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

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
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. 2nd 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. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-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

Potential Implication of Treatment for Alzheimer's Disease: Current and Future

Jan Sudir Purba

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo National Central Public Hospital, Jakarta.

Abstrak

Penyakit Alzheimer (AD) adalah penyakit neurodegeneratif yang progresif, penyebab mayoritas kasus demensia, yang ditandai dengan kelainan struktural anatomi otak. Penderita AD kehilangan siklus normal aktivitas sehari-hari, yang secara bertahap akan memperburuk ingatan dan keterampilan berkomunikasi, sering pula disertai dengan gangguan penglihatan, yang berlanjut ke arah kondisi disabilitas. Karakteristik patologis otak penderita AD adalah terjadinya plak β -amyloid ($A\beta$) dan terbentuknya *neurofibrillary tangles*. Terapi yang ada hingga saat ini hanya menargetkan untuk membantu menurunkan gejala dengan menggunakan berbagai obat dan psikoterapi, akan tetapi tidak menyembuhkan penyakit. Beberapa obat kimiawi yang dikembangkan untuk aplikasi klinis sejauh ini hanya mencapai efek terapeutik untuk tujuan pencegahan. Pengobatan tradisional herbal selama ribuan tahun telah mengumpulkan banyak pengalaman dalam terapi demensia. Studi farmakologi modern mengonfirmasi efek terapeutik dari banyak komponen aktif obat herbal. Efek terapeutik dari obat herbal ini dinilai sangat potensial untuk berbagai penyakit, termasuk gangguan neurodegeneratif.

Kata kunci: penyakit Alzheimer, β -amyloid, *neurofibrillary tangles*, gangguan visual, proses inflamasi, pengobatan herbal.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a long-term and progressive neurodegenerative disorder, characterized by both structural abnormalities and inflammation in the brain. Patients suffering from AD lose their ability to perform daily activities, gradually worsens cognitive function and communicating skills, often accompanied by visual disturbances, eventually leads to disability. Pathologic characteristics of AD are β -amyloid ($A\beta$) plaque and neurofibrillary tangles. Current therapy available only targets to reduce symptoms using various drugs and psychotherapy, but do not cure the disease itself. Unfortunately, few chemical drugs designed for clinical applications have only reached the expected preventive therapeutic effect, with some safety concerns. Traditional herbal medicine has accumulated many experiences in the treatment of dementia during thousands of years and modern pharmacological studies have confirmed the therapeutic effects of many active components derived from herbal medicines. Recently, herbal medicine is shown to be a potential approach for various diseases, including neurodegenerative disorders.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, neurofibrillary tangles, visual disturbances, inflammation, herbal medicine.

Pendahuluan

Penyakit Alzheimer (AD) adalah penyakit neurodegeneratif yang terkait dengan berbagai gangguan seperti gangguan berbahasa, gangguan fungsi eksekutif, atensi, dengan penurunan fungsi kognitif dan fungsi visuospasial yang progresif.¹ Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1901 pada seorang pasien wanita yang berumur 51 tahun oleh Alois Alzheimer, seorang psikiater Jerman. Kondisi pasien ini disebutkan oleh Alzheimer sebagai "gangguan menulis amnestik" dengan kelainan psikososial pasien, termasuk afasia dan gangguan

memori.² Gangguan fungsi kognitif sebenarnya merupakan bagian dari proses penuaan. Untuk membedakannya dengan AD harus melalui serangkaian anamnesis terhadap pasien beserta informasi dari anggota keluarga. Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan kognitif dengan menggunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE) dan pemeriksaan penunjang lainnya. Petersen et al. (1999) menemukan dalam studinya bahwa terdapat tahap transisi antara demensia pada kelompok usia lanjut dengan demensia tipe AD.³ Tahap transisi ini disebut gangguan kognitif ringan/*mild cognitive impairment* (MCI). Pada penderita MCI, ditemukan adanya penurunan fungsi kognitif yang tidak ditemukan pada orang lain dengan usia yang sama. Aktivitas sehari-hari pada kasus MCI masih dapat dijalankan dengan relatif normal meski keluhan ingatan sudah mulai muncul. Pada proses penuaan normal keluhan demensia dapat bertambah parah sekitar 1-2% dalam waktu 1 tahun.^{3,4} Sekitar 10-15% penderita MCI tipe amnestik dapat berlanjut ke stadium berikutnya yaitu stadium prodromal AD. Tahap prodromal adalah bentuk paling awal dari AD ketika ingatan mulai memburuk namun seseorang tetap mandiri secara fungsional. Pada umumnya, seseorang yang menderita MCI juga memiliki tes *biomarker* positif. Tes *biomarker* dapat berupa identifikasi protein yang diukur dalam cairan serebrospinal tulang belakang/*cerebrospinal fluid* (CSF) atau jenis pemindaian baru dengan *positron emission tomography* (PET) *scan*, yang dapat mendeteksi protein *amyloid* ($A\beta$) yang terakumulasi di otak. Penderita AD dengan stadium prodromal dalam kurun waktu 3 tahun dapat meningkat menjadi 20% dan dapat terus mencapai sekitar 50% dalam 5 tahun berikutnya.^{3,5} Gangguan neuropsikiatri yang muncul pada MCI berkisar antara 43-59%, di mana gejala yang sama juga bisa muncul pada penderita stadium awal AD.^{4,6,7,8}

Gejala menonjol lain yang sering ditemukan pada kasus AD adalah gangguan penglihatan. Gangguan ini muncul akibat proses patologi lokal di daerah *parieto-occipital* dan dapat memengaruhi jalur korteks visual. Keadaan ini dapat mengakibatkan berbagai perubahan dan masalah visual sehingga sering disebut sebagai *visual variant of Alzheimer's disease* (VVAD).⁹ Defisit fungsi visual sangat memengaruhi fungsi dan kualitas hidup sehari-hari serta dapat menjelaskan peningkatan risiko jatuh serta patah tulang pada pasien AD. Akan tetapi, seberapa dini disfungsi penglihatan terjadi pada AD masih menjadi bahan diskusi.

Epidemiologi

Studi epidemiologi di sejumlah negara di Asia pada tahun 1998 menemukan bahwa sekitar 24,3 juta orang menderita demensia, di mana wanita memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan pria.¹⁰ Jumlah penderita ini terus meningkat sehingga pada tahun 2015 Alzheimer's Disease International memperkirakan jumlah penderita AD di seluruh dunia mencapai 46,8 juta, dengan beban pembiayaan global sekitar US\$ 818 miliar.¹¹ Sejalan dengan peningkatan angka harapan hidup di berbagai negara di dunia, jumlah pasien AD diperkirakan meningkat empat kali lipat pada tahun 2050, hingga mencapai 115 juta pasien AD.^{12,13,14}

Etiologi

Etiologi mutlak dari AD belum diketahui secara pasti, namun sejumlah penelitian yang dilakukan, baik secara epidemiologis maupun biologis, menunjukkan bahwa AD diduga disebabkan oleh penyebab multifaktorial, antara lain proses penuaan, pengaruh paparan zat toksik seperti *aluminium*, logam berat, hiper - dan/atau hipotiroid, diabetes, autoimun, serta proses peradangan berupa akumulasi protein $A\beta$.^{15,16} Selain itu, paparan radikal bebas, riwayat trauma kepala, stres berkepanjangan, serta depresi berat juga diduga menjadi pemicu terjadinya penyakit ini.¹⁷ Kelainan genetik yang berhubungan dengan kelainan pada kromosom 14, 19, dan 21 sering dikaitkan sebagai penyebab AD.^{18,19} Varian E4 dari gen apolipoprotein (ApoE) pada kromosom 19 diidentifikasi sebagai gen yang rentan terhadap penyakit Alzheimer onset lambat, yang cenderung menurun pada usia saat onset penyakit.²⁰ Walaupun demikian, secara umum patogenesis langsung dari AD belum ditemukan oleh para peneliti. Mengenai onset pada usia tertentu, ditemukan bahwa pasien onset dengan usia yang lebih tua memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan onset pada mereka yang berusia muda.²¹

Imaging

Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak pasien Alzheimer menunjukkan adanya atrofi berupa pelebaran sulkus dan ventrikel serta penipisan *gyrus* yang mengakibatkan penurunan berat otak. Besar kecilnya atrofi otak berkorelasi dengan perkembangan neuropatologis dan tingkat gangguan kognitif.^{23,24,25} Penurunan berat otak ini bisa mencapai lebih dari 35%.

Histopatologi biomarker dan neuroinflamasi

Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan akumulasi protein $A\beta$ ekstraseluler, *neurofibrillary tangles* (NTF) di *hippocampus* yang dapat merusak neuron seperti neuron kolinergik di *nucleus basalis of Meynert* (NBM) sebagai penghasil *neurotransmitter acetylcholine* yang mengakibatkan gangguan memori.^{26,27,28,29} Otak manusia berfungsi melalui isolasi imunologi sawar darah otak/*blood brain barrier* (BBB), yang terutama bertujuan untuk membatasi akses produk turunan darah ke SSP. Pada individu sehat, BBB membatasi masuknya $A\beta$ ke dalam SSP dari serum. Perubahan struktural pada AD berupa ditemukannya $A\beta$ di SSP akibat hilangnya fungsi BBB.³⁰ Dengan kata lain terjadi penumpukan plak protein $A\beta$ di jaringan otak yang dapat disebabkan oleh gangguan sekresi $A\beta$ yang diproduksi neuron disertai gangguan peredaran darah akibat abnormalitas fungsi BBB.³¹ Sementara itu, pembentukan $A\beta$ yang berlebihan dapat juga disebabkan

oleh mutasi genetik peptida *amyloid* yang berasal dari *amyloid precursor protein* (APP).^{32,33} Peningkatan produksi A β dapat menjadi faktor stimulus untuk proses inflamasi pada AD.³¹ Pada dasarnya A β merupakan kumpulan protein endogen di dalam neuron dan disekresikan sebagai produk metabolisme neuron. Secara fisiologis, A β sebagai kelompok protein neuromodulator lainnya penting untuk menjamin fungsi otak dalam mentransfer informasi antarneuron sinaptik, misalnya dalam proses belajar dan memori.³⁴ Hal ini terbukti dari data penelitian yang menunjukkan bahwa sekresi A β menghasilkan aktivitas sinaptik yang meningkat. Hal ini juga teramati saat produksi A β dihambat atau dihilangkan, misalnya melalui pemberian obat anti-A β , maka komunikasi antarneuron akan terganggu.³⁴ Pembentukan plak *amyloid* di otak diperkirakan sudah dimulai sebelum onset demensia, dan prosesnya melibatkan profil lipid *low-density lipoprotein* (LDL), ApoEe4, A β yang dapat diperiksa dalam plasma, darah, cairan mata, dan potongan mata. Pada orang sehat, tingkat sekresi A β diatur melalui proses umpan balik. Oleh karena itu salah satu kemungkinan yang terjadi pada pasien Alzheimer adalah gangguan reaksi umpan balik sehingga produksi A β berlangsung tanpa adanya hambatan yang menyebabkan penumpukan plak *amyloid*. Penumpukan plak *amyloid* oleh sistem imun dalam hal ini mikroglia dipandang sebagai racun.^{35,36} Mikroglia adalah bagian dari sistem kekebalan di sistem saraf pusat, memainkan peran yang mirip dengan makrofag.³⁵ Pada otak yang sehat, mikroglia dalam keadaan istirahat dan menjadi aktif jika terjadi infeksi atau kerusakan jaringan saraf.^{35,37,38} Mikroglia juga memiliki kemampuan untuk mensekresikan *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), *interleukin-1-beta* (IL-1 β), dan fungsi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α) dalam menghadapi masuknya objek patogen ke dalam otak. Namun zat tersebut juga dapat bersifat neurotoksik dan menyebabkan kerusakan neuron seperti pembentukan plak, yang juga berperan sebagai pemicu reaksi imunologi yang kemudian mengaktifkan kembali mikroglia. Aktivasi ini sebenarnya diperlukan untuk membersihkan akumulasi A β melalui proses fagositik menggunakan *toll-like receptor 4* (TLR4).³⁹

Sejumlah studi epidemiologi menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) memiliki risiko AD yang lebih rendah, namun, uji klinik terapi dengan antiinflamasi belum menunjukkan efektivitas, dan dalam beberapa tahun terakhir, konsep terapi imun telah menjadi pilihan pengobatan karena penelitian pada hewan dan uji klinik dengan vaksin A β telah menunjukkan peningkatan penghilangan *amyloid* melalui stimulasi fagositosis mikroglial.⁴⁰

Neuropatologi dan gangguan penglihatan

Selain gangguan kognitif dan memori, pada penderita AD juga sering ditemukan gangguan fungsi penglihatan. Gangguan penglihatan ini sering dijumpai berupa penurunan ketajaman penglihatan, gangguan persepsi benda tiga dimensi, dan gangguan persepsi gerak.^{41,42,43} Gangguan ini diduga terjadi akibat proses patologi lokal di daerah *parieto-occipital* yang sering disebut sebagai *visual variant of Alzheimer's disease* (VVAD).⁹ Pemeriksaan neuro-oftalmologis oleh Rizzo et al. (1992) menemukan bahwa gangguan penglihatan pada AD didominasi oleh proses patologis pada korteks dibanding dengan gangguan pada retina atau *nervus opticus*.⁴⁴ Armstrong (1996) menemukan bahwa pada pasien AD, kepadatan spesifik plak dan *tangles* di area korteks visual primer (*gyrus lingual* dan *cuneus*) menunjukkan bahwa kepadatan plak dan NFT di *gyrus cuneal* lebih tinggi daripada di *gyrus lingual*.^{45,46} Goldstein et al. (2003) mengidentifikasi akumulasi A β pada katarak lensa supranuklear merupakan tanda awal patologi AD.^{47,48,49,50}

Pemeriksaan klinis dan biokimia menunjukkan bahwa terdapat kesamaan pada katarak dengan AD dalam hal etiologi dan mekanisme perkembangan penyakit. Penderita AD selain menderita glaukoma juga sering menunjukkan degenerasi saraf optik dan kehilangan sel pada ganglia retina.^{51,52} Pada fase awal AD ditemukan kehilangan karakter lapisan jaringan saraf retina dan penyempitan pembuluh darah yang diduga menyebabkan penurunan aliran darah dari retina ke vena.⁴⁸ Wostyn et al. (2009) menemukan penurunan tekanan cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid pressure*/CSFP) pada *translamina cribrosa* yang dapat mencapai sekitar 33% lebih rendah dari normal. Terdapat dugaan bahwa penurunan CSFP pada AD meningkatkan peluang terjadinya glaukoma.⁵²

Terapi umum penyakit alzheimer

Hingga saat ini, upaya pengembangan obat spesifik target belum berhasil. Sifat AD yang progresif dan destruktif membutuhkan terapi terobosan untuk memenuhi kebutuhan pasien yang tidak terpenuhi.

Terapi nonfarmakologis

Pendekatan nonfarmakologis pada kasus AD bertujuan untuk membantu mempertahankan atau meningkatkan fungsi kognitif dengan meningkatkan aktivitas sehari-hari seperti melakukan pekerjaan ringan. Hal ini dapat memperbaiki gejala perilaku seperti gangguan tidur, stres, dan depresi.⁵³

Terapi farmakologis

Berdasarkan pedoman pengobatan AD yang berlaku saat ini, untuk meningkatkan kemampuan kognitif, pasien yang didiagnosis dengan AD diobati dengan penghambat *acetylcholinesterase* (*donepezil*, *rivastigmine*, atau *galantamine*). Selain itu, *memantine* (antagonis reseptor NMDA), menjadi pilihan pengobatan tambahan untuk pasien AD yang terkena dampak lebih parah. Obat-obatan ini dinilai dengan

parameter psikometrik yang berbeda telah terbukti memiliki efek memperlambat progresivitas penyakit, walaupun diakui secara luas bahwa efektivitasnya masih terbatas.^{54,55}

Terapi herbal

Telah diketahui bahwa agregasi A β ke dalam plak *amyloid fibrils* merupakan peristiwa patologis utama dalam perkembangan AD. *Amyloid-beta* memainkan peran penting dengan menginduksi aktivasi mikroglia. Setelah diaktifkan, sel-sel mikroglial mendorong pelepasan spesies reaktif dan *cytokines* yang diketahui dapat meningkatkan respons imun pada otak penderita AD.⁵⁶ Diketahui bahwa masuk dan keluarnya zat dari sirkulasi perifer ke jaringan otak bergantung pada BBB. Salah satu tantangan dalam pengembangan fitofarmaka sebagai obat AD adalah kemampuan molekul tersebut untuk melewati BBB.^{30,57} Fitokimia adalah molekul kimia yang terkandung dalam tanaman yang biasanya diproses untuk tujuan terapi. Fitokimia dan obat-obatan herbal lainnya berguna dalam mencegah atau mengobati banyak penyakit neurodegeneratif, terutama penyakit Alzheimer.⁵⁸ Fitokimia memengaruhi fungsi berbagai reseptor untuk stimulasi *neurotransmitter* dan/atau inhibitor di otak, dengan demikian dapat mempertahankan atau mengubah keseimbangan kimiawi otak.⁵⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat tradisional mengandung banyak alkaloid potensial, yang dapat menangkal stres oksidatif pada sistem saraf dan bertindak sebagai agen antiinflamasi pada otak yang menua.⁶⁰ Disebutkan bahwa beberapa monomer yang diekstraksi dari obat-obatan herbal Tiongkok dapat melewati BBB dan memberikan efek terapeutik langsung di otak. Fitofarmaka yang tidak bisa melewati BBB dan mungkin bertindak sebagai bahan obat, dapat dipotong menjadi molekul yang lebih kecil oleh enzim yang selanjutnya dapat melewati BBB.⁶¹ Studi lain juga menemukan bahwa beberapa monomer yang diekstrak dari *Salviae miltiorhizae radix* (Danshen) dapat melintasi BBB. *Tanshinone IIA* dapat dideteksi dalam darah di otak dalam waktu 5 menit setelah injeksi intraperitoneal pada tikus, yang menunjukkan bahwa zat ini dapat melintasi BBB langsung pada tikus.⁶² *Danshensu*, monomer lain yang diekstrak dari Danshen, kemudian diberikan secara intravena juga dapat melintasi BBB tikus Sprague Dawley dan mencapai tingkat yang relatif tinggi dalam 15 menit di otak.⁶⁵

Seperti diketahui bahwa deposit A β merupakan mekanisme patologis utama pada AD, dan karena itu deplesi A β dapat menjadi terapi yang bermanfaat untuk dikembangkan. Salah satu jenis *cysteine protease* dari superfamili *papain* yang mampu mendegradasi peptida dan protein adalah *cathepsin B*. *Cathepsin B* dapat masuk ke sistem *endolysosomal* melalui endositosis atau fagositosis. Hook et al. dan Mueller-Stein et al. melaporkan bahwa *cathepsin B* ekstraseluler dikaitkan dengan plak *amyloid*, dan sama-sama berlokasi dengan A β dalam vesikel sekretorik sel *chromaffin* otak.^{66,67} *Cathepsin B* dapat mengurangi produksi A β dengan membatasi aktivitas proteolisis ekstraseluler sehingga dapat diklasifikasikan sebagai kandidat terapi untuk AD.⁶⁷ Jenis obat herbal lainnya adalah *glutathione* yang berfungsi sebagai antioksidan terhadap neuron yang bereaksi dengan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*) dan membentuk *glutathione disulphide*.⁶⁸ Vitamin E sebagai antioksidan endogen lain dengan kadar tinggi dapat melindungi proses peroksidasi lipid, telah terbukti mengurangi risiko AD.⁶⁹ Vitamin C adalah antioksidan yang larut dalam air yang diperlukan untuk mengaktifkan kembali vitamin E. Meskipun vitamin C dan E telah digunakan dalam aplikasi klinis untuk mencegah AD tetapi belum menunjukkan efek terapeutik yang jelas.⁶⁸

Amyloid β berperan penting dalam AD dengan menginduksi mikroglia untuk meningkatkan respons imun di otak penderita AD. Oleh karena itu, obat-obatan yang dapat berfungsi sebagai pengatur negatif aktivasi mikroglia dianggap sebagai kandidat terapeutik yang potensial untuk AD. *Curcumin*, pigmen kuning utama dalam kunyit (*Curcuma longa*), juga mempunyai sifat antiinflamasi.⁷⁰ Beberapa penelitian menunjukkan efek supresif *curcumin* pada aktivasi mikroglia yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dan aktivitas *mitogen activated protein kinase* (MAPK). *Curcumin* telah menunjukkan efek positif terhadap fungsi otak melalui beberapa mekanisme seperti antioksidan, pengikat β *amyloid*, antiinflamasi, penghambat Tau, khelasi logam, aktivitas neurogenesis, dan promosi sinaptogenesis.^{70,71}

Seperti disebutkan di atas, fitokimia dari obat-obatan herbal telah menjadi sumber utama untuk pengembangan obat di masa depan. Obat herbal ini mampu memperbaiki sirkulasi darah ke otak, menghambat efek radikal bebas, memiliki aktivitas antiinflamasi, penghambatan neurotoksisitas A β , glukoregulasi, interaksi dengan *neurotransmitter* lain (seperti asam γ -*aminobutyric*), dan perbaikan jalur pensinyalan melalui enzim kinase.⁷²

Kesimpulan

Penyakit Alzheimer adalah salah satu penyakit penyebab masalah kesehatan paling serius bagi kelompok berusia lanjut yang diakibatkan disfungsi saraf dengan gangguan kognitif. Secara patologis, AD ditandai oleh dua agregat protein, plak *amyloid- β* (A β) dan *neurofibrillary tangles*, yang disertai dengan peradangan jaringan saraf, termasuk mikrogliosis, peningkatan produksi *cytokines*, dan aktivasi jalur komplemen. Peradangan serebral atau perifer dapat menjadi tanda awal dari AD dan dapat memengaruhi jalur visual pada korteks, mengakibatkan berbagai perubahan dan masalah visual. Beberapa penelitian telah mengungkapkan temuan dalam jalur visual aferen anterior yaitu pregenikulatum yang bergantung pada pencitraan retina yang terdeteksi melalui metodologi elektrofisiologis. Terapi AD sampai sekarang adalah dengan menggunakan obat-obat penghambat *acetylcholinesterase* (*donepezil*, *rivastigmine*, atau *galantamine*) untuk meningkatkan kemampuan kognitif. Selain itu, *memantine* (antagonis reseptor NMDA) menjadi pilihan pengobatan tambahan untuk

pasien AD. Fitokimia dari tanaman obat telah digunakan dalam berbagai sistem pengobatan. Sebagian besar obat herbal telah dievaluasi secara kimiawi dan khasiatnya juga telah dibuktikan dalam beberapa uji preklinik maupun klinik. Teknik pengembangan serta pembahasan mekanisme yang mendasarinya masih dalam perjalanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Scheltens NM, Galindo-Garre F, Pijnenburg YA, et al. The identification of cognitive subtypes in Alzheimer's disease dementia using latent class analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;87(3):235–43.
- Graeber MB, Kosel S, Egensperger R, et al. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1997;1(1):73–80.
- Petersen RC, Smith GE, Kokmen E. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;46:303-8.
- Palmer K, Berger AK, Monastero R, Windblad B, Backman L, Fratilioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:1596-602.
- Wolf H, Grundwald M, Ecke GM, et al. The prognosis to mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm Supp* 1998;54:31-50.
- Lopez OL, Becker JT, Swee RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase* 2005;11:65-71.
- Cumming JL. Behavioral and neuropsychiatric outcomes in Alzheimer' disease. *CNS Spectr* 2005;10(Supp18):22-5.
- Alipour F, Mohammadzadeh E, Khallaghi B. Evaluation of apoptosis in rat hippocampal tissue in an experimental model of alzheimer's disease. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2014;22:13–20.
- Kaeser P-F, Ghika J, Borruat F-X. Visual signs and symptoms in patients with the visual variant of Alzheimer disease. *BMC Ophthalmol* 2015;15:65.
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-15.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015—The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
- Brookmeyer R, Johnson D, Ziegler-Graham K, Arrigh HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alz Dementia* 2007;3:186-91.
- Klein BEK, Moss SE, Klein R, Lee KE, Cruickshanks KJ. Associations of visual function with physical outcomes and limitations 5 years later in an older population: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2003;110:644–50.
- Jindal H, Bhatt B, Sk S, Singh Malik J. Alzheimer disease immunotherapeutics: then and now. *Human vaccines immunotherapeutics* 2014;10(9):2741–3.
- Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha Modulation for Treatment of Alzheimer's Disease: A 6-Month Pilot Study. *Medscape Gen Medicine* 2006;8(2):25.
- Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2008;70:1222-3.
- McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000;48:721-31.
- Mullan M. Familial Alzheimer's disease: second gene locus located. *BMJ* 1992;305:1108-9.
- Schellenberg GD, Boehnke M, Wijsman EM, et al. Genetic association and linkage analysis of the locus and familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;31:223-7.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's

DAFTAR PUSTAKA

- disease. *Lancet* 1993;342:697–9.
21. Karen S, Tim W, Karoline K, Oliver S, Tim S, Zuzana W. Rate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Stratified by Age. *J Alzheimer's Dis* 2019;69:1153-60.
 22. Popovic N, Brundin P. Therapeutic potential of controlled drug delivery systems in neurodegenerative diseases. *Int J Pharm* 2006;314:120–6.
 23. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology* 2002;58:1476–82.
 24. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 2009;73:287–93.
 25. Hua X, Leow AD, Parikshak N, et al. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 2008;43:458–69.
 26. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993;33:403–8.
 27. Heinonen O, Soininen H, Sorvari H, Kosunen O, Paljärvi L, Koivisto E. Loss of synaptophysin-like immunoreactivity in the hippocampal formation is an early phenomenon in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1995;64:375–84.
 28. Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proceed Nat Acad Sci* 2009;106:4012-7.
 29. López-Hernández GY, Thinschmidt JS, Morain P, et al. Positive modulation of alpha7- nAChR responses in rat hippocampal interneurons to full agonists and the alpha-selective partial agents, 40H-GTS-21 and S 24795. *Neuropharmacology* 2009;56:821-30.
 30. Kook SH, Seok Hong, M. Moon, and I. Mook-Jung. Disruption of blood-brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis, *Tissue Barriers* 2014;1(2):e23993.
 31. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol* 2009;87:181-94.
 32. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:438–47.
 33. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353–6.
 34. Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E and Slutsky I. Amyloid β as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses, *Nat Neurosci* 2009;12:1567-76.
 35. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, et al. Beyond the neurotransmitter-focused approach in treating Alzheimer's disease: drugs targeting beta-amyloid and tau protein. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:386-406.
 36. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
 37. Graeber MB. Changing face of microglia. *Science* 2010;330:783-8.
 38. Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, et al. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2010;13:411-3.
 39. Tahara K, Kim HD, Jin JJ, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Role of toll-like receptor signalling in Abeta uptake and clearance. *Brain* 2006;129:3006-19.
 40. Walker, Douglas; Lue, Lih-Fen. Anti-inflammatory and Immune Therapy for Alzheimer's Disease: Current Status and Future Directions: *Current Neuropharmacology* 2007;5: 232-43.
 41. Gilmore GC, Whitehouse PJ. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1-year longitudinal analysis. *Optom Vis Sci* 1995;72:83–91.

42. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills* 1996;83:987–95.
43. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45:68-74.
44. Rizzo JF 3rd, Cronin-Golomb A, Growdon JH, et al. Retinocalcarine function in Alzheimer's disease: a clinical and electrophysiological study. *Arch Neurol* 1992;49:93-101.
45. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci* 1996;73:677–82.
46. Victoria S Pelak and William Hills. Vision in Alzheimer's Disease: A Focus on the Anterior Afferent Pathway. *Neurodegener Dis Manag* 2018;8:49-67.
47. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* 2003;361:1258-65.
48. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Invest Ophthalmol Visual Science* 2007;48:2285-9.
49. Donnelly RJ, Friedhoff AJ, Beer B, Blume AJ, Vitek MP. Interleukin-1 stimulates the beta-amyloid precursor protein promoter. *Cell Mol Neurobiol* 1990;10:485-95.
50. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* 2003;60:1089-93.
51. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;315:485–7.
52. Wostyn P, K Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease and glaucoma: Is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* 2009;93:1557-9 .
53. Zhu X-C, Yu Y, Wang H-F, et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;44:163-74.
54. Coley N, Gallini A, Andrieu S. Prevention studies in Alzheimer's disease: progress towards the development of new therapeutics. *CNS Drugs* 2015;29:519-28.
55. Zhang L, Liu JJ, Zhao Y, Liu Y, Lin JW. N-butylphthalide affects cognitive function of APP/PS1 transgenic mice (Alzheimer's disease model). *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu* 2019;23:3025-30.
56. Shahaji FA, Chavan Sadhana P. A Review on Alzheimer's disease and its concepts in Ayurveda. *Internat J Ayurveda and Pharma Res* 2015;3:52-6.
57. Zenaro E, Piacentino G, and Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2017;107:41–56.
58. Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11:13-9.
59. Roy A. Role of medicinal plants against Alzheimer's disease. *Int J Complement Alt Med*. 2018;11:205-8.
60. Kwoka BHB, Koha B, Ndubuisia MI, Elofssona M, Crewsa CM. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IUB kinase. *Chem Biol* 2001;8:759-66.
61. Phani Kumar G and Khanum F. Neuroprotective potential of phytochemicals *Pharmacog Rev* 2012;6:81–90.
62. Chen Y X, Wu S, Yu X, et al. Neuroprotection of tanshinone IIA against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of macrophage migration inhibitory factor in rats. *Plos One* 2012;7:e40165.
63. Li J, Fang-Yin F-X, Yuan Y. Pharmacokinetics of phenolic compounds of Danshen extract in rat blood and brain by microdialysis sampling. *J Ethnopharmacol* 2011;136:129-36.
64. Wang R, Li YN, Wang GJ, Hao HE, Wu XL and Zhou F. Neuroprotective effects and brain transport of Ginsenoside Rg1. *Chin J Nat Med* 2009;7:315–20.
65. Wu CF, LiBi X, YuYang J, et al. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF- α production by LPS-activated N9

DAFTAR PUSTAKA

- microglia. *International Immunopharmacol* 2007;7:313-20.
66. Hook V, Toneff T, Bogyo M, et al. Inhibition of cathepsin B reduces β -amyloid production in regulated secretory vesicles of neuronal chromaffin cells: Evidence for cathepsin B as a candidate β -secretase of Alzheimer's disease. *Biol Chem* 2005;386:931-40.
 67. Mueller-Steiner S, Zhou Y, Arai H, et al. Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease. *Neuron* 2006;51:703-14.
 68. Pocernich CB and Butterfield DA. Elevation of Glutathione as a Therapeutic Strategy in Alzheimer Disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(5):625-30.
 69. Liu X, Zhang Y, Yang X (2019) PM2.5 induced neurodegenerative-like changes in mice and the antagonistic effects of vitamin E. *Toxicol Res* 2019;8:172-9.
 70. Shi X, Zheng Z, Li J, et al. Curcumin inhibits A β -induced microglial inflammatory responses in vitro: Involvement of ERK1/2 and p38 signaling pathways *Neurosci Lett* 2015;594:105-10.
 71. Salehi B, Calina D, Docea AO, et al. Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. *J Clin Med Actions* 2020;9:430.

Terapi Sel Punca dan Tata Laksana Covid 19

Dito Anurogo¹, Zahradiva Putu Fitria Hermawan²,
Nur Rahmah Awaliah³, Taruna Ikrar⁴⁻⁸

¹ International PhD Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan

^{2,3} Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia

⁴ International Association of Medical Regulatory Authorities (IAMRA), Texas, U.S.A.

⁵ Indonesian Medical Council (IMC), Jakarta, Indonesia

⁶ Kalbis Institute, Jakarta, Indonesia

⁷ Presidential and Army Central Hospital, RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta, Indonesia

⁸ Universitas Malahayati, Bandar Lampung, Indonesia

Abstrak

Covid-19 merupakan penyakit yang diidentifikasi untuk pertama kalinya di Wuhan, Tiongkok, di mana penyakit ini dapat merusak paru-paru, serta organ dan sistem organ lainnya seperti jantung dan sistem kekebalan tubuh manusia. Hingga saat ini belum terdapat pengobatan khusus untuk penyakit ini, namun para ilmuwan di Tiongkok telah melakukan banyak studi klinis terhadap terapi berbasis sel untuk pasien dengan Covid-19 dan penyakit pernapasan lainnya, terutama menggunakan sel punca (stroma) mesenkim atau *mesenchymal stem (stromal) cells* (MSC), dengan memanfaatkan media terkondisi yang diturunkan dari MSC atau *MSC-derived conditioned media* (CM) atau vesikel ekstraseluler dan beberapa tipe sel lainnya. Data praklinis terbaru dari model infeksi virus pernapasan dan studi klinis yang berkaitan dengan penggunaan MSC dengan cara mengubah ekspresi *cytokine* proinflamasi, dan membantu memperbaiki jaringan yang rusak pada penderita Covid-19. Metode penelitian ini menggunakan metode studi kasus deskriptif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas terapi dengan menggunakan sel punca atau *mesenchymal stem cell* (MSC) pada penatalaksanaan Covid-19. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa terdapat kemungkinan pemberian MSC alogenik dapat mempercepat langkah-langkah perbaikan jaringan di paru-paru dan mengurangi kebutuhan untuk aktivasi sel mesenkim lebih lanjut. Tanggapan positif pada subjek yang menerima pengobatan *umbilical cord-derived mesenchymal stem cell* (UC-MSC) menunjukkan adanya penurunan *cytokine* inflamasi, daripada perubahan *viral load*. Mahalnya biaya terapi sel membuat peneliti hanya bisa mengadakan studi klinis terbatas mengenai terapi sel untuk pasien Covid-19.

Kata kunci: Covid-19, sel punca, *mesenchymal stem cell*

Abstract

Covid-19 was first identified in Wuhan, China, and known as a disease that can damage the lungs, as well as other organs and system organs such as the heart and the immune system. To date, there is no specific treatment for this disease, however, scientists in China have conducted many clinical studies of cell-based therapies for patients with Covid-19 and other respiratory diseases, especially mesenchymal stem (stromal) cells (MSC), by utilizing MSC-derived conditioned media (CM) or extracellular vesicles and several other cell types. Recent preclinical data from respiratory viral infection models and clinical studies related to the use of MSCs by altering the expression of proinflammatory cytokines, and facilitate the repair of damaged tissue in Covid-19 patients. This research method uses descriptive case study method. The purpose of this study was to determine the effectiveness of therapy using stem cells or mesenchymal stem cells (MSCs) in the management of Covid-19. The results suggest that administration of allogeneic MSCs could accelerate the process of tissue repair

in the lungs, thus reducing the need for further mesenchymal cell activation. Positive responses in subjects receiving UC-MSC treatment indicated a decrease in inflammatory cytokines, rather than a change in viral load. The high cost of cell therapy makes researchers only able to conduct limited clinical studies on cell therapy for Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, stem cells, *mesenchymal stem cell*

Pendahuluan

Pada bulan Desember 2019, terdapat laporan resmi pertama kasus pneumonia yang belum bisa diidentifikasi penyebabnya di Wuhan, Tiongkok.¹ Belakangan, kasus tersebut dipastikan merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang diakibatkan oleh infeksi *coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sebuah *novel-coronavirus* yang sampai saat itu belum pernah dilaporkan sebelumnya. Ketika terjadi epidemi global dan akibat penyebaran penyakit infeksi *coronavirus* yang sangat cepat ini, organisasi kesehatan dunia (World Health Organization/WHO) dengan resmi menamai jenis penyakit baru ini sebagai penyakit *coronavirus 2019* atau yang dikenal dengan Covid-19.² Penyakit baru ini sudah dipastikan lebih menular daripada penyakit sejenisnya seperti SARS dan MERS.³ Covid-19 memiliki manifestasi penyakit yang membingungkan, mulai dari pasien tanpa gejala hingga pasien dengan derajat keparahan yang berat dengan sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*) dan fibrosis paru. Covid-19 dapat menjadi masalah kesehatan potensial dan memiliki konsekuensi yang yang membebani sistem kesehatan masyarakat.⁴

Infeksi Covid-19 terutama dapat merusak paru-paru, serta organ dan sistem organ lainnya seperti jantung dan sistem kekebalan tubuh. Meskipun patogenesis dari Covid-19 telah secara garis besar dapat dijelaskan, hingga saat ini belum terdapat pengobatan khusus untuk penyakit ini, dan perawatan dari penyakit ini terbatas pada perawatan suportif.⁵

Para peneliti masih melakukan evaluasi terhadap perawatan baru untuk pengobatan Covid-19, namun belum ada yang terbukti efektif.⁶ Pasien Covid-19 yang mengalami ARDS dan memerlukan ventilasi mekanis dan intubasi dapat mengalami syok hingga mengalami kegagalan multiorgan, walaupun sampai saat ini belum jelas apakah hal ini merupakan akibat langsung dari infeksi virus atau komplikasi penyakit kritis lain yang belum jelas.⁷

Pendekatan terapeutik untuk pasien Covid-19 termasuk perawatan suportif standar yang agresif dan pengobatan koinfeksi lainnya.⁸ Obat antivirus yang digunakan termasuk *lopinavir-ritonavir*, *remdesivir*, atau *lopinavir-ritonavir* dan *interferon beta-1* sedang dipelajari, akan tetapi keamanan dan potensi kemanjurannya belum dapat dikonfirmasi.⁹ *Remdesivir* dan *interferon beta-1* tampaknya mempunyai aktivitas antivirus yang lebih unggul daripada *remdesivir in vitro* dan *lopinavir* untuk MERS, tetapi efektivitasnya pada SARS-CoV-2 masih harus diamati lebih lanjut.¹⁰ FDA pernah menyetujui penggunaan *hydroxychloroquine* pada pasien Covid-19, walaupun efektivitasnya diketahui masih rendah dan saat ini sudah tidak lagi digunakan.¹¹ Hingga saat ini informasi yang berkembang juga menunjukkan bahwa badai *cytokine* yang diinduksi virus di paru-paru dapat menyebabkan patogenesis yang parah dan memberikan target terapeutik yang potensial, seperti pendekatan pada anti-IL6 atau anti-IL-1.¹²

Para ilmuwan telah melakukan banyak studi klinis terhadap terapi berbasis sel untuk pasien dengan Covid-19 dan penyakit pernapasan lainnya yang diadakan di Tiongkok, terutama sel punca (stroma) mesenchymal atau *mesenchymal stem (stromal) cells* (MSC), dengan memanfaatkan media terkondisi yang diturunkan dari MSC atau *MSC-derived conditioned media* (CM) atau vesikel ekstraseluler dan beberapa tipe sel lainnya.¹³ Hal ini mencakup berbagai pendekatan dan kelompok pasien yang ditargetkan, sangat penting untuk kita lebih memahami bagaimana mekanisme potensial dan alasan tindakan digunakan MSC dalam infeksi virus pernapasan. *Mesenchymal stromal/stem cell* (MSCs) menawarkan pendekatan terapeutik baru yang sangat menjanjikan untuk menanggulangi efek samping infeksi virus pada pasien SARS-CoV-2.¹⁴

Data preklinis terbaru dari model infeksi virus pernapasan dan studi klinis berkaitan dengan penggunaan MSC sudah diperlihatkan dengan cara mengubah ekspresi *cytokine* proinflamasi, dan membantu memperbaiki jaringan yang rusak pada penderita Covid-19 untuk mengurangi badai *cytokine* dan mengaktifkan fungsi regeneratif, antiinflamasi, dan imunomodulator.¹⁵ Beberapa uji klinik yang dilakukan telah memperlihatkan bukti yang menunjukkan bahwa infus MSC intravena (IV) adalah pilihan yang dapat digunakan karena tergolong aman dan dapat mengarah pada perbaikan klinis dan imunologis pada beberapa pasien pneumonia Covid-19 dengan kondisi yang parah.¹⁶ Hasil ini mendukung dilakukannya penggunaan uji coba terkontrol acak fase 2, di mana uji coba acak lainnya dengan kelompok kontrol yang terdiri atas pengobatan standar, akan membantu menjelaskan potensi mekanistik strategi pengobatan berbasis MSC. Oleh karena itu, pendekatan potensial untuk terapi sel berbasis MSC dapat dipertimbangkan.^{8,17}

Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efektivitas terapi dengan menggunakan sel punca atau *mesenchymal stem cell* (MSC) pada penatalaksanaan Covid-19.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode studi kasus deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Terapi Sel

Terapi berbasis sel sebagai modalitas pengobatan regeneratif dianggap sebagai salah satu disiplin ilmu yang paling menjanjikan di bidang sains dan kedokteran modern. Teknologi canggih semacam ini menawarkan kemungkinan tak terbatas untuk terapi transformatif dan berpotensi kuratif untuk beberapa penyakit yang dianggap paling mengancam kehidupan manusia.¹⁸ Pengobatan regeneratif dengan cepat menjadi suatu hal dalam perawatan kesehatan dengan tujuan khusus untuk memperbaiki dan mungkin mengganti sel, jaringan atau organ yang sakit dan akhirnya mengembalikan fungsi normal.¹⁹ Penelitian terbaru yang melaporkan keberhasilan penerjemahan terapi sel punca kepada pasien telah memperkaya harapan bahwa strategi regeneratif semacam itu suatu hari nanti dapat menjadi pengobatan untuk berbagai penyakit.²⁰

Terapi berbasis sel punca didefinisikan sebagai pengobatan apa pun untuk penyakit atau kondisi medis yang pada dasarnya melibatkan penggunaan semua jenis sel punca manusia yang layak, termasuk sel punca embrionik atau *embryonic stem cells* (ESC), iPSC, dan sel punca dewasa untuk terapi autologus dan alogenik.²¹ Sel punca menawarkan solusi sempurna ketika ada kebutuhan untuk transplantasi jaringan dan organ melalui kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel spesifik yang diperlukan untuk perbaikan jaringan yang sakit.²² Potensi penerapan terapi berbasis sel punca ini termasuk terapi untuk penyakit neurodegeneratif, penyakit mata, diabetes, dan penyakit pernapasan seperti Covid-19 dan ARDS.²³

Stem cells

Stem cells (sel punca) memiliki sifat pembaruan diri dan potensi diferensiasi multi-garis keturunan, sehingga menjadikannya modalitas yang menarik untuk terapi sel di klinik. Namun, karena banyak batasan etika dan hukum, perkembangan klinis dan perkembangan terapi sel induk relatif lambat.²⁴ Akumulasi penelitian telah menunjukkan bahwa terapi sel induk menjadi salah satu strategi pengobatan yang muncul untuk beberapa penyakit *refractory* tanpa pengobatan yang diketahui, termasuk infeksi virus. Pandemi virus yang baru muncul, yang dapat menyebabkan kerusakan multiorgan dan tidak ada terapi khusus, obat-obatan, maupun vaksin yang tersedia, sangat cocok untuk uji coba terapi sel punca.²⁵ Dengan pandemi Covid-19, terapi sel punca dan terutama terapi terkait sel punca mesenkim telah menunjukkan potensi terapeutik.²⁶

Mesenchymal stromal/stem cells

Mesenchymal stem cells (MSC) adalah populasi sel heterogen yang berkembang biak secara *in vitro* sebagai sel yang melekat pada plastik, memiliki morfologi seperti *fibroblast*, dan membentuk koloni secara *in vitro*.²⁷ Menurut International Society for Cellular Therapy (ISCT), MSC melekat pada plastik, mengekspresikan penanda permukaan CD90, CD73, dan CD105, negatif untuk penanda hematopoietik CD14, CD34, CD45, CD19, dan HLA-DR, dan harus mengekspresikan kemampuan diferensiasi *multilineage* menjadi garis keturunan *adipogenic*, *osteogenic*, dan *chondrogenic*.²⁸ MSC awalnya ditemukan dan diisolasi dari sumsum tulang, namun kemudian ditemukan juga di berbagai jaringan seperti bantalan lemak adiposa, pulpa gigi, tali pusat, dan plasenta. Saat ini, MSC dari jaringan yang berbeda sedang diuji untuk terapinya pada kasus Covid-19.²⁶

MSC mengekspresikan molekul kelas I antigen leukosit manusia (HLA) tingkat rendah, dan tidak mengekspresikan molekul kelas II HLA atau molekul kostimulator seperti CD40, CD40L, CD80, dan CD86. Profil ekspresi ini memungkinkan MSC untuk menghindari efek sitotoksik sel T limfosit, sel B, dan sel NK, dengan demikian disebut sel dengan kekebalan istimewa.²⁹

MSC juga memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi, dan dapat mendeteksi sinyal cedera lingkungan mikro untuk mengarahkan proses pensinyalan proregeneratif, sehingga menjadikannya kandidat yang menarik untuk penggunaan terapeutik pada berbagai penyakit.³⁰ Untuk alotransplantasi klinis, hipoinmunogenisitas dan umur pendeknya secara *in vivo* membuatnya sangat cocok untuk penelitian klinis. Oleh karena itu, MSC adalah alat yang menjanjikan untuk pengobatan gangguan yang melibatkan disregulasi kekebalan dan kerusakan jaringan yang luas, seperti halnya Covid-19.³⁰

MSC telah diperiksa secara ekstensif untuk kapasitas terapeutiknya dalam pengobatan regeneratif, karena kemampuannya untuk menampung tempat peradangan dan jaringan yang rusak, yang pada akhirnya berfungsi sebagai sumber pertumbuhan dan faktor trofik serta

molekul regeneratif.³¹ Efek terapeutik potensial MSC didasarkan pada imunogenitasnya yang rendah, karakteristik imunomodulatornya, serta kemampuannya untuk mensekresi faktor pertumbuhan dan peptida antimikroba. MSC yang diberikan secara sistemik cenderung bermigrasi ke daerah cedera untuk meningkatkan pemulihan fungsional. MSC juga dapat keluar dari pembuluh darah, seperti sel imun, melalui ekspresi molekul adhesi permukaan sel.³²

Migrasi MSC terjadi sebagai respons terhadap *chemokine* yang mengikat reseptor serumpun yang ada di permukaan sel mereka dan menghasilkan stimulasi *matrix metalloproteinase* yang menurunkan membran basal dan memungkinkan ekstrasvasi berikutnya. Dengan menampilkan penggulangan terkoordinasi, MSC menghubungkan sel-sel endotel dengan cara yang bergantung pada sel P dan adhesi sel vaskular 1 (VCAM1).³³ Dipandu oleh sinyal kemotaksis, MSC bermigrasi melalui interstitium ke area cedera. Peningkatan kapasitas migrasi MSC menuju *chemokine* dicapai melalui upregulasi reseptor mereka, CCR2, CCR3, dan CCR4. *Interleukin* (IL)-8, suatu *chemokine* inflamasi, dapat menginduksi migrasi MSC ke area cedera.³⁴

MSC dianggap sebagai pilihan terapi yang muncul untuk pasien Covid-19 karena fungsinya seperti fungsi imunoregulasi, efek antiinflamasi dan antiproliferatif, fungsi antiapoptosis dan pelindung, dan MSC juga memiliki eksosom yang diturunkan dari MSC sebagai pilihan terapi yang potensial untuk Covid-19.³⁵

Salah satu karakteristik terapeutik utama MSC adalah peran imunomodulator, termasuk jaringan *cytokine* dan interaksi sel-sel. Menariknya, MSC hanya mengerahkan kapasitas imunoregulasinya setelah menerima sinyal aktivasi dari lingkungan inflamasi. Kapasitas imunoregulasi MSC tidak bersifat konstitutif, melainkan didorong oleh proses lisensi.³⁶ Studi sebelumnya menunjukkan bahwa makrofag memainkan peran penting selama penyembuhan luka; dengan demikian, mereka telah muncul sebagai kandidat target utama dalam pendekatan regenerasi jaringan terapeutik.³⁷

Untuk merangsang efek immunosupresif MSC, diperlukan tingkat ambang faktor inflamasi. Aktivasi MSC yang tidak mencukupi dapat menyebabkan peningkatan peradangan. IL-10 saja tidak cukup untuk meningkatkan imunomodulasi MSC, melainkan meningkatkan pengaruh utama TNF- α , yang menunjukkan bahwa aktivasi MSC oleh IL-10 bergantung pada TNF- α .³⁸

Di antara molekul turunan MSC lainnya yang terbukti mengerahkan fungsi imunoregulasi adalah *transforming growth factor beta* (TGF- β), faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), dan *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO). Efek imunoregulasi MSC disorot oleh kemampuan BM-MSK untuk menekan proliferasi sel T dan menekan konversi monosit dan sel progenitor hematopoietik CD34+ menjadi sel dendritik (DC) *in vitro*.³⁹ MSC mengurangi efek proinflamasi DC dengan menekan sekresi TNF mereka. Juga, *plasmacytoid* DCs (pDCs), satu set sel spesifik untuk sekresi IFN tipe I tingkat tinggi, meningkatkan produksi IL-10 setelah inkubasi dengan MSC.⁴⁰

MSC selanjutnya dapat menghambat aktivitas sitotoksik sel NK istirahat dengan mengurangi produksi reseptor sitotoksitas alami 3 (NKP30) dan pembunuh alami grup 2, anggota D (NKG2D), yang terlibat dalam aktivasi sel NK dan pembunuhan sel target.⁴¹ MSC menghambat proliferasi sel NK dan produksi IFN. Neutrofil merupakan sel penting dari kekebalan bawaan, menjalani proses yang dikenal sebagai ledakan pernapasan ketika mengikat antigen.⁴²

MSC telah dilaporkan untuk menghilangkan ledakan pernapasan dan untuk mencegah kematian sel neutrofil dengan mekanisme yang bergantung pada IL-6. MSC berperan dalam sistem imun adaptif, di mana MSC menghambat proliferasi sel T yang diaktifkan dengan antigen. Hal ini menyebabkan penurunan produksi IFN dan peningkatan produksi IL-4 oleh sel T *helper* 2 (T2), yang menunjukkan perubahan sel T dari proinflamasi (penghasil IFN) menjadi antiinflamasi.⁴³

MSC terbukti menurunkan regulasi sitotoksitas yang dimediasi CD8+ sitotoksik T limfosit (CTL) dan selanjutnya menghambat ekspansi sel B *in vitro*. MSC dapat menekan diferensiasi sel B dan sekresi konstitutif reseptor *chemokine*, dipengaruhi oleh penekanan fungsi sel T yang dimediasi MSC. IDO yang diturunkan dari MSC terbukti diperlukan untuk menghambat perluasan sel Th1 yang mensekresi IFN, bersama PGE2, menghentikan aktivitas sel NK.⁴⁴

Beberapa molekul proinflamasi memodulasi potensi immunosupresif dan parakrin pada MSC. Peningkatan potensi parakrin MSC yang diinduksi oleh TNF- α , IL-1b, dan *nitric oxide* (NO), pada akhirnya meningkatkan sekresi MSC dari molekul regeneratif, imunomodulator, dan perdagangan, termasuk faktor kunci, faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1). *Hemeoxygenase-1* (HO-1) diregulasi oleh TNF- α , IL-1 α , atau NO dalam sel endotel atau sel alveolar, di mana MSC yang mengekspresikan HO-1 secara berlebihan menunjukkan peningkatan antiinflamasi, antiapoptosis, dan *remodeling* vaskular.⁴⁵

Vesikel ekstraseluler (*extracellular vesicles/EVs*) merupakan istilah yang mencakup eksosom dan mikrovesikel (MV). Diameter eksosom kurang dari 200 nm, sedangkan diameter MV bisa mencapai hingga 1000 nm. Sekresi MSC dan vesikelnya menawarkan alat yang ampuh untuk terapi berbasis sel karena efek parakrin dan/atau endokrinnya.⁴⁶

Strategi ini melewati sebagian besar masalah keamanan yang terkait dengan terapi berbasis sel, seperti kontaminasi dengan sel onkogenik dan proliferasi sel terus menerus. Fitur utama dari EV yang diturunkan dari MSC adalah (1) nonproliferatif, yang mengurangi risiko pembentukan tumor; (2) negatif untuk HLA-I dan HLA-II, yang dapat diinduksi, dan oleh karena itu, mereka dapat digunakan dari individu lain tanpa risiko respons imun; (3) dalam ukuran kecil yang memungkinkan mereka untuk lewat dari kapiler darah kecil; dan (4) disimpan tanpa menggunakan *dimethyl sulfoxide* (DMSO), yang dapat mengubah karakteristiknya.⁴⁷ EVs mengikat reseptor pada membran sel dari sel yang ditargetkan, di mana mereka bergabung dengan membran untuk mengeluarkan isi EV di dalam sel atau masuk ke dalam sitoplasma dalam bentuk vesikel endositik.⁴⁸

Eksosom yang diturunkan dari MSC merupakan agen biologis multitarget, yang dapat mengurangi badai *cytokine* dan membalikkan penghambatan pertahanan antivirus inang yang terkait dengan Covid-19.⁴⁹ Fungsi eksosom yang diturunkan dari MSC telah dipelajari dalam model *in vitro* dan *in vivo*. EV yang dikumpulkan dari media BM-MSC yang dikondisikan telah digunakan untuk mengobati ARDS pada model tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EV memiliki efek yang sama seperti MSC dalam mengurangi peradangan dan edema di paru-paru. Efek MSC pada modulasi makrofag pada model tikus ARDS terutama ditemukan karena efek EV.⁵⁰

Fungsi MSC tersebut memberikan peran signifikan MSC pada virus pernapasan. MSC umumnya resistan terhadap infeksi virus jika dibandingkan dengan keturunannya yang berbeda. Sebagian hal ini disebabkan oleh tercerminnya ekspresi intrinsik dari gen terstimulasi *interferon* (*interferon-stimulated genes/ISG*) yang mendahului infeksi virus. Ekspresi MSC ISG meliputi, antara lain, IFITM, IFI6, ISG15, SAT1, PMAIP1, p21/CDKN1A, dan CCL2.⁵¹

Di antara protein antivirus ini, anggota golongan IFITM adalah unik karena mereka dapat mencegah infeksi sebelum virus dapat melintasi lapisan ganda lipid sel. Aktivitas ini membatasi infeksi dalam sel yang dikultur oleh banyak virus, termasuk virus dengue, virus Ebola, virus influenza A, dan SARS.⁵² Selain itu, membungkam salah satu ISG yang paling banyak diekspresikan di MSC (p21/CDKN1A), secara khusus terlihat meningkatkan kerentanannya terhadap virus chikungunya (CHIKV), sedangkan *knockdown* IFITM3 membuat MSC rentan terhadap infeksi oleh berbagai virus termasuk YFV dan ZIKV.⁵³

Dalam konteks infeksi virus pernapasan, termasuk Covid-19, MSC mungkin menghadirkan dua mekanisme antivirus yang berbeda: peningkatan kadar ISG spesifik MSC yang secara konstitutif untuk berfungsi sebagai mediator perlindungan antivirus, dan respons sekunder terhadap IFN, yang mengarah ke induksi ISG dan resistansi virus yang luas. Sebaliknya, MSC dapat menghadirkan campuran pertahanan antivirus bawaan intrinsik dan yang dapat diinduksi serta yang dapat menghasilkan manfaat terapeutik pada pasien dengan Covid-19.⁵⁴

Melihat harapan bahwa terapi seluler dapat segera disetujui untuk pengobatan penyakit virus khususnya pada penyakit akibat virus pernapasan seperti Covid-19, banyak peneliti mulai mengadakan banyak uji klinik dan investigasi MSC pada pasien dengan Covid-19.²⁶ Meskipun beberapa uji klinik baru-baru ini telah didaftarkan untuk memeriksa keamanan dan kemanjuran MSC sebagai pilihan terapi yang muncul untuk penyakit yang disebabkan oleh Covid-19, baru sedikit penelitian yang telah diterbitkan.¹⁷

Belajar dari uji klinik yang telah dilakukan, MSC dapat mengerahkan kapasitas imunomodulator dan regeneratifnya pada pasien dengan Covid-19. Meskipun belum ada pengobatan yang disetujui untuk mengobati Covid-19, terapi MSC terus menunjukkan peningkatan dalam pengobatan beberapa penyebab utama kematian pada pasien Covid-19, yaitu ARDS akut, pneumonia, peradangan, dan sepsis.⁵⁵ Mayoritas uji klinik ini didasarkan pada infus intravena MSC dan eksosom turunannya. Terlepas dari perbaikan klinis yang disaksikan, rute pengiriman MSC yang paling aman dan paling efektif ke pasien Covid-19 masih belum jelas, terutama dalam konteks heterogenitas produk berbasis MSC, penangkapan intravaskular, dan kelangsungan hidup sel yang buruk.⁵⁶

Riset lain menyimpulkan bahwa infus UC-MSC pada Covid-19 dengan ARDS tergolong aman. Selain itu, pengobatan UC-MSC dikaitkan dengan penurunan signifikan pada efek samping yang serius, mortalitas, dan waktu pemulihan, dibandingkan dengan kontrol. "Tanda tangan" keseluruhan dari respons dalam kelompok pengobatan UC-MSC ditandai dengan pengurangan tingkat molekul inflamasi utama yang terlibat dalam "badai *cytokine*" Covid-19, termasuk *cytokine* IFN γ , IL-6, dan TNF- α , dan RANTES *chemokine*. Secara paralel, penurunan GM-CSF diamati. GM-CSF adalah aktivator utama dari fenotipe makrofag M1 proinflamasi; karenanya, pengurangannya dapat menyebabkan polarisasi makrofag menuju makrofag M2 yang diaktifkan secara alternatif.⁵⁷

Tingkat PDGF-BB juga menghasilkan penurunan yang signifikan pada kelompok perlakuan UC-MSC. Khususnya, PDGF-BB merangsang aktivasi sel mesenkim, proliferasi dan migrasi sel otot polos saluran napas, produksi sitokin *fibroblast* paru dan aktivasi neuron nosiseptif.⁵⁸ Terdapat kemungkinan bahwa pemberian MSC alogenetik dapat mempercepat langkah-langkah perbaikan jaringan di paru-paru, mengurangi kebutuhan untuk aktivasi sel mesenkim lebih lanjut. Tanggapan positif pada subjek yang menerima pengobatan UC-MSC tampaknya lebih terkait erat dengan penurunan *cytokine* inflamasi, daripada perubahan *viral load*.⁵⁹

Mahalnya biaya terapi sel membuat peneliti hanya bisa mengadakan studi klinis terbatas mengenai terapi sel untuk pasien Covid-19. Efisiensi biaya adalah salah satu parameter utama dalam layanan klinis, dan saat ini, terapi berbasis sel dianggap sebagai obat yang masih sangat mahal. Namun, terdapat beberapa proposal dan protokol untuk menurunkan biaya.⁶⁰ *Biobank* jaringan sel dapat memainkan peran penting dalam mengurangi biaya terapi berbasis sel dan merupakan pendekatan mendasar untuk mempromosikan terapi sel dalam aplikasi klinis. Di antara kandidat sel yang berbeda, sel punca hematopoietik dari darah tali pusat (CB), MSC jaringan tali pusat (CT), dan jaringan adiposa individu merupakan sumber yang paling terjangkau untuk sumber perbankan *autologous* dan bahkan alogenetik.⁶¹

Biaya pengumpulan CB dan *biobank* CB per unit relatif lebih rendah di *biobank* yang lebih besar daripada di *biobank* yang lebih kecil. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak penelitian untuk menurunkan biaya terapi berbasis sel dan mencapai pendekatan yang hemat biaya. Mengenai biaya terapi sel, banyak yang percaya bahwa biaya terapi berbasis sel yang tinggi akan berkurang secara substansial.⁶² Oleh karena itu, ada harapan bahwa terapi seluler dapat segera disetujui untuk pengobatan penyakit virus seperti Covid-19.⁶³

Kesimpulan dan saran

Riset di masa depan berfokus pada pengembangan MSC yang dimodifikasi secara genetik, menghasilkan sejumlah besar EV yang secara relatif aman mentransfer berbagai faktor terapeutik yang kuat dan efektif. Selain itu, mengoptimalkan produksi MSC tingkat klinis serta menetapkan konsensus pada uji klinis terdaftar berdasarkan karakterisasi produk sel dan cara pengiriman akan membantu dalam meletakkan dasar untuk terapi berbasis MSC yang tergolong aman dan efektif pada Covid-19. Terakhir, ada kebutuhan penting untuk memajukan perawatan Covid-19 yang dapat diakses untuk negara-negara berpenghasilan rendah/menengah. Perlombaan untuk mengembangkan vaksin dan terapi yang efektif untuk Covid-19 sedang berlangsung. Di antaranya, terapi berbasis sel telah berfokus pada fase Covid-19 sedang-berat, dan terdapat laporan yang menjanjikan. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak riset dengan evaluasi yang memadai dari efektivitas biaya terapi berbasis sel dan untuk menjamin akses yang berkelanjutan demi menjamin kesehatan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*, 2020 92(4):401.
2. Guo YR, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7(1):1-10.
3. Lombardi AF, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), influenza, and COVID-19, beyond the lungs: a review article. *La radiologia medica* 2020:1-9.
4. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020;8(8):807-15.
5. Iba T, et al. Coagulopathy in COVID 19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18(9):2103-9.
6. Bhavana V, et al. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life Sciences* 2020:118336.
7. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. 2020, World Health Organization.
8. Khoury M, et al. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19. *European respiratory journal* 2020;55(6).
9. Qomara WF, et al. Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: A Systematic

Review. *Int J Gen Med* 2021;14:8557-71.

10. Sanders JM, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama* 2020;323(18):1824-36.
11. Hernandez AV, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Annals of internal medicine* 2020;173(4):287-96.
12. Bordallo B, et al. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Advances in rheumatology* 2020;60.
13. Rafiee Z, et al. Stem cell based and mesenchymal stem cell derivatives for coronavirus treatment. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 2021.
14. da Silva KN, et al. Is there a place for mesenchymal stromal cell-based therapies in the therapeutic armamentarium against COVID-19? *Stem cell research & therapy* 2021;12(1):1-24.
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection* 2020;80(6):607-13.
16. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis*, 2020;11(2):462-4.
17. Al-Khawaga S and Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients. *Stem Cell Research & Therapy* 2020;11(1):437.
18. Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview. *Stem cell investigation* 2020;7:8.
19. Mao AS and Mooney DJ. Mooney, Regenerative medicine: current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112(47):14452-9.
20. Madl CM, Heilshorn SC, Blau HM. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics. *Nature* 2018;557(7705):335-42.
21. Anurogo D, et al. Cell and Gene Therapy for Anemia: Hematopoietic Stem Cells and Gene Editing. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(12):6275.
22. Ikrar T and Anurogo D. The Art of Oncoimmunovaccinomics. *World Journal of Vaccines* 2021;11(4):50-66.
23. Larijani B, et al. Recent Advances of COVID-19 Modeling Based on Regenerative Medicine. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;9.
24. Pittenger MF, et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine* 2019;4(1):22.
25. Li S, et al. When stem cells meet COVID-19: recent advances, challenges and future perspectives. *Stem Cell Research & Therapy* 2022;13(1):9.
26. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future. *Stem cell reviews and reports* 2020;16(3):427-33.
27. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem cells* 2019;37(7):855-64.
28. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
29. Zhao Q, Ren H, Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy*, 2016;2(1):3-20.
30. Fan XL, et al. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *CMLS* 2020;77(14):2771-94.
31. Merimi M, et al. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cells for Regenerative Medicine: Current Knowledge

DAFTAR PUSTAKA

- and Future Understandings. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;9.
32. García-Bernal, D., et al., The Current Status of Mesenchymal Stromal Cells: Controversies, Unresolved Issues and Some Promising Solutions to Improve Their Therapeutic Efficacy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;9:609.
 33. Quintero-Fabián, S., et al., Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:1370.
 34. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience*, 2019;15:421-38.
 35. Gardin C, et al. Could Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Be a Therapeutic Option for Critically Ill COVID-19 Patients? *Journal of clinical medicine* 2020;9(9):2762.
 36. Weiss ARR and Dalhke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Frontiers in Immunology* 2019;10.
 37. Krzyszczyk P, et al. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Frontiers in Physiology* 2018;9.
 38. Saldaña L, et al. Immunoregulatory potential of mesenchymal stem cells following activation by macrophage-derived soluble factors. *Stem Cell Research & Therapy* 2019;10(1):58.
 39. Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Trends in pharmacological sciences* 2020;41(9):653-64.
 40. Müller L, et al. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells: An Update. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021;9.
 41. Paul S and Lal G. The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2017;8.
 42. Abel AM, et al. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Frontiers in Immunology* 2018;9.
 43. Joel MDM, et al. MSC: immunoregulatory effects, roles on neutrophils and evolving clinical potentials. *American journal of translational research* 2019;11(6):3890-904.
 44. Rawat S, Gupta S, Mohanty S. Mesenchymal stem cells modulate the immune system in developing therapeutic interventions. *Immune Response Act. Immunomodul* 2019.
 45. Noronha NDC, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Research & Therapy* 2019;10(1):131.
 46. Doyle LM, Wang MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells* 2019;8(7):727.
 47. Park KS, et al. Enhancement of therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Research & Therapy* 2019;10(1):288.
 48. Joshi BS, et al. Endocytosis of extracellular vesicles and release of their cargo from endosomes. *ACS nano* 2020;14(4):4444-55.
 49. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. Diverse Effects of Exosomes on COVID-19: A Perspective of Progress From Transmission to Therapeutic Developments. *Front Immunol* 2021;12:716407.
 50. Janockova J, et al. New therapeutic approaches of mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Journal of biomedical science* 2021;28(1):39.
 51. Yang E and Li MMH. \All About the RNA: Interferon-Stimulated Genes That Interfere With Viral RNA Processes. *Frontiers in Immunology* 2020;11.
 52. Zhao X, et al. IFITM Genes, Variants, and Their Roles in the Control and Pathogenesis of Viral Infections. *Frontiers in*

Microbiology 2019;9.

53. Wu X, et al. Intrinsic Immunity Shapes Viral Resistance of Stem Cells. *Cell* 2018;172(3):423-38.
54. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology reports* 2020;26:e00467.
55. Zhu Y, et al. Transplantation of Mesenchymal Stem Cells: A Potential Adjuvant Therapy for COVID-19. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020;8.
56. Saleh FA and Ghazzawi J. Clinical update on the use of mesenchymal stem cells in COVID-19. *American journal of translational research*, 2021;13(11):12195-205.
57. Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5(5):Cd013600.
58. Lanzoni G, et al., G., et al., Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID 19 acute respiratory distress syndrome: A double blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem cells translational medicine* 2021;10(5):660-73.
59. Rogers CJ, et al. Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *Journal of translational medicine* 2020;18:1-19.
60. Zakrzewski W, et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy* 2019;10(1):68.
61. Basiri A, et al. Stem Cell Therapy Potency in Personalizing Severe COVID-19 Treatment. *Stem Cell Reviews and Reports* 2021;17(1):193-213.
62. Astrin JJ and Betsou F. Trends in Biobanking: A Bibliometric Overview. *Biopreserv Biobank* 2016;14(1):65-74.
63. Harris DT. Biobanking and Regenerative Medicine: An Overview. *Journal of clinical medicine* 2018;7(6):131.

Pneumothorax Spontan Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Davidtuan Andartua Sihombing

General Practitioner in Emergency Department Ciputra Hospital Citra Raya
Tangerang

Abstrak

Pneumothorax spontan sekunder dapat terjadi akibat adanya penyakit paru yang mendasarinya. Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan penyebab tersering dari *pneumothorax* spontan sekunder. Kondisi ini dapat berkembang menjadi *tension pneumothorax* yang berpotensi fatal dan mengancam jiwa. Dalam kasus ini, seorang pria berusia 63 tahun datang dengan keluhan sesak napas berat. Pasien mempunyai riwayat PPOK. Dari foto polos toraks ditemukan adanya *pneumothorax* di sisi kanan. Kemudian segera dilakukan dekompresi jarum karena dugaan kondisi *tension pneumothorax*. Setelah dilakukan dekompresi jarum keluhan sesak napas berkurang, kemudian pasien direncanakan untuk menjalani pemasangan *water seal drainage* di ruang *intensive care unit*.

Kata kunci: *pneumothorax*, PPOK, *tension pneumothorax*

Abstract

Secondary spontaneous pneumothorax occurs due to underlying lung disease. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most common cause of secondary spontaneous pneumothorax. Secondary spontaneous pneumothorax can develop into a life-threatening tension pneumothorax. In this case, a 63-year-old man came with chief complaint of severe shortness of breath. The patient has a history of COPD. Chest X-ray identified a pneumothorax on the right side. Needle decompression then was immediately performed due to suspected tension pneumothorax. After needle decompression, shortness of breath was relieved, and then the patient was planned for water seal drainage insertion in the intensive care unit.

Keywords: pneumothorax, COPD, tension pneumothorax

Pendahuluan

Pneumothorax adalah suatu kondisi penimbunan udara di rongga pleura. Akumulasi udara di rongga pleura menyebabkan tekanan pada paru-paru dan dapat mengakibatkan paru-paru gagal mengembang (*collapsed*). *Pneumothorax* dapat dibagi menjadi dua, yakni traumatik dan atraumatik.¹

Pneumothorax atraumatik atau *pneumothorax* spontan adalah kondisi yang menggambarkan perpindahan udara dari paru ke rongga pleura tanpa adanya trauma.^{1,2} *Pneumothorax* spontan dibagi menjadi dua subtype, yakni primer dan sekunder.^{1,3} *Pneumothorax* spontan sekunder adalah kondisi yang berlawanan dengan *pneumothorax* spontan primer, kondisi ini terjadi pada pasien dengan penyakit paru kronis yang

mendasarinya, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit paru interstitial, *cystic fibrosis*, kanker paru, atau kondisi akut seperti *Pneumocystis jirovecii pneumonia* atau pneumonitis Covid-19.²

Pneumothorax spontan merupakan permasalahan klinis yang cukup sering dijumpai di Instalasi Gawat Darurat (IGD).⁴ Pasien mungkin datang dengan gejala seperti takikardia dan sesak napas. *Pneumothorax* spontan dapat berkembang menjadi *tension pneumothorax* dengan temuan hipoksia, hipotensi, dan deviasi trakea. Diagnosis *pneumothorax* didasarkan pada kecurigaan klinis dan dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiologi.³

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) merupakan penyebab tersering kasus *pneumothorax* spontan sekunder, kasusnya bisa mencapai satu dalam tiga kasus *pneumothorax* spontan.⁴ Penyakit paru obstruktif kronis adalah penyakit progresif, di mana fungsi paru memburuk dari waktu ke waktu.⁵ Karena fungsi paru-paru pada pasien-pasien ini sudah terganggu, *pneumothorax* spontan sekunder sering muncul sebagai penyakit yang berpotensi mengancam jiwa sehingga membutuhkan tindakan segera.⁶ Laporan kasus ini memberikan gambaran mengenai kasus *pneumothorax* spontan dengan PPOK sebagai penyakit yang mendasarinya.

Laporan kasus

Seorang pria berusia 63 tahun dibawa oleh anaknya ke IGD Ciputra Hospital Citra Raya dengan keluhan sesak napas berat. Keluhan sesak napas sudah dirasakan sejak sebulan belakangan, namun memberat sejak beberapa hari terakhir. Pasien kesulitan tidur malam karena sesak yang dirasakan. Sesak napas dirasakan terus menerus, tidak dipengaruhi oleh aktivitas. Batuk dilaporkan ada sejak sebulan terakhir. Nyeri dada dikeluhkan, terutama di sisi sebelah kanan. Demam disangkal. Mual dan muntah disangkal. Buang air kecil dan besar seperti biasa.

Pasien memiliki riwayat penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), pasien sering kontrol di poli paru Ciputra Hospital Citra Raya untuk kondisi medis yang dimilikinya tersebut. Riwayat tuberkulosis paru, tuntas minum obat menurut pengakuan pasien, namun pasien tidak ingat waktu pengobatan. Pada bulan Januari 2018, pasien juga pernah mengalami *pneumothorax* pada paru-paru sebelah kiri dan berobat di Ciputra Hospital Citra Raya. Riwayat diabetes melitus, hipertensi, asma, *stroke*, sakit jantung, sakit *liver* disangkal. Riwayat alergi obat disangkal. Riwayat perokok aktif dari usia muda, namun sudah berhenti selama 5 tahun terakhir.

Pada pemeriksaan awal, pasien tampak gelisah dan sesak napas berat. Pasien lebih nyaman dalam posisi duduk. Saat datang pasien dalam keadaan hipoksemia, dengan nilai saturasi oksigen 57%. Kemudian pasien diberikan oksigen dengan *non-rebreather mask* 15 liter per menit, sehingga saturasi oksigen pasien naik menjadi 88-90%. Frekuensi pernapasan 40 kali per menit, tampak retraksi suprasternal dan interkostal. Frekuensi nadi 124 kali per menit, kuat angkat, dan regular. Akral teraba dingin dengan *capillary refill time* lebih dari 2 detik, tampak sianosis pada jari tangan. Tekanan darah 144/114 mmHg, suhu 36,4° Celsius, Glasgow Coma Score (GCS) 15/15.

Pada pemeriksaan fisik terlihat usaha bernapas yang sangat besar, pasien hanya merasa nyaman dengan posisi duduk membungkuk, tampak retraksi supraklavikula, retraksi suprasternal, dan retraksi interkostal. Trakea di tengah. Dari pemeriksaan auskultasi didapati suara napas di sisi paru-paru kanan tidak terdengar disertai penurunan *vocal fremitus*.

Pada pemeriksaan laboratorium dengan sampel darah didapati peningkatan leukosit 19.310/μl; hemoglobin 16,0 g/dl; hematokrit 47 vol%, trombosit 349.000/μl; dan eritrosit 5,5 juta/μl dalam batas normal. Dari hitung jenis didapati penurunan nilai eosinofil (0,1%) dan limfosit (8,6%), serta peningkatan nilai netrofil segmen (87,7%), sementara nilai basofil (0,3%) dan monosit (3,3%) dalam batas normal. Kadar gula darah sewaktu meningkat (213 mg/dl). *Rapid test antigen Covid-19* negatif.

Pemeriksaan radiologi foto polos toraks *on site* di lakukan di IGD, dan hasil yang didapat adalah gambaran *pneumothorax* di sisi paru-paru kanan, dengan ukuran sekitar 28%. bercak infiltrat *diffuse* pada lapangan paru-paru bilateral, terutama lapangan atas kedua paru-paru. Efusi pleura bilateral. Tidak tampak kelainan pada jantung saat ini.

Berdasarkan pemeriksaan klinis, laboratorium, dan radiologi pasien didiagnosis banding dengan kecurigaan terjadinya *tension pneumothorax* akibat komplikasi dari PPOK. Kecurigaan terjadinya *tension pneumothorax* didasarkan pada temuan takipnea, takikardi, dan hipoksia pada pasien ini.



Gambar 1. Foto polos toraks menunjukkan adanya gambaran *pneumothorax* di sisi kanan paru-paru.

Terapi yang diberikan di IGD adalah terapi nebulasi *salbutamol:ipratropium bromide*. Setelah nebulasi yang pertama pasien masih merasa sesak dan diberikan terapi nebulasi kedua dengan obat yang sama. Pasien juga mendapatkan terapi injeksi *methylprednisolone* 62,5 mg dan injeksi *ranitidine* 50 mg. Setelah hasil foto polos toraks keluar, maka dilakukan edukasi kepada keluarga pasien untuk tindakan dekompresi jarum (*needle decompression*) segera. Setelah keluarga menyetujui maka dilakukan tindakan dekompresi jarum pada sela iga kedua di linea midklavikula. Dekompresi jarum menggunakan kateter intravena ukuran 14G.

Satu jam setelah dilakukan dekompresi jarum, pasien merasakan sesak napasnya berkurang, pasien mulai merasa nyaman duduk bersandar dan retraksi berkurang. Pada pemeriksaan auskultasi, suara napas sisi paru-paru kanan mulai terdengar, meskipun masih lebih lemah dibanding suara napas di sisi paru-paru kiri. Tanda-tanda vital setelah dilakukan dekompresi jarum sebagai berikut: tekanan darah 108/75 mmHg, frekuensi nadi 110 kali per menit, frekuensi napas 30 kali per menit, dan saturasi oksigen 95-96% dengan oksigen *non-rebreather mask* 10 liter per menit. Hasil pemeriksaan radiologi foto polos toraks setelah dekompresi jarum adalah tampak penurunan volume *pneumothorax* pada hemitoraks sisi kanan, dengan ukuran sekitar 15%, dari sebelumnya 28%. Tampak pengurangan densitas bercak infiltrat pada lapangan paru-paru sisi kanan. Bercak infiltrat pada lapangan paru-paru sisi kiri tidak tampak perubahan. Efusi pleura bilateral relatif *status quo ad anthem*. Tidak tampak kelainan pada *cor* saat dilakukan pemeriksaan.



Gambar 2. Foto polos toraks setelah dekompresi jarum. Gambaran *pneumothorax* di sisi kanan telah berkurang dibanding sebelumnya.

Setelah dilakukan tindakan dan pasien dalam kondisi yang relatif stabil, pasien dipindahkan ke ruang rawat *intensive care unit* (ICU) untuk rawat inap dengan pemantauan lebih ketat serta direncanakan untuk menjalani pemasangan *water seal drainage* (WSD).

Diskusi

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah penyakit pernapasan yang ditandai dengan adanya keterbatasan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respons inflamasi kronis yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru-paru akibat riwayat paparan gas atau partikel berbahaya. Karakteristik hambatan aliran udara pada PPOK disebabkan oleh gabungan antara obstruksi saluran napas kecil (bronkiolitis obstruktif) dan kerusakan parenkim (emfisema).^{5,7} Hambatan ini bervariasi pada setiap individu. Hal ini terkait dengan perubahan struktural paru-paru karena peradangan kronis akibat paparan partikel atau gas berbahaya yang berkepanjangan, paling sering adalah akibat asap rokok. Peradangan kronis menyebabkan penyempitan saluran napas dan penurunan *recoil* paru-paru. Penyakit ini sering muncul dengan gejala batuk, dispnea, dan produksi sputum. Gejala dapat berkisar dari tanpa gejala hingga gagal napas.^{5,8} Salah satu komplikasi dari PPOK adalah *pneumothorax*.^{5,7,8}

Pneumothorax adalah kondisi penimbunan udara di rongga pleura. *Pneumothorax* dapat dibagi menjadi dua, yakni traumatik dan atraumatik.¹ *Pneumothorax* atraumatik atau *pneumothorax* spontan adalah kondisi yang menggambarkan perpindahan udara dari paru ke rongga pleura tanpa adanya trauma.^{1,2} *Pneumothorax* spontan dibagi menjadi dua sub tipe, yakni primer dan sekunder.^{1,3} *Pneumothorax* spontan sekunder adalah kondisi yang berlawanan dengan *pneumothorax* spontan primer, kondisi ini terjadi pada pasien dengan penyakit paru yang mendasarinya, seperti penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).²

Pneumothorax spontan sekunder lebih banyak terlihat pada pasien usia lanjut (60-65 tahun). Insiden *pneumothorax* spontan sekunder masing-masing adalah 6,3 dan 2 kasus untuk pria dan wanita per 100.000 pasien. Rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 3:1. Penyakit paru obstruktif kronis menjadi penyebab kejadian 26 *pneumothorax* per 100.000 pasien.¹ Penyakit paru obstruktif kronis merupakan penyebab tersering pada *pneumothorax* spontan sekunder, kasusnya bisa mencapai sepertiga kasus *pneumothorax* spontan.⁴

Pneumothorax spontan dianggap paling sering terjadi saat istirahat tanpa riwayat komponen aktivitas. Pasien sering mengeluhkan nyeri dada ipsilateral yang tajam atau sesak napas akut dan peningkatan kerja pernapasan, terutama pasien dengan *pneumothorax* spontan sekunder. Takikardia adalah salah satu temuan pemeriksaan fisik yang paling umum, namun pada pasien dengan *pneumothorax* spontan yang lebih kecil (kurang dari 15% dari hemitoraks), hasil pemeriksaan mungkin biasa-biasa saja. Untuk pasien dengan *pneumothorax* spontan yang lebih besar (lebih dari 15%), dapat terjadi penurunan gerakan dinding dada, penurunan ipsilateral, atau tidak adanya suara napas, distensi vena jugularis, pulsus paradoksus, hipersonor pada perkusi, dan penurunan *vocal fremitus*.³

Pneumothorax spontan dianggap sebagai masalah klinis yang umum dan relatif tidak berbahaya, namun dapat mengancam jiwa jika berkembang menjadi *tension pneumothorax*.^{3,9} *Tension pneumothorax* ditandai dengan takikardia progresif, gangguan pernapasan, berkeringat, hipotensi, dan pucat akibat hipoksemia, pergeseran mediastinum, dan penurunan aliran balik vena.⁹ Penting untuk membuat diagnosis *tension pneumothorax* pada pemeriksaan fisik.¹ Pada kasus ini kecurigaan terjadinya *tension pneumothorax* oleh penulis didasari hasil temuan dari pemeriksaan fisik seperti takipnea, takikardia, dan hipoksia. Kecurigaan ini kemudian diperkuat dengan hasil radiologi.

Secara teoritis, hipotensi merupakan salah satu penanda kondisi *tension pneumothorax*, namun hal ini berbeda pada kasus yang penulis dapatkan. Pasien datang dengan tekanan darah yang meningkat. Dalam penelitian Yoon JS, dkk. disebutkan bahwa *tension pneumothorax* lebih sering terjadi pada kasus PPOK.⁹ Hipertensi yang dikombinasikan dengan PPOK dapat meningkatkan risiko perkembangan *tension pneumothorax*.

Foto polos toraks sering digunakan untuk diagnosis awal *pneumothorax*, karena biayanya yang relatif murah dan mudah dilakukan di samping tempat tidur pasien (*bedside*). Standar tradisional untuk evaluasi *pneumothorax* adalah dengan ekspirasi, foto polos toraks dengan posisi tegak. *Computerized tomography* (CT) scan dada, yang dianggap sebagai standar emas dalam diagnosis *pneumothorax*, memiliki sensitivitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan foto polos toraks.⁴

Panduan British Thoracic Society (BTS) menguraikan manajemen awal *pneumothorax* spontan sekunder, jika tidak terdapat gangguan hemodinamik, dengan tiga pilihan terapi:^{2,3}

1. Penatalaksanaan rawat inap konservatif jika SSP <1 cm di hilus.
2. Aspirasi dengan jarum 14–16G (*needle aspiration*) dan rawat inap untuk observasi jika *pneumothorax* spontan sekunder 1–2 cm di hilus.
3. <14-French *chest tube drainage* (CTD) jika pasien tidak stabil, sesak napas, jika *pneumothorax* >2 cm di hilus, atau >1 cm di hilus setelah upaya aspirasi.

Jika terdapat gangguan hemodinamik, maka dekompresi jarum harus segera dilakukan dengan menggunakan kateter intravena ukuran 14G di sela iga kedua linea midklavikula atau sela iga ke empat/kelima linea midaksilaris, kemudian direkomendasikan untuk diikuti dengan

penyisipan *chest tube drainage*.^{2,4} Pada kasus ini, pasien mengalami gangguan hemodinamik sehingga harus segera dilakukan dekompresi jarum kemudian dilanjutkan dengan pemasangan *chest tube drainage*.

Beberapa studi awal menunjukkan bahwa suplementasi oksigen dapat membantu mempercepat resolusi *pneumothorax*, namun harus berhati-hati dalam konteks sistem saraf pusat (SSP) karena banyak pasien dapat berisiko gagal napas tipe 2.²

Tabel 1. Panduan penatalaksanaan *pneumothorax*⁴

Pneumothorax Size (% of hemithorax)	Interventions with Options
<15-20%	Observation and oxygen
≥20% (asymptomatic)	1) Pigtail catheter placement 2) Needle aspiration
≥20% (symptomatic)	1) Pigtail catheter placement 2) Chest tube placement
Tension pneumothorax	1) Immediate needle decompression then followed by placement of pigtail catheter or chest tube 2) Immediate pigtail catheter placement 3) Immediate chest tube placement
Pneumothorax with hemothorax	Chest tube placement

Kesimpulan

Pneumothorax spontan sekunder merupakan komplikasi yang sering dialami oleh penderita penyakit paru obstruktif kronis. Pasien umumnya mengalami keluhan berupa nyeri dada, sesak napas, dan takikardia. Diagnosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan radiologi berupa foto polos toraks dan CT scan dada yang merupakan standar baku emas diagnosis *pneumothorax*. Pada kasus tertentu, *pneumothorax* spontan sekunder dapat berubah menjadi *tension pneumothorax*. Tata laksana pada kasus *pneumothorax* spontan sekunder dapat dilakukan secara konservatif, *needle aspiration*, dan *chest tube drainage*. Pada kasus *tension pneumothorax*, maka harus segera dilakukan tindakan *needle decompression*.

DAFTAR PUSTAKA

1. McKnight CL, Burns B. Pneumothorax [Internet]. StatPearls. 2022 [cited 20 february 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441885/>
2. Nava G.W, Walker SP. Management of the Secondary Spontaneous Pneumothorax: Current Guidance, Controversies, and Recent Advances. *J. Clin. Med.* 2022;11(5):1173.
3. Costumbrado J, Ghassemzadeh S. Spontaneous Pneumothorax. StatPearls. 2022 [cited 20 february 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459302/>
4. Chong ID, Chao A, Hunter-Behrend M, et al. Diagnosis and management of spontaneous pneumothorax in the emergency department: a review of the most current clinical evidence for diagnosis and treatment. *Pulm Res Respir Med Open J.* 2016; 3(2):23-9.
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Penyakit Paru Obstruktif Kronis, Diagnosis dan Penatalaksanaan. Penerbit Universitas Indonesia. 2016.
6. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *European Respiratory Review* 2010;19:217-9.
7. Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Update 2021.
8. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. StatPearls. 2022 [cited 25 february 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
9. Yoon JS, Choi SY, Suh JH, et al. Tension pneumothorax, is it a really life-threatening condition?. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:197.

Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots* Secara *in vitro* pada Sel 3T3/NIH, MCF-7, dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal

Yogie Handoko, Juniar Kalpika Resmi, Heni Rachmawati

Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

Abstrak

Silymarin merupakan senyawa alam yang berasal dari tanaman *Silybum marianum* yang berpotensi untuk mengobati berbagai gangguan pada organ hati, namun bioavailabilitasnya rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan nanoemulsi *silymarin-carbon dots*, mengkaji parameter karakteristik serta interaksi nanoemulsi *silymarin-carbon dots* pada berbagai lini sel secara *in vitro*. Fasa minyak nanoemulsi dibuat dengan teknik pengadukan ringan dari *castor oil:cremophor* RH 40 (surfaktan):PEG400 (ko-surfaktan) dengan rasio 1:8:1; kemudian dikarakterisasi berdasarkan penampakan fisik, ukuran *droplet*, indeks polidispersitas, zeta potensial, efisiensi penjerapan, serta stabilitas fisiko-kimia pada penyimpanan dalam kondisi ruang selama 2 minggu. Toksisitas diuji secara *in vitro* melalui nilai IC_{50} dengan metode [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium] menggunakan sel NIH/3T3, MCF-7, dan MDA-MB, sedangkan kemampuan penetrasi sediaan nanoemulsi dibandingkan dengan sediaan larutan *silymarin* pada sel MCF-7 menggunakan mikroskop konfokal setelah inkubasi selama 3 dan 6 jam. Hasil pengukuran *droplet*, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan efisiensi penjerapan berturut-turut 27,95±4,31 nm; 0,296±0,09; -11,81 mV; dan 91,92±0,04%. Pengujian stabilitas setelah 2 minggu tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada karakteristik nanoemulsi *silymarin*. Nilai IC_{50} nanoemulsi dan larutan *silymarin* untuk MCF-7 adalah 30,67 µg/ml dan 45,40 µg/ml, sedangkan MDA-MB 37,5 µg/ml dan 39,14 µg/ml. Kemampuan berpenetrasi nanoemulsi ke dalam sel MCF-7 adalah 12,5 µg/ml setelah inkubasi selama 3 dan 6 jam. Sistem nanoemulsi yang dikembangkan berpotensi meningkatkan nilai terapeutik *silymarin*.

Kata kunci: *silymarin*, nanoemulsi, *carbon dots*, NIH/3T3, MCF-7, MDA-MB, mikroskop konfokal

Abstract

Silymarin is a natural compound from *Silybum marianum* which has potential to treat various liver diseases, but it has low bioavailability. This study aimed to develop *silymarin-carbon dots* nanoemulsion, determine characterization parameters and interactions of *silymarin-carbon dots* nanoemulsion at various cell lines. Nanoemulsion oil phase was prepared from castor oil: cremophor RH40 (surfactant): PEG400 (co-surfactant) with a ratio 1:8:1. Mild stirring method was applied for nanoemulsion preparation followed by characterization including visual appearance, droplet size, polydispersity index, zeta potential, entrapment efficiency, and physicochemical stability under normal storage condition for 2 weeks. Toxicity determined by IC_{50} using 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium] method using NIH/3T3, MCF-7, and MDA-MB cells. Nanoemulsion penetration ability was compared to *silymarin* solution on MCF-7 cell using confocal microscope after 3 and 6-hours incubation. The results of droplet measurement, zeta potential, polydispersity index, and entrapment efficiency was 27,95±4,31 nm; 0,296±0,09; -11,81 mV; and 91,92±0,04%, respectively. According to stability data, the nanoemulsion showed no significant changes in the entrapment efficiency as well as the physical characteristics. The IC_{50} value of *silymarin* nanoemulsion and solution was 30,67µg/ml and 45,40µg/ml for MCF-7; and was 37.50 µg/ml and 39.14 µg/ml for MDA-MB. The nanoemulsion containing *silymarin* is potential to penetrate MCF-7 cell line at concentration of 12.5 µg/ml both after three and six-hours incubation. The developed nanoemulsion is a promising system to improve the therapeutic value of *silymarin*.

Keywords: silymarin, nanoemulsion, carbon dots, NIH/3T3, MCF-7, MDA-MB, confocal microscope

Pendahuluan

Silymarin merupakan suatu campuran senyawa golongan flavonoid dan polifenol (flavonolignan) yang diperoleh dari tanaman *Silybum marianum*. Secara tradisional, *silymarin* telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit *liver*. Kandungan senyawa yang terdapat di dalam *silymarin* meliputi *silibinin* (70-80%), *isosilibinin* (0,5%), *silychristin* (20%), dan *silidianin* (10%). Banyak studi yang meneliti, bahwa *silymarin* memiliki khasiat untuk memperbaharui jaringan, memiliki aktivitas antioksidan, dan hepatoprotektor. Selain itu, dari beberapa hasil uji pun ditemukan bahwa *silymarin* memiliki efek *adjuvan* pada jenis-jenis sel tumor lainnya.¹

Silymarin mempunyai bioavailabilitas yang rendah sebagai dampak langsung rendahnya kelarutan *silymarin* dalam air serta metabolisme hati yang cepat.² Oleh sebab itu, suatu sistem penghantaran untuk *silymarin* yang baik perlu dikembangkan. Berbagai macam pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas *silymarin*, antara lain pembuatan *silymarin* di dalam nanopartikel, liposom, *soft gel capsule*, glikosida, dan fosfolipid. Pada penelitian sebelumnya telah dikembangkan *curcumin* yang terenkapsulasi dalam sistem nanoemulsi dan terbukti menunjukkan peningkatan berbagai faktor seperti stabilitas fisikokimia, permeabilitas, aktivitas biologi, serta waktu simpan.³

Pada penelitian ini, dilakukan enkapsulasi *silymarin* ke dalam sistem nanoemulsi yang telah dikembangkan tersebut serta dilakukan kajian dengan berbagai parameter, termasuk interaksinya pada berbagai lini sel secara *in vitro*. Nanoemulsi merupakan salah satu sistem pembawa yang sesuai untuk senyawa obat yang bersifat hidrofobik. Nanoemulsi merupakan suatu sistem dispersi minyak dalam air yang stabil secara termodinamika, dan karena memiliki ukuran *droplet* yang kecil, nanoemulsi mempunyai keunggulan dapat meningkatkan permeabilitas senyawa obat untuk menembus membran sel.⁴ Ukuran *droplet* nanoemulsi yang lebih kecil dari panjang gelombang cahaya tampak, membuat nanoemulsi terlihat transparan secara visual.⁵

Menurut Tang et al. (2014), respons biologi merupakan hal yang krusial dalam pengembangan suatu *nanomedicine*, dan pada penelitian ini dilakukan uji sitotoksik terhadap ketiga lini sel kanker, yaitu NIH/3T3, MCF-7, dan MDA-MB untuk melihat respons biologi dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots* serta uji penetrasi sel dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots*, di mana digunakan *carbon dots* sebagai penanda pendar yang memiliki ukuran diameter 2-10 nm.^{6,7} Ukurannya yang kecil dan rendahnya toksisitas dari *carbon dots*, merupakan dasar pemilihan sebagai penanda lokasi adanya *silymarin* di dalam sel uji. Pengamatan interaksi nanoemulsi *silymarin-carbon dots* dilakukan dengan bantuan mikroskop konfokal, atau *confocal laser scanning microscopy* (CLSM), yang merupakan teknik *imaging* optik untuk meningkatkan resolusi dan kontras gambar dengan adanya *pinhole* untuk menghalangi cahaya *out-of-focus* dalam pembentukan gambar.⁸

Metode Penelitian

Formulasi nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Vial kosong beserta tutup dan *stirrer* ditimbang sebagai berat kosong. Sejumlah *castor oil* dan *silymarin* dimasukkan ke dalam vial tersebut dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Sejumlah *cremophor* RH 40 ditambahkan ke dalam vial tersebut dan diaduk kembali dengan *magnetic stirrer*. Setelah itu, sejumlah PEG 400 dan *carbon dots* juga ditambahkan ke dalam vial dan diaduk kembali dengan *magnetic stirrer*. Kemudian, vial dimasukkan ke dalam sonikator dan dilakukan sonikasi selama rentang waktu tertentu. Selanjutnya, sejumlah dapar *phosphate* pH 6,4 ditambahkan sekaligus hingga terbentuk sistem nanoemulsi yang transparan dan homogen.

Karakterisasi ukuran, indeks polidispersitas, dan zeta potensial nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Pengamatan ukuran *droplet*, muatan partikel, dan distribusi ukuran partikelnya dilakukan dengan DelsaTMNano C *Particle Analyzer*. Alat terlebih dahulu diatur modenyanya, baik sebagai *particle size* ataupun *zeta potential analyzer*.

Penentuan efisiensi penyerapan nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Efisiensi pemuatan zat aktif di dalam nanoemulsi dapat ditentukan dengan melihat perbedaan antara jumlah zat aktif dalam formula secara teoritis dengan jumlah zat aktif yang terjerat setelah disentrifugasi. Awalnya sejumlah sampel dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifugasi, lalu disentrifugasi dengan kecepatan tertentu selama rentang waktu yang telah ditentukan. Zat aktif yang bebas akan mengendap dan zat aktif yang terjerat dapat dipisahkan. Zat aktif yang terjerat ini kemudian diukur dengan metode HPLC. Efisiensi penyerapan (EP) zat aktif dalam nanoemulsi dihitung dengan persamaan berikut:

$$\%EP = \frac{\text{zat aktif yang terjerat}}{\text{zat aktif yang ditambahkan dalam formula}} \times 100\%$$

Uji stabilitas nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Pengamatan terhadap stabilitas fisik sediaan pada suhu ruang dilakukan selama 2 minggu dengan mengukur ukuran *droplet*, indeks polidispersitas, dan efisiensi penjerapan pada hari ke-1, 2, 5, 7, 12, dan 14. Parameter lain yang diamati adalah kejernihan, homogenitas, dan warna sediaan.

Preparasi kultur sel

Dilakukan preparasi medium, sel diambil dari tabung *cryotank*, kultur sel dipindahkan ke dalam *showcase* 20°C selama beberapa menit. Kemudian, kultur sel di-*thawing* dengan *waterbath* pada suhu 37°C selama 2 menit. Dilakukan penggantian medium, dan sejumlah volume suspensi sel dipindahkan ke dalam *flask* kultur, inkubasi pada suhu dan kadar CO₂ 5% (kecuali sel MDA-MB, CO₂ 0%) hingga sel memadat di dasar *flask*. Subkultur dilakukan menggunakan trypsin-EDTA. Setelah itu, kuantifikasi sel dilakukan dengan hemasitometer, jumlah sel dari 4 grid dihitung dan hasilnya merupakan representatif jumlah total sel di dalam *flask*. Terakhir, sejumlah volume tersebut dimasukkan ke dalam 96-*well plate* sesuai dengan jumlah sel yang dibutuhkan pada tiap *well* dan diinkubasi selama 24 jam.

Penetapan nilai IC₅₀ nanoemulsi *silymarin-carbon dots* terhadap lini sel uji

Lini sel NIH/3T3, MCF-7, dan MDA-MB ditanam dalam 96-*well plate* hingga memenuhi sekitar 70-80% dasar *well*. Dilakukan preparasi senyawa uji yaitu nanoemulsi *silymarin*, larutan *silymarin*, serta blanko dengan berbagai konsentrasi yaitu 1,56 µg/ml; 3,13 µg/ml; 6,25 µg/ml; 12,5 µg/ml; 25 µg/ml; dan 50 µg/ml. Setelah proses preparasi, senyawa uji didistribusikan pada tiap *well*, selanjutnya diinkubasi selama 24-48 jam. Sebanyak 20 µl MTS ditambahkan kemudian diinkubasi selama 3 jam. Pengukuran absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 490 nm lalu ditentukan nilai rata-rata absorbansi. Dilakukan perhitungan rasio absorbansi viabilitas sel terhadap kontrol. Nilai IC₅₀ dihitung melalui hasil regresi linear yang menunjukkan hubungan antara konsentrasi senyawa uji dengan rasio viabilitas sel. Hasil IC₅₀ dari nanoemulsi *silymarin* dan larutan *curcumin* dibandingkan dengan *student's t-test*.

Uji penetrasi dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots* pada sel MCF-7

Lini sel MCF-7 ditanam pada *coverslip - bottom dish* hingga memenuhi sekitar 70-80% dasar *well*. Dilakukan preparasi senyawa uji yaitu nanoemulsi *silymarin*, larutan *silymarin*, serta blanko nanoemulsi dengan konsentrasi 12,5 µg/ml. Pada jam ke-3 dan 6, medium dibuang dan dilakukan pembilasan dengan PBS. Setelah itu dilakukan fiksasi menggunakan sejumlah *paraformaldehyde* 3,7% dan diwarnai dengan pewarna DAPI untuk diamati di bawah mikroskop konfokal.

Hasil dan Pembahasan

Formulasi nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Silymarin memiliki rentang efek farmakologi yang luas, meliputi aktivitas antioksidan, menstimulasi sintesis protein dan regenerasi sel, aktivitas antidiabetes, *cardioprotection*, antifibrosis, antiinflamasi, antikanker, dan dapat memodulasi sistem imun tubuh. Walaupun demikian, *silymarin* memiliki nilai kelarutan dalam air sebesar 0,04 mg/ml, mengindikasikan sifatnya yang sukar larut dalam air, dan menyebabkan rendahnya absorpsi dalam saluran pencernaan.²

Sediaan nanoemulsi mengandung *silymarin* dan *carbon dots* dibentuk secara spontan dengan penggunaan energi rendah. Untuk mencapai hal tersebut diperlukan surfaktan dalam jumlah besar sebagai penstabil ukuran *droplet* minyak. Fasa minyak pada nanoemulsi terdiri dari *castor oil*, *cremophor* RH 40 sebagai surfaktan, dan *polyethylene glycol* 400 sebagai ko-surfaktan dengan rasio 1:8:1, serta *carbon dots* sebagai penanda pendar. *Castor oil* dipilih sebagai fasa minyak karena dapat melarutkan *silymarin* dengan baik. Penggunaan surfaktan dan ko-surfaktan dalam formula ditujukan untuk menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air sehingga nilainya mendekati nol dan dapat membentuk lapisan secara kontinu pada permukaan *droplet* untuk melindungi zat aktif dari reaksi kimia atau reaksi degradasi enzimatik yang dapat merusak efektivitas zat aktif tersebut.³ Nanoemulsi *silymarin* terbentuk secara spontan setelah ditambahkan dapar *phosphate* dan *carbon dots* dengan pengadukan ringan. *Carbon dots* merupakan suatu golongan karbon nanomaterial yang memiliki ukuran 2-10 nm dan memiliki berbagai macam panjang gelombang eksitasi dan emisi. Tujuan penggunaan *carbon dots* adalah sebagai penanda pendar pada nanoemulsi *silymarin*, sehingga memudahkan pengamatan lokalisasi tetesan minyak mengandung *silymarin* jika digunakan mikroskop konfokal. Pada penelitian ini ditetapkan panjang gelombang eksitasi dan emisi untuk *carbon dots* adalah 488 nm dan 520 nm agar memberikan warna hijau pada nanoemulsi *silymarin*.

Karakterisasi nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Hasil karakterisasi ukuran *droplet*, indeks polidispersitas, dan zeta potensial adalah 27,95±4,31 nm; 0,296±0,09; dan -11,81 mV. Nilai indeks polidispersitas kurang dari 0,5 menandakan bahwa persebaran ukuran partikel dalam nanoemulsi dapat dikatakan seragam.⁹ Ukuran partikel nanoemulsi yang lebih kecil dari 50 nm merupakan parameter yang penting dari karakteristik sediaan, studi menunjukkan adanya ukuran partikel yang lebih kecil akan meningkatkan penetrasi sediaan ke dalam sel dan memberikan efek retensi pada sel target.⁶ Menurut

penelitian, stabilitas fisik nanoemulsi tidak hanya ditentukan oleh nilai zeta potensial. Banyaknya jumlah surfaktan yang digunakan pada formula sehingga mampu melapisi permukaan lapisan minyak dengan baik dan terbentuk jarak yang baik antara satu globul dengan globul lain juga merupakan faktor penting. Nilai zeta potensial yang negatif diakibatkan oleh penambahan *carbon dots* pada formulasi, di mana permukaan *carbon dots* memiliki muatan negatif yang tinggi, sehingga nilai zeta potensial nanoemulsi *silymarin-carbon dots* menjadi negatif. Hasil evaluasi efisiensi penyerapan menunjukkan bahwa *silymarin* terenkapsulasi dengan baik dalam sistem nanoemulsi. Pengukuran efisiensi penyerapan dilakukan dengan spektrofotometri UV-Vis pada absorbansi panjang gelombang 288 nm, yang merupakan absorbansi panjang gelombang maksimum dari *silymarin*. Hasil efisiensi penyerapan nanoemulsi yang didapatkan sebesar $91,92 \pm 0,04\%$.

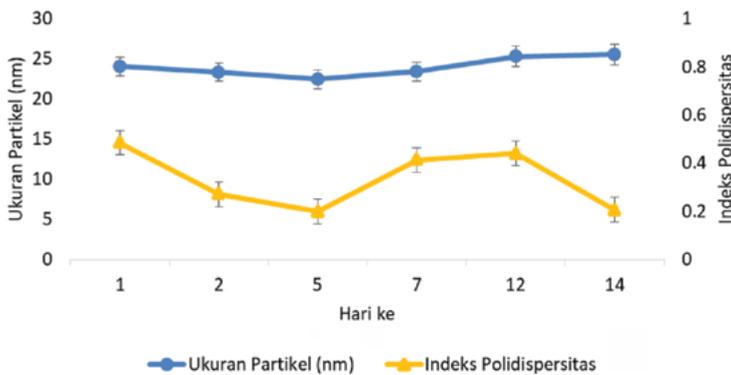
Uji stabilitas fisik nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Uji stabilitas dilakukan selama 2 minggu di mana sediaan disimpan dalam kondisi ruang yang terlindung dari cahaya matahari. Parameter yang diukur di antaranya adalah ukuran *droplet*, indeks polidispersitas, dan efisiensi penyerapan pada hari ke-1, 2, 5, 7, 12, dan 14. Parameter lain yang diamati adalah kejernihan dan warna sediaan pada **Gambar 3**. Hasil rata-rata uji dari hari ke-1 sampai ke-14 dapat dilihat pada **Tabel 1**.

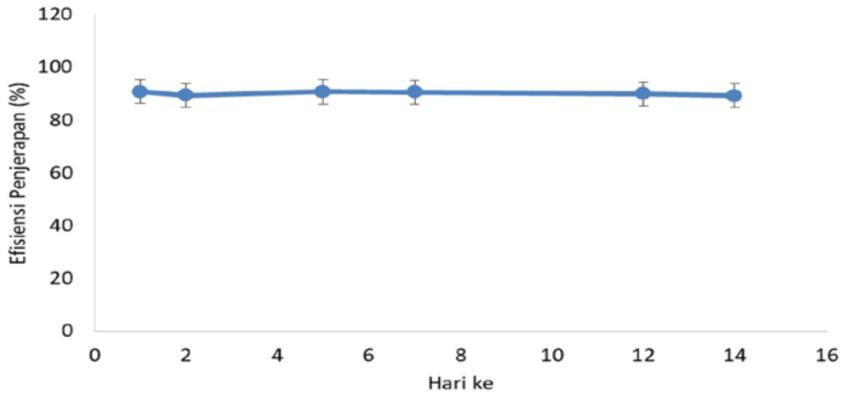
Tabel 1 Hasil uji stabilitas nanoemulsi *silymarin-carbon dots* selama 2 minggu (n=3)

Hari ke-	Nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i>		
	Ukuran <i>droplet</i> (nm)	Indeks polidispersitas	Efisiensi penyerapan (%)
1	24,03	0,49	90,80
2	23,33	0,27	89,36
5	22,43	0,199	90,69
7	23,40	0,41	90,58
12	25,27	0,44	90,02
14	25,57	0,21	89,25

Hasil pengujian menunjukkan bahwa ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan efisiensi penyerapan relatif stabil selama penyimpanan. Grafik stabilitas dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Gambar 2**.

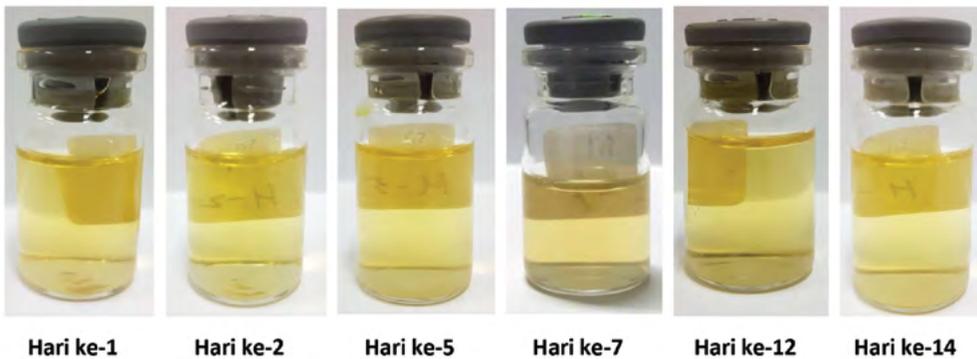


Gambar 1. Grafik stabilitas fisik ukuran partikel dan indeks polidispersitas dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots* pada penyimpanan kondisi ruang selama 2 minggu (*mean*±SD, n=3)



Gambar 2. Grafik stabilitas fisik efisiensi penjerapan dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots* pada penyimpanan kondisi ruang selama 2 minggu (*mean*±SD, n=3)

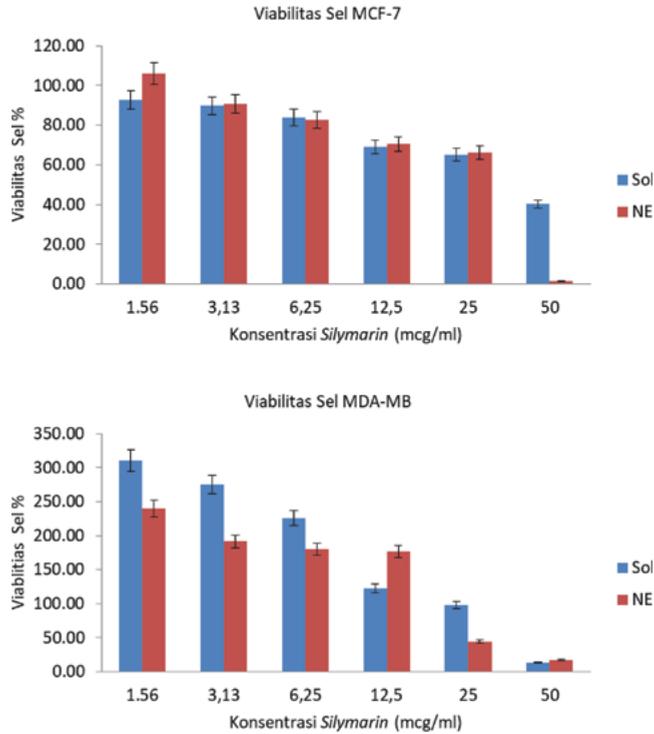
Secara visual, nanoemulsi tetap transparan dan tidak mengalami perubahan kejernihan, perubahan warna sediaan, ataupun pembentukan endapan dari hari ke-1 hingga hari ke-14 (Gambar 3).



Gambar 3. Penampakan visual sediaan nanoemulsi *silymarin-carbon dots* selama 2 minggu

Penetapan nilai IC₅₀ nanoemulsi *silymarin-carbon dots*

Penetapan nilai IC₅₀ atau konsentrasi minimal yang dapat membunuh 50% populasi sel dari sediaan nanoemulsi mengandung *silymarin* dan *carbon dots* dilakukan pada berbagai lini sel yakni NIH/3T3 (*cell line mouse embryo fibroblast*), MCF-7 (*cell line human breast adenocarcinoma*), MDA-MB (*cell line human breast adenocarcinoma*) secara *in vitro*. Nilai IC₅₀ penting ditetapkan untuk pelaksanaan uji selanjutnya yaitu uji penetrasi, menggunakan konsentrasi yang aman pada sel uji. Sebagai pembandingan digunakan larutan *silymarin* dengan konsentrasi yang sama.



Gambar 4. Grafik persentase viabilitas sel terhadap konsentrasi *silymarin* dalam nanoemulsi (NE) dan larutan *silymarin* dalam *dimethyl sulfoxide*/DMSO (Sol); ($mean \pm SD, n=3$)

Pada **Gambar 4**, dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi *silymarin* dalam nanoemulsi, maka jumlah sel hidup semakin berkurang. Penentuan nilai IC_{50} dilakukan dengan menggunakan persamaan regresi linear dari grafik tersebut. Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh nilai IC_{50} dari tiap model sel yang digunakan sebagaimana ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2 Hasil rata-rata uji sitotoksitas nanoemulsi *silymarin-carbon dots* dan larutan *silymarin* pada tiap lini sel ($n = 3$)

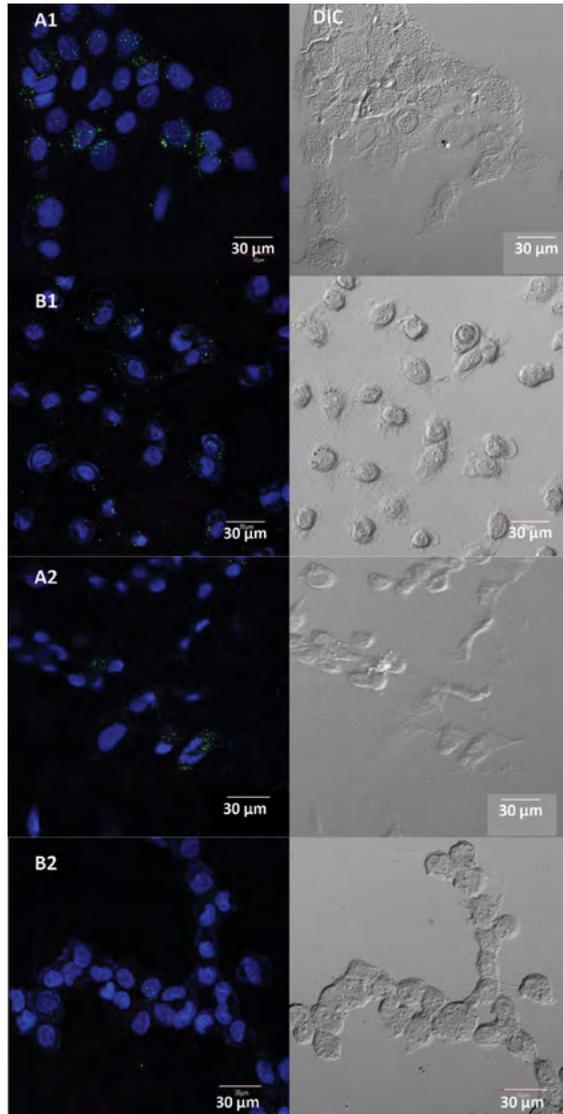
Lini sel	Larutan <i>silymarin</i>		Nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i>		<i>p</i>
	Nilai IC_{50} ($\mu g/ml$)	Standar deviasi	Nilai IC_{50} ($\mu g/ml$)	Standar deviasi	
3T3/NIH	-	-	-	-	-
MCF-7	45,40	3,28	30,67	1,56	0,002
MDA-MB	39,14	0,52	37,50	3,66	0,486

Menurut data **Tabel 2**, dapat terlihat bahwa nilai IC_{50} nanoemulsi *silymarin* lebih rendah dibandingkan dengan bentuk larutannya. Dengan analisis statistik *student t-test* ($p < 0,05$), didapatkan bahwa sel MCF-7 memiliki respons yang berbeda bermakna terhadap bentuk larutannya, namun pada sel MDA-MB tidak menunjukkan hasil yang berbeda bermakna. Pada sel 3T3 tidak dapat dilakukan interpretasi karena adanya anomali data.

Kajian interaksi dari nanoemulsi *silymarin-carbon dots* pada sel MCF-7 menggunakan mikroskop konfokal

Sel yang digunakan pada uji penetrasi sel adalah MCF-7, yaitu sel yang paling sensitif terhadap sediaan uji. Kajian interaksi nanoemulsi *silymarin-carbon dots* terhadap MCF-7 dilakukan dengan menggunakan mikroskop konfokal pada waktu inkubasi 3 dan 6 jam. Pengamatan

dilakukan untuk melihat lokasi nanoemulsi pada atau sekitar inti sel dengan bantuan *carbon dots* yang ditunjukkan dengan titik-titik berwarna hijau.



Gambar 5. Hasil uji penetrasi sel dengan mikroskop konfokal pada sel MCF-7; (A1) nanoemulsi *silymarin-carbon dots* diinkubasi selama 6 jam;(B1) larutan *silymarin-carbon dots* diinkubasi selama 3 jam; (A2) nanoemulsi *silymarin-carbon dots* diinkubasi selama 6 jam, (B2) larutan *silymarin-carbon dots* diinkubasi selama 6 jam dan (DIC-bentuk sel) pada bagian kanan.

(DAPI-cahaya biru, *carbon dots*-cahaya hijau), dengan perbesaran 60x.

Dari hasil pengamatan ditunjukkan adanya perbedaan intensitas cahaya warna hijau antara nanoemulsi *silymarin* dan larutan *silymarin*, walaupun tidak berbeda tajam. Jumlah titik-titik berwarna hijau di sekitar inti sel pada nanoemulsi *silymarin* relatif lebih tinggi dibandingkan dengan larutannya. Hal ini memberikan kesimpulan awal bahwa nanoemulsifikasi meningkatkan penetrasi *silymarin* ke dalam sel dibandingkan dalam bentuk larutan. Mekanisme yang memperantarai proses ini belum bisa dijelaskan dan diperlukan percobaan yang relevan serta lebih mendetail.

Kesimpulan

Nanoemulsi *silymarin-carbon dots* yang dikembangkan memiliki karakteristik yang baik dibuktikan dengan hasil ukuran *droplet*, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan efisiensi penjerapan berturut-turut $27,95 \pm 4,31$ nm; $0,296 \pm 0,09$; $-11,81$ mV; dan $91,92 \pm 0,04\%$. Hasil uji stabilitas fisik setelah disimpan selama 2 minggu dalam kondisi ruang tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dari penampakan secara visual maupun karakteristik nanoemulsi, menunjukkan nanoemulsi *silymarin-carbon dots* yang dibuat memiliki stabilitas fisik yang baik. Pada penentuan nilai IC_{50} , nanoemulsi *silymarin-carbon dots* menunjukkan nilai IC_{50} yang lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan larutannya pada sel MCF-7. Sedangkan pada sel MDA-MB, nilai IC_{50} nanoemulsi *silymarin* tidak menunjukkan perbedaan dengan bentuk larutannya. Nanoemulsi *silymarin-carbon dots* menunjukkan kemampuan menembus membran sel MCF-7 setelah inkubasi selama 3 jam. Untuk mengonfirmasi kemampuan penetrasi ke dalam sel dan konsekuensinya, diperlukan percobaan yang relevan dan lebih detail.

Saran

Pada penentuan nilai IC_{50} dari MDA-MB sebaiknya diganti dengan lini sel lain, karena penumbuhan sel MDA-MB sendiri memerlukan inkubator yang berbeda sehingga relatif kurang efisien. Selain itu, uji penetrasi juga sebaiknya dilakukan pada setiap lini sel untuk melihat interaksi *silymarin-carbon dots* terhadap variasi sel kanker lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fehér J and Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Current pharmaceutical biotechnology* 2012;13(1):210-7.
2. Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin. *Alternative medicine review* 2011;16(3):239.
3. Rachmawati H, Budiputra DK, Mauludin R. Curcumin nanoemulsion for transdermal application: formulation and evaluation. *Drug development and industrial pharmacy* 2015;41(4):560-6.
4. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech* 2015;5:123-7.
5. Gupta A, Eral HB, Hatton TA, Doyle PS. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft matter* 2016;12(11):2826-41.
6. Tang L, Yang X, Yin Q, Cai K, Wang H, Chaudhury I, et al. Investigating the optimal size of anticancer nanomedicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014;111(43):15344-9.
7. Permatasari FA, Fukazawa H, Ogi T, Iskandar F, Okuyama K. Design of pyrrolic-N-rich carbon dots with absorption in the first near-infrared window for photothermal therapy. *ACS Applied Nano Materials* 2018;1(5):2368-75.
8. Ogodescu A, Morvay AA, Ogodescu E, Rusu LC, Sala C, Zetu I, et al. Visualization of resin penetration into enamel caries lesions of temporary teeth—a confocal microscopic study. *Rev. Chim* 2012;63:82-5.
9. Wu L, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. *Advanced drug delivery reviews* 2011;63(6):456-69.



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT
Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots*
Secara *in vitro* pada Sel NIH/3T3, MCF-7,
dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal

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	<p>Berikut adalah pernyataan yang BENAR mengenai <i>silymarin</i>, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Senyawa alam dari tumbuhan <i>Silybum marianum</i>B. Berpotensi untuk mengobati berbagai gangguan pada organ hatiC. Memiliki kelarutan air yang baikD. Memiliki bioavailabilitas yang rendah
2	<p>Senyawa berikut yang terdapat di dalam <i>silymarin</i> dengan proporsi sebesar 70-80% adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. <i>Silibinin</i>B. <i>Isosilibinin</i>C. <i>Silychristin</i>D. <i>Silidianin</i>
3	<p>Beberapa aktivitas biologis yang potensial dihasilkan oleh <i>silymarin</i> adalah sebagai berikut, yaitu</p> <ul style="list-style-type: none">A. Memperbaharui jaringanB. AntioksidanC. HepatoprotektorD. Semua jawaban benar
4	<p>Faktor yang memengaruhi bioavailabilitas <i>silymarin</i> yang rendah adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Kelarutannya dalam air yang rendahB. Metabolisme hepatic berlangsung cepatC. A dan B benarD. A dan B salah
5	<p>Teknologi penghantaran yang dikembangkan untuk <i>silymarin</i> dan terinspirasi dari hasil pengembangan penghantaran <i>curcumin</i> yang terbukti menunjukkan peningkatan berbagai faktor seperti stabilitas fisikokimia, permeabilitas, aktivitas biologi, serta waktu simpan adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. FosfolipidB. NanoemulsiC. LiposomD. <i>Soft gel capsule</i>
6	<p>Berikut adalah pernyataan yang BENAR mengenai nanoemulsi, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. Sesuai untuk senyawa obat yang bersifat hidrofobikB. Merupakan suatu sistem dispersi minyak dalam air yang stabil secara termodinamikaC. Memiliki ukuran <i>droplet</i> yang kecil, sehingga dapat meningkatkan permeabilitas senyawa obat untuk menembus membran selD. Ukuran <i>droplet</i> lebih besar dari panjang gelombang cahaya tampak





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT
Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots*
Secara *in vitro* pada Sel NIH/3T3, MCF-7,
dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal

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><i>Carbon-dots</i> pada nanoemulsi <i>silymarin</i> yang dikembangkan dalam penelitian ini berfungsi sebagai</p> <ul style="list-style-type: none">A. PelarutB. <i>Stabilizer</i>C. Penanda pendarD. Pengawet
8	<p>Dasar pemilihan <i>carbon dots</i> sebagai penanda lokasi adanya <i>silymarin</i> di dalam sel uji adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Memiliki ukuran kecil (2-10 nm)B. Memiliki potensi toksisitas rendahC. A dan B benarD. A dan B salah
9	<p>Jenis mikroskop yang digunakan dalam pengamatan interaksi nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> dalam penelitian ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Mikroskop konfokalB. Mikroskop elektronC. Mikroskop ultravioletD. Tidak ada jawaban yang benar
10	<p>Dalam sistem nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini, <i>castor oil</i> berfungsi sebagai</p> <ul style="list-style-type: none">A. PelarutB. SurfaktanC. Ko-surfaktanD. Pengawet
11	<p>Senyawa yang berfungsi sebagai surfaktan dalam sistem nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. <i>Castor oil</i>B. <i>Cremophor</i> RH 40C. PEG400D. <i>Carbon dots</i>
12	<p>Senyawa yang berfungsi sebagai ko-surfaktan dalam sistem nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. <i>Castor oil</i>B. <i>Cremophor</i> RH 40C. PEG400D. <i>Carbon dots</i>





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT
Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots*
Secara *in vitro* pada Sel NIH/3T3, MCF-7,
dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal

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	Rasio <i>castor oil</i> , <i>cremophor</i> RH 40, dan PEG400 yang digunakan dalam membuat nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini adalah A. 1:9:1 B. 2:8:1 C. 2:7:3 D. 1:8:1
14	Nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini menjalani uji stabilitas selama 2 minggu kemudian dievaluasi dengan beberapa parameter berikut, kecuali A. Ukuran <i>droplet</i> B. Indeks polidispersitas C. Efisiensi penjerapan D. pH
15	Berikut adalah jenis <i>cell line</i> yang digunakan dalam evaluasi interaksi nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini, kecuali A. NIH/3T3 B. Hep2 C. MCF-7 D. MDA-MB
16	Jenis larutan dapar yang digunakan dalam pembuatan nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini adalah dapar A. <i>Phosphate</i> B. <i>Acetate</i> C. <i>Bicarbonate</i> D. Tidak ada jawaban yang benar
17	Berdasarkan evaluasi karakteristik fisik nanoemulsi yang dihasilkan pada penelitian ini, indeks polidispersitas yang dihasilkan adalah $0,296 \pm 0,09$. Hal ini menunjukkan A. Ukuran <i>droplet</i> sangat kecil B. Persebaran ukuran partikel dalam nanoemulsi dapat dikatakan seragam karena indeks polidispersitas $< 0,5$ C. Semua jawaban benar D. Semua jawaban salah
18	Berikut adalah pernyataan yang BENAR mengenai ukuran partikel dalam suatu sistem nanoemulsi, yaitu A. Ukuran <i>droplet</i> merupakan parameter penting untuk evaluasi nanoemulsi B. Ukuran <i>droplet</i> diinginkan < 50 nm C. Ukuran yang kecil akan meningkatkan penetrasi sediaan ke dalam sel dan memberikan efek retensi pada sel target D. Semua jawaban benar





CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT
Kajian Interaksi Nanoemulsi *Silymarin-Carbon-Dots*
Secara *in vitro* pada Sel NIH/3T3, MCF-7,
dan MDA-MB Menggunakan Mikroskop Konfokal

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
19	<p>Pengukuran efisiensi penyerapan untuk sistem nanoemulsi <i>silymarin-carbon dots</i> pada penelitian ini dilakukan dengan</p> <p>A. Spektrofotometri UV-Vis pada absorbansi panjang gelombang 288 nm B. Spektrofotometri Infrared pada absorbansi panjang gelombang 400 nm C. Spektrofotometri UV-Vis pada absorbansi panjang gelombang 400 nm D. Spektrofotometri Infrared pada absorbansi panjang gelombang 288 nm</p>
20	<p>Hasil evaluasi efisiensi penyerapan menunjukkan bahwa <i>silymarin</i> terenkapsulasi dengan baik dalam sistem nanoemulsi, yang dibuktikan dengan nilai efisiensi penyerapan sebesar</p> <p>A. 27,95±4,31% B. 45,43±0,05% C. 91,92±0,04% D. 100%</p>

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 telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://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.



Kromoblastomikosis

Penyakit Jamur yang Terabaikan

Danu Yulianto, Achmad Satya Negara, Harijono Kariosentono, Nugrohoaji Dharmawan, Nurrachmat Mulianto

Departemen Dermatologi dan Venereologi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Kromoblastomikosis merupakan infeksi jamur profunda pada kulit dan jaringan subkutan yang disebabkan oleh jamur berpigmen atau jamur *dematiaceous*. Penyakit ini merupakan endemi di daerah tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, dan Amerika Latin. Kromoblastomikosis lebih banyak ditemukan pada laki-laki dewasa yang bekerja di area pertanian, tukang kebun, maupun tukang kayu. Diagnosis kromoblastomikosis ditegakkan melalui pemeriksaan kerokan kulit, kultur mikroskopik, atau ditemukan sel *muriform* atau *medlar bodies* pada pemeriksaan histopatologi maupun kultur. Gambaran klinis bervariasi, lesi awal berupa papul yang menyebar secara lambat selama beberapa bulan sampai tahun, kemudian lesi akan membentuk suatu plak dengan bagian tengah atrofi. Banyak pasien tidak terdiagnosis pada tahap awal perkembangan penyakit dikarenakan tahap ini jarang terlihat. Pengobatan kromoblastomikosis meliputi pembedahan lesi awal dan terapi farmakologis dengan agen *antifungal* seperti *itraconazole*, yang paling umum digunakan dalam pengobatan kromoblastomikosis. Prognosis kromoblastomikosis tidak terlalu baik, kecuali pada lesi yang baru.

Kata kunci: *Kromoblastomikosis, penyakit terabaikan, sel muriform*

Abstract

Chromoblastomycosis is a deep fungal infection of the skin and subcutaneous tissue caused by pigmented or dematiaceous fungi. This disease is endemic in tropical and subtropical regions such as Asia, Africa, and Latin America. Chromoblastomycosis is more common in adult men who work in agricultural areas, work as gardeners, or as carpenters. The diagnosis of chromoblastomycosis is confirmed by the finding of muriform cells or medlar bodies obtained from skin scrapings, microscopic culture, or tissue histopathological examination. The clinical feature varies, the initial lesion is a papule that spreads slowly over several months or years, and then this lesion will form a plaque with atrophic center. Many patients go undiagnosed at the early stage of the disease because this stage is rarely seen. Treatment of chromoblastomycosis includes surgery for the initial lesion and pharmacological therapy using antifungal agent such as itraconazole, the most commonly used drug for the treatment of chromoblastomycosis. The prognosis for chromoblastomycosis is poor, except on new lesions.

Keywords: *chromoblastomycosis, neglected disease, muriform bodies*

Pendahuluan

Kromoblastomikosis (KBM) atau dikenal sebagai kromomikosis adalah infeksi jamur profunda pada kulit dan jaringan subkutan yang disebabkan oleh jamur berpigmen atau jamur *dematiaceous* yang mengakar ke dalam dermis dari lingkungan yang bersifat kronis residif.^{1,2} Diagnosis KBM menjadi kontroversi dalam beberapa dekade. Penyakit ini dilaporkan terjadi pada tahun 1914 di Brasilelah Maximilliano Willibaldo Rudolph, yang menulis *Über Die Brasilianische Figueira* (tentang pohon ara Brasil) pada sebuah jurnal di Jerman. Rudolph, yang bekerja sebagai dokter di negara bagian Minas Gerais di Brasil tengah, melihat enam pasien dengan lesi yang menonjol seperti kutil pada

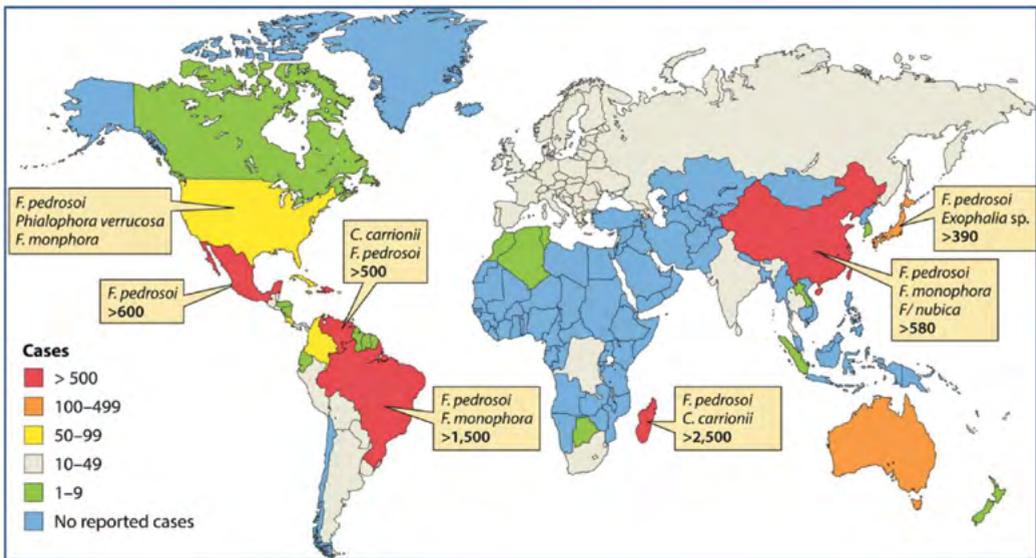
tungkai bawah, yang populer dikenal sebagai “pohon ara”. Rudolph melaporkan isolasi dua kultur jamur hitam dan beludru dari empat pasien ini dengan gambaran mikroskopis cukup mirip dengan *Fonsecaea pedrosoi*, yaitu salah satu penyebab yang paling banyak pada kasus KBM di wilayah tersebut. Artikel lain sebelumnya menyatakan bahwa terdapat beberapa klinisi dan bukti epidemiologi kasus misetoma di Madagaskar pada tahun 1903 dan 1909 yang dilaporkan oleh Bruas dan Fontoynt, namun kemungkinan bukan merupakan “kaki Madura” atau kasus misetoma, melainkan KBM. Demikian pula, Hoffmann mencatat bahwa pada tahun 1904, Guiteras telah mengamati kasus “chapa” (piring) di Kuba, sebuah nama populer untuk penyakit yang menyerupai infeksi KBM.²⁻⁶

Nama *chromoblastomycosis* digunakan untuk pertama kalinya pada tahun 1922 oleh Terra dkk. di Brasil untuk membedakan penyakit ini dengan penyakit jamur *cutaneous* yang dikenal sebagai “*verruous dermatitis*”. Karena nama baru *chromoblastomycosis* menunjukkan bahwa agen etiologi penyakit berupa ragi berbentuk tunas di jaringan, Moore dan Almeida mengusulkan sebuah denominasi baru, *chromomycosis* sebagai pengganti *chromoblastomycosis*.⁷ Seiring waktu, nama kromomikosis digunakan sebagai payung untuk mencakup kelompok heterogen dan beragam penyakit mikosis yang disebabkan oleh spektrum fungi melanin (*dark-pigmented*) yang luas. Hal ini akhirnya dikoreksi pada tahun 1974 oleh Ajello dkk., yang menciptakan sebuah istilah baru, yaitu *phaeohyphomycosis* (PHM), untuk menentukan semua infeksi yang secara klinis dan patologis berbeda dari KBM. Berbagai nama populer dan ilmiah KBM di berbagai negara dapat dilihat pada Tabel 1.^{1,3,8}

Epidemiologi

Infeksi jamur ini ditemukan secara sporadis di Amerika Selatan, Amerika Tengah, dan jarang ditemukan di Amerika Utara. Infeksi juga ditemukan di area Karibia, Afrika, Australia, dan Jepang. Infeksi ini sering terjadi terutama pada pekerja laki-laki di pedesaan. Sebagian besar kasus dilaporkan di daerah beriklim tropis dan subtropis lembab yaitu di Amerika, Asia, dan Afrika. Tingkat tertinggi prevalensi dilaporkan di Meksiko, Kuba, Venezuela, Republik Dominika, Kolombia, dan Brasil. Kromomikosis di Asia sering dijumpai di Jepang, Sri Lanka, dan India.¹⁻³

Gambar 1. Distribusi global kromoblastomikosis berdasarkan rangkaian kasus yang dilaporkan.¹



Di negara-negara tropis dan subtropis, kejadian kromoblastomikosis lebih banyak ditemukan pada laki-laki dengan rentang usia 30-50 tahun yang bekerja di sektor pertanian (sekitar 70% dari kasus) karena berisiko terpapar oleh bagian tanaman yang merupakan faktor penyebab terjadinya kromomikosis. Di Jepang, perbandingan kejadian pada pria dan wanita hampir sama yaitu 1:0,8. Kromomikosis paling sering ditemukan di daerah tubuh bagian atas, bokong, dan tungkai, terutama kaki yang paling sering terkena kontak dengan bahan yang mengandung jamur penyebab penyakit seperti tanah, tanaman, atau kayu yang membusuk.^{3,9}

Jamur penyebab KBM paling sering dijumpai di Karibia yaitu *F. pedrosoi*, di mana *F. monophora* mungkin juga tumbuh, seperti yang

ditemukan di Kuba. *Cladophialophora carrionii* ditemui di Puerto Riko.^{1,10} Kromblastomikosis juga dilaporkan di semua negara Amerika Selatan, kecuali Chili. Di Brasil, KBM bersifat endemik terutama pada wilayah utara Brasil, dengan 872 kasus yang dilaporkan selama 1 dekade terakhir. Prevalensi KBM di Brasil adalah 6,4 kasus per tahun (71 kasus dalam 11 tahun).^{2,11}

Tabel 1. Nama populer dan istilah kedokteran kromblastomikosis di dunia^{1,3,8}

Nama	Negara
Populer	
<i>Chapa (plate)</i>	Kuba
<i>Figueira (fig tree)</i> <i>Formigueiro (tingling)</i>	Brasil
<i>Sundo</i> <i>Sustra</i>	Afrika Selatan
<i>Foratra, Gajo-miala, Didra</i>	Madagaskar
Kedokteran	
<i>Black blastomycosis</i>	Brasil
<i>Yellow blastomycosis</i>	Cina
<i>Chromomycotic dermatitis</i>	Brasil
<i>Verrucous dermatitis</i>	Amerika Serikat, Brasil

Insidensi KBM di Asia tertinggi ditemukan di Jepang dengan insiden 1/416.000. Kano pada tahun 1930 di Jepang, melaporkan seorang pasien wanita dengan karakteristik infeksi seperti KBM di area wajah yang disebabkan oleh *Hormiscium dermatitidis* (saat ini *Exophiala dermatitidis*). Beberapa ratus kasus KBM juga telah dilaporkan dari China daratan setelah laporan Yew pada tahun 1951.^{1,3,12}

Etiologi

Penyebab dari kromblastomikosis adalah infeksi beberapa spesies jamur dari golongan *dermatiaceae* yang dikenal sebagai saprofit, yaitu:¹³

1. *Fonsecaea pedrosoi* dan *Cladophialophora carrionii*: merupakan spesies penyebab kromomikosis tersering. Kedua spesies ini banyak terdapat di daerah tropis dan subtropis
2. *Fonsecaea compactum*: banyak terdapat di daerah lembap
3. *Phialophora verrucosa* dan *Rhinochlaidiella aquaspersa*: insidennya jarang.

Jamur penyebab KBM ini terdapat di mana-mana, terbanyak pada tumbuhan, kayu busuk, dan tanah. Penularan dapat terjadi melalui kontak langsung pada kulit yang mengalami trauma. Perjalanan penyakit ini tergolong lambat, dapat terjadi berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun, yang diawali dengan masuknya jamur melalui abrasi kulit. Infeksi ini sering menyerang bagian tubuh yang tidak terlindungi seperti tungkai bawah, terutama telapak kaki, punggung kaki, dan bokong.^{1,14}

Patogenesis

Beberapa faktor virulensi potensial yang terlibat dalam perkembangan penyakit ini seperti *remodelling* dinding sel jamur, sekresi enzim proteolitik dan hidrolitik, hidrofobisitas, terutama adanya melanin sebagai faktor virulensi dan patogen pada infeksi kromblastomikotik yang serupa dengan infeksi jamur patogen lainnya. Faktor-faktor yang signifikan untuk patogenesis KBM adalah melanin, sel *muriform*, adhesi sel, dan hidrofobisitas. Saat terjadinya inflamasi, jamur ini merusak dinding sel yang tebal atau bagian badan sklerotik (*muriform*) dan muncul tanda hiperplasia pseudoepiteliomatous yang seringkali diikuti oleh eliminasi transepidermal dari organisme tersebut.^{2,15,18}

Respons imun tubuh yang berperan pada patogenesis KBM terbagi menjadi respons imun humoral dan respons imun yang diperantarai sel. Pada respons imun humoral, pasien dengan kromomikosis menghasilkan antibodi spesifik. Selain IgG spesifik, IgM dan IgA juga dihasilkan pada KBM. Respons imun yang diperantarai sel pada KBM masih belum diketahui, apakah berasal dari bagian jamur yang menginvasi yaitu spora, hifa, ataupun *carotic body*. Sel jamur KBM dapat dideteksi dalam sitoplasmik vakuola makrofag kulit. Makrofag kemudian mempresentasikan antigen jamur ke sitoplasma. Pada KBM menunjukkan peningkatan ekspresi CD 86, HLA-DR, dan CD 83 reseptor. Sousa dkk. (2008) menyatakan pada pasien KBM derajat berat, sel dendritik menghasilkan sejumlah besar IL-10 dan sejumlah kecil IFN- γ .⁸ Gimenes dkk. (2006) menganalisis setelah perawatan selama 6 bulan, pada lesi KBM didapatkan IFN- γ yang meningkat. Setelah 1 tahun

pengobatan terjadi proliferasi sel T, sehingga sekresi IFN- γ dan IL-10 menurun.^{15,16,21}

Gejala klinis

Lesi awal dari infeksi biasanya ditemukan pada kaki, lutut, tangan dan tungkai atas. Arturo Carrion pada tahun 1950 memperkenalkan klasifikasi berdasarkan bentuknya, dengan lima tipe yang berbeda, yaitu nodular, plak, tumor, sikatrikal, dan verukosa.^{1,3,15} Gambaran klinis bervariasi, lesi awal berupa papul yang menyebar secara lambat selama beberapa bulan sampai tahun. Kemudian lesi ini akan membentuk suatu plak dengan bagian tengah yang atrofi. Bentuk yang agak sering berupa verukosa menyebar secara lambat dan lokal. Pada tahap awal banyak pasien tidak terdiagnosis dikarenakan tahap ini jarang terlihat oleh klinisi. Lesi awal dapat berlanjut ke bentuk klinis dan tingkat keparahan yang berbeda.¹⁷



Gambar 2. Lesi kromoblastomikosis dengan berbagai derajat keparahan. (A-B) Ringan. (C-D) Moderat. (E-F) Severe.¹

Lesi tipe nodular berupa lesi yang menonjol, lembut, berwarna kusam hingga merah muda, permukaan halus, verukosa atau bersisik, secara bertahap dapat menjadi tumor. Lesi jenis tumor, ukurannya lebih besar dan lebih menonjol, berbentuk papilomatosa, kadang berlobus-lobus disertai krusta dan keratosis. Jenis ini paling sering terjadi pada area kaki dan tibia, memiliki gambaran menyerupai kembang kol (*cauliflower*).^{1,15,21} Lesi verukosa ditandai dengan hiperkeratosis menyerupai veruka vulgaris. Lesi plak merupakan bentuk tersering pada KBM dengan berbagai bentuk dan ukuran, berwarna kemerahan sampai keunguan dan bersisik pada permukaannya. Lesi sikatrikal adalah lesi kulit dengan atropik jaringan parut, sementara di pusat lesi terjadi proses penyembuhan, lesi dapat berbentuk lesi anular dan melengkung dalam lesi. Lesi hanya mengenai satu ekstremitas. Komplikasi dari KBM termasuk limfedema lokal, yang bisa menjadi elefantiasis dan karsinoma skuamosa pada beberapa lesi kronis.^{1,3,22}

Diagnosis banding

Kromoblastomikosis dapat didiagnosis banding dengan berbagai penyakit lain, baik yang disebabkan oleh infeksi jamur lain, protozoa, maupun penyakit non-infeksi lainnya, seperti blastomikosis, tuberkulosis kutis verukosa, dan sporotrikosis.^{3,7} Blastomikosis adalah mikosis kronis yang disebabkan oleh patogen dimorfik *Blastomyces dermatitidis*, lokasi infeksi terutama adalah paru yang menyebar hingga ke kulit, tulang, dan sistem saraf pusat.⁶ Lesi lebih sering simetris, biasanya memengaruhi wajah dan ekstremitas. Lesi awal berupa papula atau nodul, kemudian menjadi ulkus dengan banyak nanah. Semakin lama lesi akan melebar dan membentuk hiperkeratosis, dengan ulserasi di daerah tengah dengan atau tanpa jaringan parut.^{6,7}

Diagnosis banding lain yaitu tuberkulosis kutis verukosa. Penyakit ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan juga reaksi terhadap vaksin Bacillus Calmette-Guerin (BCG). Predileksi pada area yang mudah mengalami trauma seperti tangan atau ekstremitas bawah. Lesi dapat soliter namun dapat juga multipel berupa papul asimtomatik atau papulopustular berwarna ungu. Lesi kemudian menjadi plak verukosa dengan tepi *irregular*, meluas secara perlahan, dan permukaan kulit mengalami fisura dengan eksudat serta krusta.^{3,14}

Sporotrikosis adalah diagnosis banding lain KBM, yaitu infeksi jamur subkutan atau sistemik yang disebabkan oleh jamur dimorfik *Sporothrix schenckii*, yang ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening. Variasi klinis tersering yakni sekitar 15% dari kasus adalah infeksi yang terjadi pada satu lokasi saja, terbanyak pada kulit dengan gambaran granuloma yang berkembang menjadi ulkus, nodul satelit, atau ulkus lain yang terbentuk di sekitar lesi primer, tetapi dalam pemeriksaan mikroskopis langsung *S. schenckii* sulit didapatkan karena hanya terdapat dalam jumlah kecil. Organisme ini dapat diisolasi dengan mudah pada agar Sabouraud.^{1,3,7}

Kromoblastomikosis harus dibedakan dari tuberkulosis, kusta, misetoma, blastomikosis, *leishmaniasis*, dan sifilis tersier.¹ Tuberkulosis dan kusta dapat hadir sebagai nodul pada kulit. Sifilis tersier memiliki manifestasi klinis yang hampir serupa dengan berbagai kelainan kulit. Penegakan diagnosis dapat dilakukan berdasarkan temuan klinis dan mikroskopis. Lesi KBM bersifat kronis dengan klinis polimorfik. Hal ini penting untuk membedakan KBM dari penyakit endemik lainnya yang terjadi di beberapa wilayah geografis, terutama pada pasien yang mengalami lesi kutaneous berkepanjangan atau subkutan. Diagnosis harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi dan mikologi.^{1,11,14}

Pemeriksaan penunjang

Diagnosis KBM memerlukan pemeriksaan laboratorium melalui pemeriksaan mikologi langsung dan/atau histopatologi. Diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya sel *muriform* dalam jaringan serta melalui kultur. Diagnosis KBM relatif tidak sulit, jamur berpigmen dapat dengan mudah ditemukan pada lesi superfisial dengan warna hitam titik kecil (seperti cabai rawit). Struktur ini diamati dengan mudah berupa krusta hematik kecil, serabut seluler, dan struktur jamur yang dihasilkan eliminasi transepitel. Kerokan kulit yang berisi krusta dan fragmen jaringan diklarifikasi dengan menggunakan larutan *potassium hydroxide* (KOH) 10-40%. Sel-sel *muriform* tunggal atau berkerumun digambarkan sebagai sel *polyhedral* (*chest-nut like*) dengan diameter 5-12 μm , biasanya berpigmen gelap, berdinding tebal, dan disilangkan oleh septa melintang dan longitudinal menyerupai dinding bata coklat. Diagnosis standar didasarkan pada ditemukannya badan medlar yang diperoleh dari kerokan kulit, kultur mikroskopis, atau histopatologi.^{1,11,12}

Kultur mikrobiologi sangat penting untuk menentukan agen etiologi, dan dapat dilakukan menggunakan agar Sabouraud atau agar Sabouraud yang dilengkapi dengan *cycloheximide*. Jamur merupakan agen etiologi dari kromomikosis yang tumbuh perlahan pada media standar dan membentuk koloni hitam. Identifikasi kultur untuk menunjukkan adanya jenis yang berbeda tetapi sporulasi spesifik dan mekanisme sporulasi, baik tunggal atau beberapa, dapat dilihat di setiap organisme. Jamur yang terisolasi harus berasal dari turunan *Chaetothyriales*. Oleh karena itu, identifikasi spesies yang benar sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang tepat. Identifikasi kultur penting karena spesies *Fonsecaea* mungkin kurang sensitif terhadap antijamur dibanding *C. carrionii*. Selain itu, identifikasi juga dapat berkontribusi untuk data epidemiologi dan keragaman agen etiologi di seluruh dunia. Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan respons granulomatosa dengan abses neutrofil. Organisme jamur penyebab KBM umumnya tampak sebagai sel berpigmen coklat, tunggal, atau dalam kelompok kecil, memiliki septa tunggal atau ganda, memiliki dinding sel yang tebal, dan biasanya terdapat dalam sel raksasa atau dalam abses neutrofil. Pada kultur, organisme akan membentuk koloni berwarna hitam dengan bulu halus pada permukaannya.^{13,14}

Demikian pula dengan mikosis implantasi lainnya, tes serologis dan intradermal belum distandardisasi untuk KBM dan tidak digunakan secara rutin di laboratorium. Namun, menurut data dari studi serologis *in-house*, tes semacam itu mungkin bisa membantu seroepidemiologis dan diagnostik. Esterre dkk. (1997) mengembangkan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk pemeriksaan kromoblastomikosis. Peneliti tersebut memperoleh hasil reaksi positif pada 6,2% sampel di Madagaskar barat, yang menunjukkan adanya individu asimtomatik.^{15,16} Vidal dkk. (2004) mempelajari 60 sampel serum dari pasien di Brasil dengan *immunodiffusion* dan ELISA untuk antibodi IgG *anti-Fonsecaea*. Variabel positif teramati dengan kedua teknik namun nilai spesifisitas 90%. Reaksi intradermal yang dibuat dengan filtrat kultur (*chromomycin*) juga digunakan untuk epidemiologis survei, menunjukkan adanya hipersensitivitas tertunda terhadap infeksi KBM pada individu sehat yang tinggal di daerah endemik.¹⁷

Tata laksana

Kromoblastomikosis merupakan penyakit jamur yang tergolong sulit diobati (*recalcitrant*), dan tata laksananya masih menjadi tantangan bagi klinisi hingga saat ini, terutama pada presentasi klinis yang berat. Dalam kebanyakan kasus, berbagai modalitas metode fisik yang tersedia digunakan sebagai terapi *adjuvant* dalam kombinasi dengan agen antijamur, termasuk pembedahan, termoterapi, terapi laser, dan *photodynamic therapy* (PDT).^{1,3,23-25}

Menurut beberapa hasil penelitian, *itraconazole* (ITZ) dapat digunakan sebagai terapi lini pertama, dengan tingkat kesembuhan 15-80%. Terapi dengan *itraconazole* dilaporkan dilakukan dengan dosis *pulse* 400 mg per hari selama 6-12 bulan, yang terdiri dari periode berurutan 1 minggu per bulan. *Terbinafine* adalah obat antijamur lain yang paling sering digunakan untuk pengobatan KBM dengan dosis yang direkomendasikan sebesar 200-500 mg/hari. *Terbinafine* (TBF) memiliki tingkat kesembuhan yang serupa dengan ITZ, merupakan turunan

allylamine oral dengan efek fungistatik dan fungisidal melalui penghambatan *squalene-epoxidase*, yang mengganggu biosintesis *ergosterol* dan fungsi membran jamur, berbeda dengan turunan *triazole*, yang dimetabolisme melalui jalur sitokrom P450 3A4, TBF dimetabolisme melalui jalur sitokrom P450 2D6.^{21,22,25}

Pembedahan standar dengan margin dan kuretase yang sesuai dan elektrosesikasi direkomendasikan untuk lesi kecil dan reguler. Beberapa laporan kasus menggunakan *Moh's mycrographic surgery*, terutama pada pasien dengan lesi terbatas, dengan kemampuan melakukan pemantauan histopatologis hingga terbukti tidak adanya aktivitas jamur (sel *muriform*).²³ Laser CO₂ *photocoagulation* adalah salah satu metode lain yang dapat digunakan. Laser CO₂ memancarkan panjang gelombang 10.600 nm. Laser telah diaplikasikan baik sebagai monoterapi dan dikombinasikan dengan modalitas terapi lainnya.^{17,25}

Cryotherapy tidak diragukan lagi sebagai terapi fisik dengan hasil terbaik yang dilaporkan, terutama bila digunakan pada kombinasi dengan antijamur sistemik. *Cryotherapy* direkomendasikan terutama untuk lesi kecil atau kurang dari 15 cm, *cryotherapy* harus dilakukan pada bagian dan interval waktu yang berbeda. Lesi pada lipatan kulit yang lebih besar harus dihindari agar tidak terjadi fibrosis sekunder dan mengurangi risiko *sequelae* seperti skar.^{17,24}

Photodynamic therapy (PDT) adalah modalitas terapeutik baru ini yang berpengaruh pada KBM yang serupa dengan keratosis aktinik atau jenis kanker kulit lainnya. *Photodynamic therapy* menggabungkan foton cahaya yang terlihat dari sebuah panjang gelombang yang tepat untuk merangsang molekul intraseluler dari *photosensitizer*.^{1,17} Seperti halnya pada infeksi jamur lain, pencegahan merupakan hal penting yang perlu dilakukan, termasuk pada kasus KBM. Karena penyakit ini disebabkan oleh beberapa jenis trauma transkutan, penggunaan alat pelindung seperti sarung tangan, sepatu, dan pakaian yang memadai dapat mengurangi risiko infeksi jamur tersebut, terutama untuk individu dengan pekerjaan yang berisiko.^{3,5}

Prognosis

Kromoblastomikosis telah dikenal selama satu abad, namun masih tetap menjadi masalah klinis yang belum terselesaikan. Kasus kekambuhan pada kromoblastomikosis sering dilaporkan. Selain itu, terdapat banyak isu mengenai jamur penyebab kromomikosis, pengaruh lingkungan, distribusi geografis, dan penanganan patogenisitas. Prognosis kromomikosis tidak begitu baik, kecuali pada lesi yang baru.^{1,3,5}

Kesimpulan

Kromoblastomikosis merupakan penyakit jamur yang terabaikan yang bersifat endemik pada daerah tropis dan subtropis di wilayah geografis negara-negara berkembang berpenghasilan rendah di Asia, Afrika, serta Amerika Latin. Organisme penyebab KBM umumnya adalah *Fonsecaea pedrosoi*, *F. monophora*, *Cladophialophora carrionii*, *Rhinocladiella aquaspersa*, spesies *Phialophora*, dan *Exophiala*. Kromoblastomikosis sering terjadi pada laki-laki dewasa seperti buruh tani, tukang kebun, tukang kayu, dan pekerja lainnya yang terkontaminasi bahan tanah serta tanaman. Lesi KBM harus diklasifikasikan sesuai lima jenis lesi klasik yang telah didefinisikan yaitu nodular, tumoral (seperti kembang kol), samar, jaringan parut, dan plak. Diagnosis KBM memerlukan konfirmasi laboratorium melalui pemeriksaan mikologi langsung dan histopatologi. Dapat ditemukan sel *muriform* dalam sampel klinis penyakit ini. Pengobatan meliputi pembedahan pada lesi awal dan terapi antijamur untuk bentuk klinis yang lebih lanjut. *Itraconazole* merupakan obat antijamur yang paling umum digunakan dalam pengobatan KBM. Terapi fisik lainnya dapat membantu, terdiri dari terapi laser dan *photodynamic therapy*. Pencegahan infeksi harus diarahkan pada inokulasi transkutan traumatik terutama pada pasien yang rentan dengan risiko pekerjaan. Prognosis kromomikosis tidak begitu baik, kecuali pada lesi yang baru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Telles FQ, Hoog SD, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:233-76.
2. Hay RJ. Deep fungal infections. Dalam Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill; 2012.h.2312-7.
3. Telles FQ, Esterre P, Blanco MP, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medical Mycology* 2009;47:3-15.
4. Schwartz RA, Baran E. Chromoblastomycosis. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1092695-print>
5. Telles FQ. Chromoblastomycosis: A neglected tropical disease. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2015;57(19):46-50.
6. Hoz RML, Baddley JW. Subcutaneous Fungal Infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 14:530-9.
7. Hoog GSD, Telles FQ, Haase G, Zeppenfeldt GF, Angelis DA, Ende AHGGV, et al. Black fungi: clinical and pathogenic approaches. *Medical Mycology* 2000;38(1):243-50.
8. Sousa MGT, Azevedo CMPS, Nascimento RC, Ghosn EEB, Santiago KL, Noal V, et al. Fonsecaea pedrosoi infection induces differential modulation of costimulatory molecules and cytokines in monocytes from patients with severe and mild forms of chromoblastomycosis. *Journal of Leukocyte Biology* 2008;84:864-70.
9. Brun S, Zumelzu C, Hoanganh MB, Levy A, Hermoso DG, Laroche L, et al. First case of chromoblastomycosis from Bangladesh. *Medical Mycology* 2015;10:1-3.
10. Ameen M. Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. *Clin and Exp Dermatol*. 2009;34:849-54.
11. Samaila M, Abdullahi K. Cutaneous Manifestation of Deep Mycosis: An Experience in a Tropical Pathology Laboratory. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):282-6.
12. Kim M, Lee S, Sung H, Won C, Chang S, Lee M, et al. Clinical Analysis of Deep Cutaneous Mycoses: A 12-year experience at a single institution. *Mycoses* 2012;55:501-6.
13. Tracoso A, Bava J. Chromoblastomycosis. *New England Journal Medicine* 2009;361:22.
14. Francisco GB, Eduardo G. Cutaneous Tuberculosis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:173-80.
15. Esterre P, Jahevitra M, Andriantsimahavandy A. Humoral immune response in chromoblastomycosis during and after therapy. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000;7:497-500.
16. Esterre P, Andriantsimahavandy A, Raharisolo C. Natural history of chromoblastomycosis in Madagascar and the Indian Ocean. *Bull SocPathol Exot*. 1997;90:312-7.
17. Vidal MS, Castro LG, Cavalcante SC, Lacaz CS. Highly specific and sensitive, immunoblot-detected 54 kDa antigen from Fonsecaea pedrosoi. *Med Mycol*. 2004;42:511-5.
18. Ahsan MK, Al Attas KM, Buraik MA, Al-Sheikh AM, dan Bajawi SM. Hidden under a cauliflower-like growth: A case of cutaneous chromoblastomycosis and response to combination therapy. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2017;21(2):81-3.
19. Kazemi A. An Overview on the Global Frequency of Superficial Cutaneous Mycoses and Deep Mycoses. *Jundishapur J Microbiol*. 2013;6(3):202-4.
20. Castro LGM, Pimentel ERA, Lacaz CS. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *International Journal of Dermatology* 2003;42:408-12.
21. Gimenes VMF, Criado PR, Martins JEC, Almeida SR. Cellular immune response of patients with chromoblastomycosis undergoing antifungal therapy. *Mycopathologia*. 2006;162:97-101.
22. Bonifaz A, Paredes-Solis V, Saul A. Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. A current review of physical and antifungal therapies for chromoblastomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:247-54.
23. Pavlidakey GP, Snow SN, Mohs FE. Chromoblastomycosis treated by Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12:1073-5.
24. Bonifaz A, Martínez-Soto E, Carrasco-Gerard E, Peniche J. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery and combination of both. *Int J Dermatol*. 1997;36:542-7.
25. Bonifaz A, Saul A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:47-51.

Sindrom Kindler

Budi Eko Prasetyorini, Suci Widhiati

*Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi/
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta*

ABSTRAK

Sindrom Kindler (SK) adalah bentuk epidermolisis bulosa (EB) yang sangat langka dan merupakan penyakit dengan kerusakan gen FERMT1. Gen FERMT1 memberikan informasi yang diperlukan untuk menghasilkan protein yang disebut *kindlin-1* dimana protein ini berperan penting dalam menempelkan sel pada matriks ekstraseluler yang berfungsi menahan, mengatur, dan menghubungkan sel-sel dalam tubuh. Kelainan pada SK menyebabkan sel pada matriks ekstraseluler ini melemah sehingga kulit menjadi rapuh, melepuh, dan luka. Gejala SK ditandai dengan lepuh yang paling sering terbentuk di punggung tangan dan bagian atas kaki, serta kulit tipis yang rapuh. Mukosa pada mata, usus, esofagus, mulut, saluran kemih dan alat kelamin dapat terpengaruh. Penderita SK memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap cahaya. Gejala lain dapat mencakup perubahan warna pada kulit, kulit menebal di telapak tangan dan kaki dan kulit yang berhenti berkembang atau tipis, kering dan keriput. Gejala ini muncul pada masa bayi dan berlanjut hingga dewasa, dan dapat disertai dengan peningkatan risiko gingivitis (radang gusi) yang dapat menyebabkan periodontitis atau penyakit gusi, kerongkongan, masalah pada mata, serta risiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker kulit dan perdarahan usus. Penatalaksanaan SK pada dasarnya bersifat preventif dan simptomatik. Perawatan luka yang baik termasuk penggunaan antibiotik topikal dan sistemik untuk lesi bulosa yang terinfeksi dan ulserasi dapat mengurangi morbiditas. Edukasi kepada pasien untuk menghindari trauma dapat membantu mencegah pembentukan lepuh.

Kata kunci: sindrom kindler, epidermolisis bulosa, kulit rapuh

ABSTRACT

Kindler syndrome (KS) is a very rare form of epidermolysis bullosa (EB) that occurs due to defective FERMT1 gene. The FERMT1 gene provides the information needed to produce a protein called kindlin-1 that plays an important role in attaching cells to the extracellular matrix in order to hold, organize, and connect cells in the body. Abnormalities in KS cause cells in the extracellular matrix to weaken so that the skin becomes brittle, prone to blisters and sores. Symptoms of SK are characterized by blisters that most often form on the backs of the hands and the tops of the feet, and thin, fragile skin. Mucosal tissue of the eyes, intestines, esophagus, mouth, urinary tract and genitals may be affected. SK sufferers have a high sensitivity to light. Other symptoms can include discolored skin, thickened skin on the palms and soles and skin that is atrophied or thin, dry and wrinkled. These symptoms appear in infancy and continue into adulthood, with increased risk of gingivitis (inflammation of the gums) which can lead to periodontitis or gum disease, throat, eye problems, and higher risk of developing skin cancer and intestinal bleeding. Kindler syndrome management is basically preventive and symptomatic. Good wound care including the use of topical and systemic antibiotics for infected and ulcerated bullous lesions can reduce morbidity. Educating the patient to avoid trauma can help prevent blister formation.

Keywords: Kindler syndrome, epidermolysis bullosa, brittle skin

Pendahuluan

Epidermolisis bulosa (EB) merupakan kelompok heterogen dari kelainan genetik langka yang ditandai oleh adanya lepuh dan erosi pascatrauma akibat fragilitas mekanik jaringan epitel.¹ Sindrom Kindler (SK) merupakan salah satu bagian dari EB yang bersifat autosomal resesif, ditandai dengan lepuh kulit akral kongenital, fotosensitivitas, poikiloderma progresif, dan atrofi kulit difus.² Pada tahun 1954,

Theresa Kindler pertama kali melaporkan dan menganggap SK 1 sebagai kejadian simultan dari dua penyakit langka yaitu epidermolisis bulosa herediter dan poikiloderma kongenital.^{1,3}

Sindrom Kindler dapat muncul pada berbagai ras dan jenis kelamin.⁴ Kejadian SK di dunia tercatat sebanyak 200 kasus yang pernah dilaporkan dari berbagai negara sampai tahun 2004.⁵ Prevalensi SK di Panama, Amerika Tengah dilaporkan 26 orang pada tahun 1996 dan Iran mencatat 24 orang pada tahun 2004.^{6,7} Insidensi di Indonesia dilaporkan oleh Damayanti di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta sebanyak satu kasus pada tahun 2019.⁸

Sindrom Kindler melibatkan mutasi hilangnya fungsi pada gen *KIND1* yang mengodekan *kindlin-1*.⁹ Mutasi *KIND1* terletak pada lengan pendek kromosom 20p12.3 dan menyebabkan kerusakan pada ikatan matriks aktin ekstraseluler.¹⁰ Manifestasi klinis SK dapat muncul dari gejala ringan hingga berat.⁵ Sindrom Kindler menyebabkan jaringan mukosa menjadi rapuh dan mudah rusak.¹¹ Jaringan mukosa yang terlibat terutama area oral dan periodontal, kemudian mata, esofagus, usus, genitalia, dan saluran kemih.^{5,11} Selain perubahan kulit dan mukosa, SK juga dapat menyebabkan kelainan pada tulang rusuk serta rahang bawah.¹² Fischer dkk. (2005) membentuk klasifikasi penegakan diagnosis SK dengan menentukan kriteria klinis mayor dan minor.¹³ Pemeriksaan penunjang lain dalam penegakan diagnosis SK adalah dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi *anti-kindlin-1*.¹

Tata laksana SK bersifat simptomatik. Keluhan utama pada kasus ini adalah kulit kering, gatal, dan seringkali fotosensitif, sehingga pasien dianjurkan untuk menggunakan emolien dan tabir surya. Pemantauan klinis rutin disarankan untuk mengevaluasi lesi ganas atau premaligna, mengingat adanya peningkatan risiko kanker kulit pada penderita SK. Pemeriksaan gigi rutin juga diperlukan karena tingginya prevalensi gingivitis erosif dan periodontitis agresif yang dapat terjadi pada penderita. Intervensi bedah diperlukan pada penderita SK dengan gejala striktur esofagus, uretra, atau vagina.¹⁴

Definisi

Sindrom Kindler memiliki nama lain *Weary-Kindler syndrome*, akrokeratotik poikiloderma bula, kongenital poikiloderma dengan bula dan atrofi kulit progresif, herediter akrokeratotik poikiloderma, atau kongenital poikiloderma dengan bula dan keratosis.¹⁵ Sindrom Kindler sebagai bagian dari epidermolisis bulosa ditetapkan dalam *Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of Epidermolysis Bullosa* pada tahun 2007.^{11,16} Epidermolisis bulosa (EB) adalah sekelompok kelainan kulit yang diturunkan secara genetik dengan manifestasi berupa lepuh dan erosi pascatrauma akibat fragilitas mekanik jaringan epitel. Berdasarkan lokasi pembentukan celah pada lapisan kulit, EB digolongkan menjadi 4 kelas yaitu epidermolisis bulosa simpleks (EBS), epidermolisis bulosa *junctional* (EBJ), epidermolisis bulosa distrofik (EBD), dan sindrom Kindler (**Tabel 1**).^{2,17}

Tabel 1. Letak celah dan protein target pada EB17

Letak celah	Tipe EB	Protein Target
Intraepidermal	Epidermolisis bulosa simpleks	<i>Keratin 5 dan 14; plektin; integrin α6β4; plakophilin-1; desmoplakin</i>
Intralusidum	Epidermolisis bulosa <i>junctional</i>	<i>Laminin-332; collagen type XVII; integrin α6β4; (BPAG1-e, BP230)</i>
Sublamina densa	Epidermolisis bulosa distrofik	<i>Collagen type VII dan XII</i>
Campuran (intraepidermal, intralusidum, dan sublamina densa)	Sindrom Kindler	<i>Kindlin-1</i>

BPAG1-e: *bullous pemphigoid antigen 1-e*

Etiopatogenesis

Sindrom Kindler termasuk bagian dari EB sebagai suatu genodermatosis langka yang bersifat progresif dengan kelainan autosomal resesif yang disebabkan oleh hilangnya ekspresi protein *kindlin-1* akibat mutasi gen *KIND1* (*FERMT1*).^{2,10} Gen *FERMT1* mengodekan *kindlin-1*, protein 77 kDa dari homolog keluarga *fermitin* 1. Protein ini berada pada keratinosit di membran basalis dan terlokalisasi pada adhesi fokal (Gambar 1). *Kindlin-1* berperan pada interaksi matriks ekstraseluler aktin sitoskeleton dengan mengaktifkan integrin, sehingga berperan penting untuk adhesi, proliferasi, polarisasi, dan migrasi sel.^{15,18}

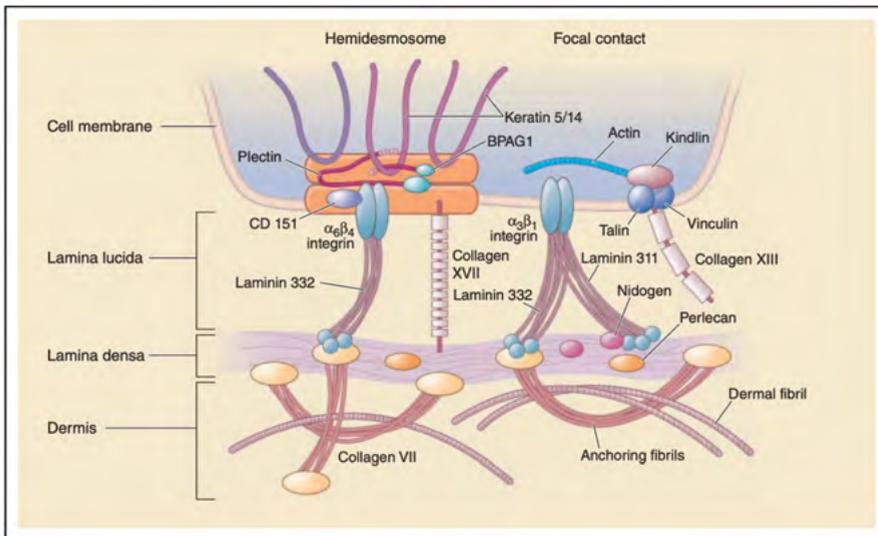
Sindrom Kindler merupakan tipe EB dengan letak celah pada campuran intraepidermal, intralusidum, dan sublamina densa. Mutasi yang menyebabkan SK pertama kali ditemukan pada lengan kromosom 20p12.3, yang kemudian gen tersebut dikodekan dengan *KIND1*

pada tahun 2003.¹⁵ KIND1 mengodekan *kindlin-1* yaitu komponen utama dalam keratinosit yang diekspresikan di epidermis, khususnya di keratinosit basal. Hilangnya ekspresi *kindlin-1* pada epidermis menyebabkan kerapuhan kulit yang abnormal dengan kerusakan pada hubungan matriks aktin dengan ekstraseluler.¹⁰ Peran *kindlin-1* pada hubungan aktin ekstraseluler terkait adhesi, pensinyalan morfogenesis, diferensiasi, dan migrasi sel.¹⁹

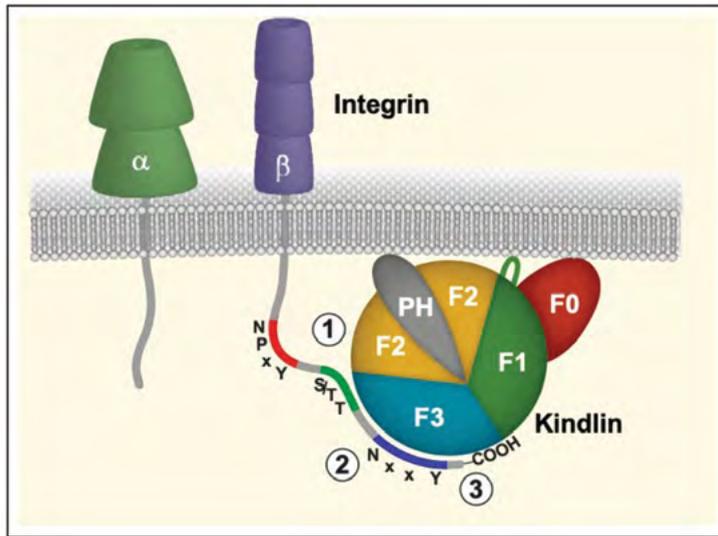
Kindlin-1 adalah anggota dari keluarga protein *kindlin-1*, -2, dan -3 (Gambar 2). Protein-protein ini merupakan protein spesifik pada epitel yang diekspresikan di kulit, jaringan periodontal dan usus besar. *Kindlin-1* adalah bagian dari struktur sel yang disebut adhesi fokal (AF). Struktur ini mengandung berbagai jenis protein yang terlibat dalam menghubungkan kerangka internal sel (sitoskeleton) ke kerangka rangkaian protein dan molekul lain yang mengelilingi sel (matriks ekstraseluler), proses ini dikenal sebagai adhesi matriks sel. *Kindlin-1* mengikat dan mengaktifkan protein yang disebut *integrin*, secara langsung menghubungkan sitoskeleton dengan matriks ekstraseluler.^{9,19}

Kehilangan *kindlin-1* pada kulit SK menyebabkan bentuk keratinosit yang tidak teratur, kehilangan polarisasi dan batas dermis. Pada pengamatan *in vitro*, hilangnya fungsi *kindlin-1* dikaitkan dengan bentuk sel yang abnormal dan secara fungsional muncul gangguan adhesi sel, penyebaran, proliferasi, dan motilitas. Sindrom Kindler adalah kelainan kulit AF pertama yang diketahui sejauh ini, dan oleh karenanya SK digunakan sebagai model genetik untuk memahami peran kompleks protein AF dalam jaringan.¹⁹

Pada gen FERMT1 telah dilaporkan lebih dari 70 mutasi dan diidentifikasi pada penderita SK.¹¹ Ragam mutasi yang dilaporkan terdiri dari mutasi *nonsense*, *frameshift*, atau *splice-site*, di mana semuanya diperkirakan menyebabkan pengurangan ekspresi protein *kindlin-1*. Gen FERMT1 ditemukan terekspresi kuat pada keratinosit, ginjal, dan plasenta. Ekspresi gen FERMT1 ditemukan dalam jumlah kecil pada jantung, otot rangka, hati, dan usus halus, serta ekspresi minimal di fibroblas dermal.⁶ Hubungan patogenetik antara hilangnya *kindlin-1* dan temuan klinis utama lainnya seperti kelainan pada gingiva, fotosensitivitas, dan atrofi kulit masih belum jelas.¹² Fenotipe dari SK bersifat progresif, berkembang seiring bertambahnya usia sehingga tingkat keparahan gejala pada pasien dari berbagai usia tidak dapat dibandingkan. Presentasi klinis SK yang bervariasi dapat juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan maupun epigenetik. Mutasi yang terjadi pada SK bersifat autosomal resesif. Sebagian besar terjadi pada perkawinan kerabat dekat.¹⁹



Gambar 1. Hubungan antarmolekul dalam membran basement dermo-epidermal junction. Protein intraseluler *kindlin* merupakan bagian dari protein intraseluler yang berfungsi menjaga stabilitas membran basal²⁰



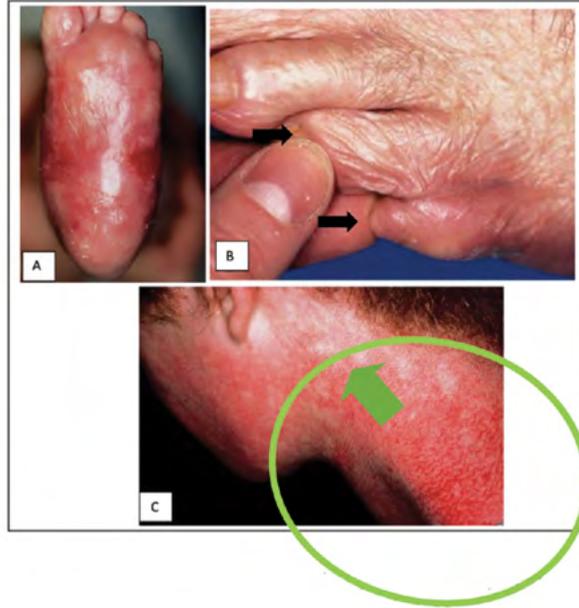
Gambar 2. Pengikatan *kindlin* melalui domain PH dan membran bermuatan negatif ke daerah bermuatan positif di domain F1 dan F0. β -*integrin* sitoplasma mengikat subdomain *ferm* F3 melalui motif *serine/threonine* (1), motif membran distal NxxY (2) dan C terminal¹³

Gejala klinis

Sindrom Kindler adalah kelainan langka dengan gejala klinis yang dapat muncul pada usia bayi dan membaik dengan bertambahnya usia.² Secara umum manifestasi klinis yang paling dominan terdiri dari gambaran akril bula pada masa bayi, poikiloderma, dan fotosensitivitas. Onset kongenital berupa bula infantil dan lepuh terdapat pada akril yang disebabkan oleh trauma dan kerapuhan kulit, fotosensitif selama bayi membaik dengan bertambahnya usia.^{2,17}

Manifestasi klinis pada kulit berupa atrofi kulit muncul biasanya sebelum usia 5 tahun terutama di bagian belakang tangan dan kaki dan dapat meluas selama masa remaja. Berbeda dengan bentuk EB lainnya pada SK sering terjadi penurunan jumlah lepuhan dengan bertambahnya usia serta perkembangan atrofi kulit dan poikiloderma. Fotosensitivitas cenderung agak bervariasi.⁵

Sindrom Kindler juga sering bermanifestasi pada gigi dan mulut seperti erosif di gingiva, mukosa bukal dan labial, periodontitis berat dengan perdarahan spontan, *cheilitis angular*, gingivitis deskumatif, leukokeratosis, xerostomia, dan karies. Keluhan lain yang jarang didapatkan yaitu ulkus di mukosa mulut, keratosis bibir, dan kehilangan gigi prematur karena penyakit periodontal.⁴ Sindrom Kindler dapat menyebabkan gingivitis deskumatif parah yang menyebabkan gusi berdarah dan kehilangan gigi. Penyakit sistemik memberikan efek pada fungsi sistem imun dan respons inflamasi serta melemahnya sistem imun dapat mengubah onset dan perkembangan semua bentuk keluhan pada periodontal. Kondisi periodontal patologis pada individu dengan SK dimulai dengan masuknya bakteri. Bakteri dapat masuk ke dalam jaringan ikat periodontal dan menyebabkan infeksi seperti luka kronis terbuka. Masuknya bakteri disebabkan karena hilangnya organisasi filamen aktin dan adhesi sel karena kurangnya ekspresi *kindlin-1* yang berfungsi sebagai protein intraseluler utama yang memediasi adhesi sel epitel pada gigi.²¹



Gambar 3. Sindrom Kindler. (A) Atrofi, erosi, dan fusi jari-jari kaki pada bayi. (B) Kerutan karena atrofi dan fusi antara jari kaki keempat kelima (panah hitam). (C) Poikilodema pada wajah dan leher (panah dan lingkaran hijau)²²



Gambar 4. Gambaran klinis karakteristik sindrom Kindler. (A) Atrofi kulit di punggung tangan (panah merah) dan poikiloderma di leher serta area ketiak (panah kuning). (B) Poikiloderma pada leher (panah kuning). (C) Stenosis uretra (panah hitam). (D) Kerapuhan gingiva dan hipoplasia enamel (panah putih). (E) Pada usia dewasa (individu usia 35 tahun): atrofi kulit di punggung kaki, distrofi kuku, dan pseudoainhum bilateral jari-jari kaki kelima (panah hijau). (F) Atrofi kulit dengan kalsinosis cutis pada punggung tangan dan pseudosindaktil (panah ungu). (G) Pseudoainhum di jari kelima (panah biru)⁵

Manifestasi klinis lain SK adalah kelainan pada mata dan saluran urogenital. Manifestasi klinis pada mata berupa konjungtivitis, jaringan parut konjungtiva, erosi kornea, dan ektropion kelopak mata bawah. Manifestasi klinis pada saluran urogenital berupa stenosis meatal uretra, striktur uretra, sinekia labial, stenosis vagina dan/atau rektal.^{7,16} Gejala dan tanda gastrointestinal seperti kolitis serta diare berdarah juga dikenali sebagai bagian dari fenotipe SK. Pada kasus yang berat dapat muncul area ulserasi yang luas menyerupai kolitis ulseratif berat, pada SK juga terjadi stenosis mukosa esofagus.²⁴

Diagnosis

Gambaran klinis khas dari SK adalah kulit yang melepuh akibat trauma yang sembuh secara spontan, muncul sejak masa kanak-kanak, dan frekuensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Gejala lain yang sering muncul termasuk atrofi kulit difus diikuti oleh poikiloderma progresif, fotosensitivitas, distrofi, atau tidak ada gejala lain.² Fischer dkk. (2005) membentuk klasifikasi untuk memudahkan penegakan diagnosis SK menjadi lebih sederhana dengan menentukan kriteria klinis mayor dan minor (**Tabel 2**).¹³

Langkah pertama untuk membuat diagnosis EB dimulai dengan riwayat penyakit menyeluruh dan pemeriksaan fisik, usia awal terjadinya lepuh, dan adanya riwayat lepuh pada anggota keluarga lainnya. Pemeriksaan terhadap sistem gastrointestinal, saluran pernapasan, mata, gigi, dan genitourinari penting untuk evaluasi pertumbuhan dan perkembangan umum.¹³ Pemeriksaan fisik tidak hanya membutuhkan pemeriksaan kulit lengkap, tetapi juga evaluasi menyeluruh terhadap jaringan mukosa, rambut, kuku, dan gigi. Pemeriksaan laboratorium yang penting dalam kunjungan awal meliputi evaluasi anemia dan pengukuran nutrisi seperti kadar albumin serum.^{23,24}

Dermoskopi mungkin tidak diperlukan untuk mengonfirmasi diagnosis gangguan langka ini, tetapi dapat membantu dalam menggambarkan beberapa manifestasi klinis yang sulit terlihat. Pada pemeriksaan dermoskopi pada SK akan didapatkan *cigarette paper-like*, *adermatoglyphia*, dan poikiloderma.⁷

Histopatologi pada SK secara umum tidak memberikan gambaran yang khas namun biasanya menunjukkan gambaran histopatologi poikiloderma seperti hiperkeratosis, atrofi kulit dan inkontinensia pigmen (**Gambar 6**).⁶ Serat elastis seringkali hilang pada dermis papiler dengan fragmentasi di pertengahan dermis. Infiltrat inflamasi ringan, terutama terdiri dari makrofag, kadang terdapat limfosit CD3 dan CD4. Pembentukan celah juga tidak selalu terlihat dan lokasi celah dapat bervariasi seperti intraepidermal, *junctional*, atau di sublamina densa.⁹ Pada dermis papiler, dapat ditemukan banyak melanofag dan badan koloid langka, ektasia vascular, dan infiltrat limfohistiositik. Pada biopsi lesi bulosa, terdapat gambaran vakuolisasi lapisan basal dengan pembentukan celah intraepidermal.²³

Lokasi pengambilan biopsi kulit dapat menyebabkan variasi gambaran histopatologis pada SK. Biopsi kulit dari area yang melepuh menunjukkan celah yang dekat dengan *dermoepidermal junction*. Biopsi kulit yang diambil dari area poikiloderma biasanya menunjukkan hiperkeratosis, atrofi epidermal, dan hilangnya *rete ridges*. Gambaran histopatologi poikiloderma lain dapat kita temukan berupa kelainan pada dermis seperti inkontinensia pigmen, melanofag dan badan koloid, pelebaran pembuluh darah, lisis kolagen, serta gangguan jaringan elastis.²⁴ Pada pemeriksaan mikroskop elektron tampak epidermis dan keratinosit pada lapisan basal normal, dapat ditemukan gangguan dan duplikasi pada lamina basal. Pada dermis atas tampak badan koloid. Biopsi pada bagian yang melepuh dapat didapatkan gambaran pembentukan celah di dalam lamina lusida atau di bawah lamina densa namun sulit mengevaluasi gambaran pembentukan celah dengan menggunakan mikroskop elektron.^{23,24}

Temuan histopatologis gastrointestinal dan kulit menunjukkan bahwa protein SK memiliki peran penting dalam menjaga integritas epitel usus serta kulit. Histopatologis SK pada gastrointestinal tampak beberapa area kolon serta ileum terminal terjadi pelepasan epitel setempat juga dapat dijumpai penurunan jumlah sel goblet dan kriptus.²⁴

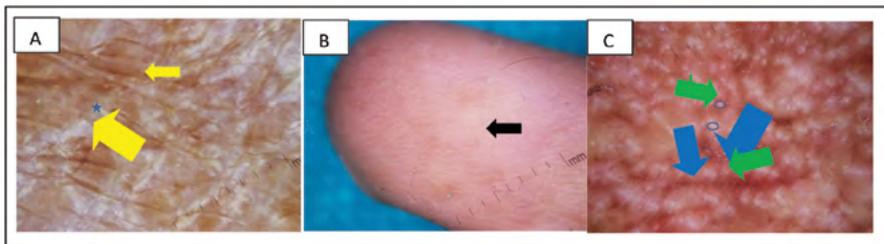
Pemeriksaan penunjang lain dalam penegakan diagnosis SK adalah dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi *anti-kindlin-1*. Pada pemeriksaan imunofluoresensi, ekspresi gen dan biologi sel telah menunjukkan bahwa *kindlin-1* diekspresikan terutama dalam keratinosit basal dan berperan dalam perlekatan sitoskeleton aktin melalui kontak focal ke matriks ekstraseluler.⁹ Pada pemeriksaan imunofluoresensi kulit kontrol dengan antibodi poliklonal *anti-kindlin-1* baru tampak pewarnaan yang cerah di epidermis, terutama di basal keratinosit dan di sepanjang *dermoepidermal junction*, sedangkan pada kulit SK terdapat pengurangan pewarnaan kulit yang nyata dan dalam beberapa kasus tidak ada pewarnaan di epidermis (**Gambar 7**).¹

Pengecatan imunohistokimia dengan antibodi *anti-kindlin-1* dapat digunakan sebagai tes diagnostik baru. Diagnosis dini dari SK membantu dalam konseling genetik. Pemeriksaan lesi kulit dan mukosa mulut rutin tahunan untuk deteksi dini keratosis dan keganasan premaligna dianjurkan karena risiko karsinoma sel skuamosa di daerah akril atau mukosa mulut.²²

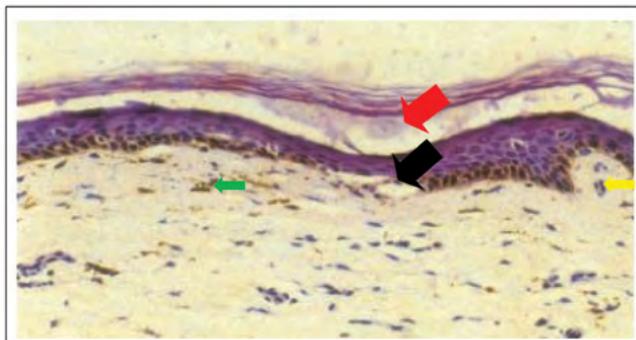
Mikroskop transmisi elektron dapat membantu dalam diagnosis SK tetapi seringkali tidak spesifik. Pada pemeriksaan ini dapat diamati beberapa celah, duplikasi yang ditandai dari lamina densa dan pembentukan celah di daerah yang mengalami kerusakan lamina densa. Hemidesmosom dan fibril penahan biasanya tetap utuh. Penggumpalan tonofilamen, serupa dengan temuan dalam beberapa kasus EB simpleks dapat terlihat pada keratinosit utuh yang berdekatan dengan area melepuh.²⁴

Tabel 2. Klasifikasi kriteria klinis untuk diagnosis sindrom Kindler¹³

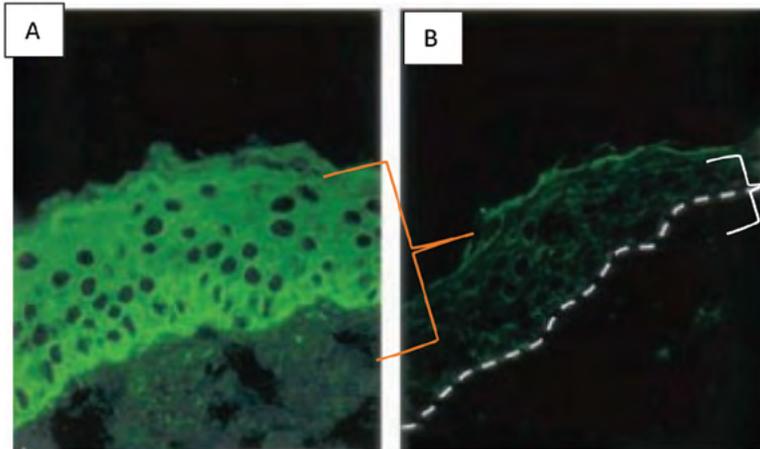
Mayor	Lepuh akral pada masa anak-anak Poikiloderma progresif Atrofi kulit Fotosensitivitas abnormal Hiperplasia dan atau pembengkakan gingiva
Minor	Sindaktili Keterlibatan mukosa
Temuan klinis lainnya	Stenosis uretra, anal, laring, dan esofagus Distrofi kuku Palmoplantar keratoderma Pseudoainhum Ektropion kelopak mata bawah Leukokeratosis pada bibir Anhidrosis/hipohidrosis Abnormal skeletal Higienis oral buruk/karies dentis/periodontitis
Diagnosis SK ditegakkan berdasarkan 4 kriteria mayor: pasti SK; 3 mayor dan 2 minor: mungkin SK; 2 mayor dan 2 minor atau temuan klinis lainnya: belum dapat disingkirkan SK	



Gambar 5. Gambaran dermoskopi SK. (A) Punggung tangan tampak *cigarette paper-like* (panah kuning). (B) Kulit jari tangan tampak *adermatoglyphia* (panah hitam). (C) Kulit leher tampak poikiloderma daerah poligonal putih dengan eritema di sekitarnya (panah biru) dan daerah tidak berpigmen (panah hijau).⁷



Gambar 6. Gambaran histopatologi SK. Hasil pengecatan *hematoxylin eosin* *adermatoglyphia* dengan pembesaran 40x menunjukkan hiperkeratosis (panah merah), atrofi epidermal (panah hitam), inkontinensia pigmen (panah hijau), dan pembentukan celah pada sambungan dermal epidermal (panah kuning).¹



Gambar 7. Hasil pemeriksaan immunohistokimia pada SK. (A) Pada kulit kontrol pelabelan dengan *anti-kindlin-1* C-terminal antibodi menunjukkan pewarnaan epidermal spesifik dalam keratinosit basal dan di sepanjang *dermoepidermal junction* (garis oranye). (B) Pada pasien sindrom Kindler hampir tidak ada imunolabel pada kulit (garis putih).²²

Diagnosis banding

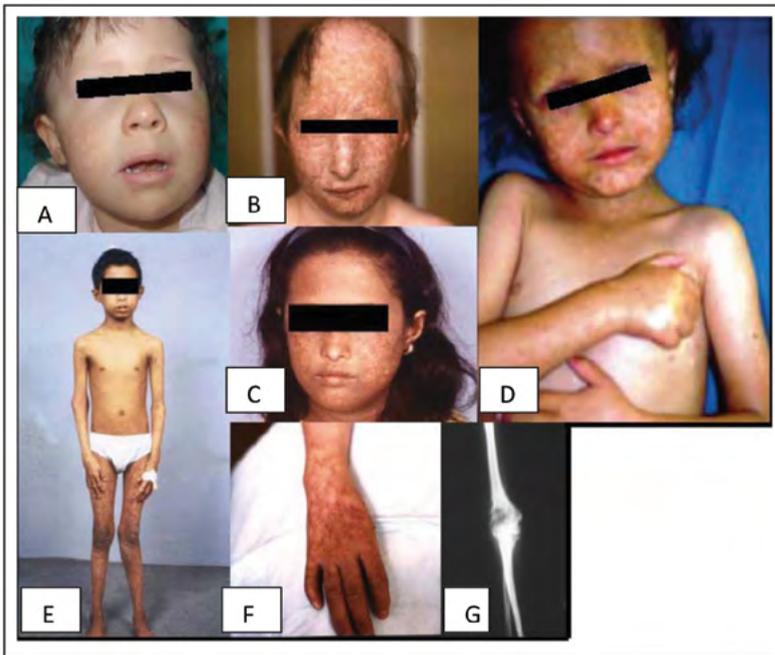
Diagnosis banding dari SK adalah epidermolisis bulosa distrofik, sindrom Weary, sindrom Rothmund-Thomson, diskeratosis kongenital dengan gejala triad leukoplakia, distrofi kuku, dan hiperpigmentasi retikulata.¹⁶ Penegakan diagnosis SK menjadi sulit karena gambaran klinis SK menyerupai penyakit lain seperti epidermolisis bulosa distrofik (EBD), sindrom Rothmund- Thomson dan sindrom Weary. Temuan klinis dan pemeriksaan genetik dapat membantu membedakan berbagai kelainan (**Tabel 3**).⁴

Epidermolisis bulosa distrofik (EBD) disebabkan karena mutasi genetik pengkodean untuk *collagen* tipe VII (COL7A1).⁴ Gejala klinis pada EBD yaitu terdapat lepuh akibat trauma, atrofi, dan kerapuhan kulit. Gejala klinis parah dari EBD ditandai dengan kerapuhan kulit yang berat, jaringan parut yang berlebihan, kontraktur sendi, *pseudosindactyl*, mutilasi, keterlibatan membran mukosa mulut, esofagus, anal, mata, gigi distrofik, mikrostromia, dan penurunan mobilitas lidah yang disebabkan oleh jaringan parut menyebabkan karies berlebihan, malnutrisi, distrofi, dan retardasi pertumbuhan.²⁶ Pada EBD biopsi kulit menunjukkan bula sublamina densa dan dengan pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan penurunan atau tidak didapatkan *anchoring fibril/collagen* tipe VII pada tempat bula terjadi, sedangkan pada tempat tidak terdapat bula *anchoring fibril* normal. Diagnosis lain dapat ditegakkan dengan monoklonal dan poliklonal antibodi menggunakan antibodi LH7:2 atau AF1/AF2 juga analisis DNA menggunakan metode PCR.²⁷



Gambar 8. Gambaran klinis karakteristik epidermolisis bulosa distrofik. (A) Bula luas dan tidak terdapat kulit pada saat lahir. (B) Skar pada tangan. (C) Lepuh akibat trauma lokal. (D) Erosi pada daerah oral. (E) Milia pada EBD. (F) Karsinoma sel skuamosa pada EBD.³²

Sindrom Rothmund-Thomson (SRT) disebabkan karena mutasi genetik (gen RECQL4). Gejala klinis berupa lepuhan akibat trauma, eritema, poikiloderma, distrofi kuku, ruam kulit, tidak adanya kelainan mukosa dan hiperkeratosis palmoplantar disertai dengan hipogonadisme, rambut jarang, serta keterbelakangan mental yang tidak terlihat pada SK.¹⁶ Sindrom Rothmund-Thomson ditandai dengan ruam yang berkembang menjadi poikiloderma, rambut, bulu mata, dan/atau alis yang jarang, ukuran kecil, kelainan tulang dan gigi, katarak usia remaja, dan peningkatan risiko kanker terutama *osteosarcoma*. Berbagai kelainan hematologi jinak dan ganas telah dilaporkan pada individu yang terkena. Ruam SRT biasanya berkembang antara usia tiga dan enam bulan (kadang-kadang sampai usia dua tahun) sebagai eritema, bengkak, dan melepuh di wajah kemudian menyebar ke bokong dan ekstremitas. Ruam berkembang selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun menjadi pola kronis hipo- dan hiperpigmentasi retikulasi, telangiectasis, dan atrofi belang-belang (poikiloderma) yang bertahan sepanjang hidup. Lesi hiperkeratotik terjadi pada sekitar sepertiga individu. Kelainan rangka dapat berupa cacat tulang radialis, cacat ulnaris, patela tidak ada atau hipoplastik, dan osteopenia. Diagnosis SRT ditegakkan oleh temuan klinis (khususnya, karakteristik ruam) dan atau identifikasi varian patogen *biallelic* di ANAPC1 atau RECQL4 pada pengujian genetik molekuler.¹⁸



Gambar 9. Gambaran klinis karakteristik sindrom Rothmund-Thomson. (A) Poikiloderma pada pipi. (B) Poikiloderma dengan alopesia. (C,D) Poikiloderma pada wajah dan dada. (E) Cacat tulang lutut. (F) Aplasia jempol. (G) Cacat tulang dengan lesi destruktif seperti kistik pada humerus distal.¹⁸

Sindrom Weary merupakan diagnosis banding utama dari SK, penyakit ini diturunkan secara autosomal dominan dengan manifestasi kulit lepuh di sekitar usia 6 bulan, lepuh poikiloderma akral bersifat progresif, dan hiperkeratosis palmoplantar. Gangguan bulosa pada sindrom Weary dapat dibedakan dengan SK berupa adanya lepuh yang muncul tidak pada saat lahir tetapi pada 6 bulan pertama kehidupan, tidak terdapat fotosensitivitas, atrofi kulit ringan, gejala klinis lain menyerupai dermatitis atopi dengan perkembangan papula keratotik di tangan, siku, dan lutut.²⁸ Pengujian genetik molekuler *KIND1* dapat membedakan sindrom Weary dan SK, pada sindrom Weary terjadi karena gangguan autosom dominan sedangkan pada SK bersifat autosomal resesif.²⁹

Tabel 3. Temuan klinis dan genetik untuk mendukung diagnosis banding antara sindrom Kindler dan diagnosis lain⁴

Diagnosis banding	Persamaan dengan SK	Perbedaan dengan SK
Epidermolisis bulosa distrofik	Lepuhan akibat trauma Atrofi dan kerapuhan kulit	Mutasi genetik (gen COL7A1)
Sindrom Rothmund-Thomson	Lepuhan akibat trauma Eritema Poikiloderma Distrofi kuku	Ruam kulit Tidak adanya kelainan mukosa dan hiperkeratosis palmoplantar Mutasi genetik (gen RECQL4)
Sindrom Weary	Lepuh poikiloderma akral progresif Hiperkeratosis palmoplantar	Tidak adanya fotosensitivitas Atrofi kulit ringan Perkembangan papula keratotik di tangan, siku, dan lutut

Komplikasi

Sindrom Kindler dapat berkomplikasi menjadi *squamous cell carcinoma* (SCC), di mana komplikasi SCC pada remaja jarang terjadi. Komplikasi SK terjadi lebih banyak pada individu yang berusia di atas 43 tahun, namun pernah dilaporkan SCC palatum durum yang terjadi pada usia 34 tahun. Predileksi SCC telah dilaporkan banyak terjadi pada tangan, kaki, dan bibir yang menunjukkan bahwa peradangan kronis dan/atau paparan radiasi ultraviolet relevan dalam komplikasi SK.^{16,30} Perdarahan berat pada SK dapat terjadi di saluran gastrointestinal sehingga menyebabkan anemia.¹⁴ Komplikasi lain seperti stenosis esofagus, anus, atau uretra perlu diwaspadai apabila terdapat lesi pada area gigi dan mulut, esofagus, anus, dan uretra.⁷

Tata laksana

Penatalaksanaan SK pada dasarnya bersifat preventif dan simtomatik. Perawatan luka yang baik termasuk penggunaan antibiotik topikal dan sistemik untuk lesi bulosa yang terinfeksi dan ulserasi dapat mengurangi morbiditas. Edukasi kepada pasien untuk menghindari trauma dapat membantu mencegah pembentukan lepuh. Pasien biasanya memiliki masa hidup yang normal tetapi morbiditas yang signifikan dapat disebabkan oleh infeksi sekunder pada lepuh bawaan, keterlibatan mukosa yang menyebabkan stenosis uretra, anal, dan esofagus, periodontitis agresif, dan komplikasi mata.⁵ Terapi topikal untuk mencegah kerusakan kulit dengan menggunakan pelembab untuk membantu menjaga kesehatan kulit, mencegah infeksi lepuh pada anak-anak dengan SK sangat sensitif terhadap sinar UV matahari, tabir surya dengan SPF tinggi harus digunakan setiap saat. Penggunaan emolien topikal sering dibutuhkan untuk mengatasi kulit kering dan pruritus. Perlindungan terhadap paparan sinar matahari dianjurkan karena adanya gejala fotosensitivitas pada SK, yang ditandai dengan kulit merah dalam beberapa menit setelah terpapar sinar matahari pada sebagian individu. Belum dilaporkan hingga saat ini penggunaan terapi gen, protein, sel, atau obat yang efektif.^{24,28}

Pasien dengan disfagia perlu menjalani pemeriksaan radiografi untuk mengidentifikasi adanya stenosis esofagus yang mungkin memerlukan dilatasi esofagus.¹⁴ Pemberian nutrisi parenteral diindikasikan pada disfungsi esofagus yang parah.²⁴ Pasien SK dapat terjadi gejala menyerupai kolitis yang menyebabkan anemia defisiensi besi, dan pada kasus kolitis yang berat perlu dilakukan reseksi usus. Sebaiknya diberikan makanan tinggi kalori tinggi protein dalam bentuk yang lembut atau cair sehingga mudah ditelan terutama bila terdapat luka di mukosa mulut. Perlu dipertimbangkan terjadinya trauma pada pemberian makanan dan hindari penggunaan dot pada bayi.¹⁴

Pada wanita hamil dengan SK, rencanakan kebidanan dengan cermat seperti mempertimbangkan operasi caesar elektif, karena pada pasien hamil dengan SK dapat terjadi stenosis vagina.²⁴

Perawatan gigi secara teratur seperti *scaling* dan *root planing* serta memperhatikan kebersihan gigi dengan teratur sangat disarankan, mengingat komplikasi gingivitis erosif dan periodontitis agresif pada SK.⁴ Pasien yang diberikan pendidikan kebersihan mulut dan perawatan periodontal konvensional akan mendapatkan skor indeks periodontal yang menurun secara signifikan pada pertemuan berikutnya setelah perawatan. Dengan kesimpulan klinis tersebut dapat dikatakan bahwa *scaling*, *root planing*, dan perawatan gigi secara teratur merupakan faktor penting dalam rencana terapi.²¹

Pemeriksaan tahunan untuk keratosis premaligna dan keganasan dini diindikasikan pada pasien SK untuk mencegah terjadinya peningkatan risiko karsinoma sel skuamosa. Karsinoma sel skuamosa yang dilaporkan pada SK rentan muncul pada tangan dan kaki.²² Kerentanan ini dijelaskan dengan peningkatan ekspresi FERMT1 RNAm pada sekitar 70% kasus kanker paru-paru dan usus besar. Faktor pertumbuhan

transformasi gen yang diinduksi beta 1 yaitu FERMT1 berkaitan dengan hilangnya adhesi sel yang lebih besar merupakan tahap penting dalam karsinogenesis.⁴

Prognosis

Sindrom Kindler relatif tidak mengancam jiwa, dengan perawatan medis yang baik penderita penyakit ini memiliki masa hidup yang normal, namun perlu dilakukan pengujian genetik untuk menentukan apakah mereka merupakan pembawa (*carrier*) dan dapat menurunkan penyakit ini kepada keturunannya apabila terdapat riwayat keluarga SK atau bentuk lain dari epidermolisis bulosa.^{31,32}

Kesimpulan

Sindrom Kindler adalah bentuk epidermolisis bulosa (EB) yang sangat langka dan merupakan penyakit dengan kerusakan gen FERMT1. Gen FERMT1 memberikan informasi yang diperlukan untuk menghasilkan protein yang disebut *kindlin-1* di mana protein ini berperan penting dalam menempelkan sel pada matriks ekstraseluler yang berfungsi untuk menahan, mengatur, dan menghubungkan sel-sel dalam tubuh. Cacat yang terlihat pada SK menyebabkan sel pada matriks ekstraseluler ini melemah sehingga kulit menjadi rapuh, mudah melepuh dan luka. Gejala SK ditandai dengan lepuh yang paling sering terbentuk di punggung tangan dan bagian atas kaki, serta kulit tipis yang rapuh. Mukosa pada mata, usus, esofagus, mulut, saluran kemih, dan alat kelamin dapat terpengaruh. Penderita SK memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap cahaya. Paparan cahaya terang dengan frekuensi yang sering dapat merusak kulit penderita SK sehingga perawatan ekstra harus diberikan terhadap paparan sinar matahari sepanjang tahun karena kulit mereka mudah terbakar. Gejala lain dapat mencakup perubahan warna pada kulit, kulit menebal di telapak tangan dan kaki, dan kulit yang berhenti berkembang atau tipis, kering, dan keriput. Gejala ini muncul pada masa bayi dan berlanjut hingga dewasa, risiko gingivitis (radang gusi) yang dapat menyebabkan periodontitis atau penyakit gusi, kerongkongan, masalah pada mata, risiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker kulit, dan perdarahan usus. Pengobatan SK yaitu dengan menghindari kerusakan pada kulit. Lepuh di mulut dan kerongkongan dapat membuat makan dan minum menjadi tidak nyaman sehingga diperlukan perhatian khusus agar kebutuhan asupan makanan terjaga baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Has C, Bauer J, Bodemer, Bolling M, Tuderman B, Diem A, dkk. Consensus Reclassification Of Inherited Epidermolysis Bullosa And Other Disorders With Skin Fragility. *Br J Dermatol*. 2020;18(9):1-14.
2. Boos D. Hurwitz clinical pediatric dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):41-2.
3. Fine D, Eady R, Bauer E, Bauer J, Bruckner, Heagerty A, dkk. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931-50.
4. Barbosa N, Visioli F, Martins M, Martins M, Munerato M. Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings. *Spec Care Dentist*. 2016;36(4):223-30.
5. Gangopadhyay DN, Deb S, Seth J, Saha A. Kindler syndrome: A case presenting with blistering poikiloderma and photosensitivity. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2014;15(1):42-5.
6. Penagos H, Jaen M, Sancho T, Saborio R, Fallas V, Siegel D. Kindler syndrome in native Americans from Panama: report of 26 cases. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):939-44.
7. Yildirim T, Kaya A, Taskesen M, Dundar S, Bozoglan A, Tekin G, Akdeniz S. Aggressive periodontitis associated with kindler syndrome in a large kindler syndrome pedigree. *The Turk J Ped*. 2017;59(1):56-61.
8. Maheshwari A, Bhargava P, Dhaked D, Mathur D. Kindler syndrome with palmoplantar hyperhidrosis and blonde hair. *IDOJ*. 2016;6(5):330-2.
9. Parmar S dan Shah D. A very rare case of kindler syndrome. *I J Biomed Adv Res*. 2014;5(2):131-4.
10. Lai C dan Joey E. Kindler Syndrome. *Dermatol Clin*. 2010;28:19-24.

11. Khan U dan Fazal S. Kindler's Syndrome: A Case Report. JPAD. 2016;18(1):49-52.
12. Almeida D, Heckler T, Fong K, Cheong J, Grath J. Sporadic Kindler Syndrome with a novel mutation. An Bras Dermatol. 2013;88(6):212-5.
13. Mendiratta V dan Malik M. Kindler Syndrome. Indian pediatr. 2018;55(1):85.
14. Siegel D, Ashton G, Penagos H, Lee V, Feile S, Wilhelmsen C, dkk. Loss of kindlin 1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin extracellular matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. AJHG. 2003;73(1):174-87.
15. Has C, Castiglia D, Rio M, Garcia D, Piccinni E, Kiritsi D, dkk. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. Hum Mutat. 2011;32(11):1204-12.
16. Damayanti W, Julianto I. Sindrom Kindler Pada Anak Usia 10 Tahun Dengan Keterlibatan Mukosa Multipel. Universitas Sebelas Maret. 2019. Unpublished.
17. Angelova, Fischer I, Kazandjiev J, Vassileva S, Dourmishev A. Kindler syndrome: a case report and proposal for clinical diagnostic criteria. Act Dermatovenereol Alp Panonica. 2005;14:61-7.
18. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund Thomson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(2):1-16.
19. Ashton S. Kindler syndrome. Clinical Experimental Dermatology. Clin Exp Dermatol. 2004;29(2):116-21.
20. Bruckner L, Tuderman, Payne A. Epidermal and dermal adhesion. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, Editor. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. Edisi Ke-9. New York: Mc Graw-Hill:2019.h.232-43.
21. Arita K, Wessagowit V, Inamadara C, Palit A, Fassih H, Cheong E. Unusual molecular findings in Kindler syndrome. Br J Dermatol. 2007;157(6):1252-6.
22. Bayliss S, Berk D, Burton B, Cohen B, Bree F, Sybert V. Other Genodermatoses. Dalam: Jean L, Joseph L, Julie V, penyunting. Bologna Dermatology. Edisi ke-3. New York: Elsevier; 2012. h.981-2.
23. Cheong E, Tanaka A, Hawche G, Emanuel P, Maari C, Taskesen M. Kindler syndrome: a focal adhesion genodermatosis. Br J Dermatol. 2009;160(2):233-42.
24. Neema S, Sinha P, Sandhu S, Mukherjee S, Radhakrishnan S. Dermoscopy of Kindler syndrome. Dermatol Pract Concept. 2020;10(2):1-4.
25. Yasukawa K, Kazuko C, Matsumura S, McMillan J, Tsuchiya K, Shimizu H, dkk. Exclusion Of COL7A1 Mutation In Kindler Syndrome. J Am Acad Dermatol. 2002;46(3):447-50.
26. Laimer M, Prodinge C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. J Ger Soc Dermatology. 2015;13(11):1125-34.
27. Elder D. Epidermolysis Bullosa. Dalam Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johanson B, Editor. Lever's Histopathology of the skin. Edisi ke-8. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ:1997. h.128-31.
28. Mendes L. Kindler Syndrome: report of two cases. An Bras Dermatol. 2012;87(5):779-81.
29. Parmar S dan Shah P. A Very Rare Case of Kindler Syndrome. IJBAR 2014;5(2):131-4.
30. Boeira Y, Souza S, Rocha O, Oliveira M, Rego A, Follador I. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2013; 88(2):185-98.
31. Laimer M, Prodinge C, Bauer J. Hereditary epidermolysis bullosa. J Dtsch Dermatol Ges.2015; 3(11):1125-34.
32. Marinkovich MP. Inherited Epidermolysis Bullosa. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, Editor. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. Edisi Ke-9. New York: Mc Graw-Hill: 2019.h.1011-26.
33. Rognoni E, Ruppert R, Fassler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. 2016;129:17-27.

LIPATAN PERTAMA

LIPATAN KEDUA

Stapler di sini

BARANG CETAKAN

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perangko

Kepada:
Redaksi MEDICINUS
Gedung Titan Center Lt. 5
Jl. Boulevard Bintaro blok
B7/B1 No. 05
Bintaro Jaya Sektor 7
Tangerang Selatan 15224

BIODATA

(gunakan huruf cetak dan tulis dengan jelas)

NAMA LENGKAP (beserta titel lengkap)*:

[Redacted]

DOKTER UMUM/GP*

DOKTER SPESIALIS* :

ALAMAT*:

[Redacted]

[Redacted]

KOTA*:

[Redacted]

KODE POS*:

[Redacted]

NO. TELEPON*:

[Redacted]

EMAIL*:

[Redacted]

NO. ANGGOTA IDI/POGI/IDAI*:

[Redacted]

* Wajib diisi



SINDROM KINDLER

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>Istilah untuk kelompok heterogen dari kelainan genetik langka yang ditandai oleh adanya lepuh dan erosi pascatrauma akibat fragilitas mekanik jaringan epitel adalah</p> <p>A. Eritroblastosis fetalis B. Epidermolisis bulosa C. <i>Epidermoid cyst</i> D. Epidermolisis hiperkeratosis</p>
2	<p>Sindrom Kindler (SK) merupakan salah satu penyakit autosomal resesif yang ditandai dengan kondisi berikut, yaitu</p> <p>A. Lepuh kulit akral kongenital B. Fotosensitivitas C. Poikiloderma progresif D. Semua benar</p>
3	<p>Sindrom Kindler melibatkan mutasi hilangnya fungsi pada gen <i>KIND1</i> yang mengodekan protein</p> <p>A. <i>Antitrypsin-1</i> B. <i>Angiotensin</i> C. <i>Kindlin-1</i> D. <i>Integrin</i></p>
4	<p>Pernyataan yang TIDAK TEPAT mengenai sindrom Kindler adalah</p> <p>A. Manifestasi klinis selalu memiliki derajat keparahan ringan B. Sindrom Kindler menyebabkan jaringan mukosa menjadi rapuh dan mudah rusak C. Jaringan mukosa yang terlibat terutama area oral dan periodontal, kemudian mata, esofagus, usus, genitalia, dan saluran kemih D. Tata laksananya bersifat simtomatik</p>
5	<p>Berikut adalah nama lain dari sindrom Kindler, kecuali</p> <p>A. <i>Weary-Kindler syndrome</i> B. Akrokeratotik poikiloderma bula C. <i>Rothmund-Thomson syndrome</i> D. Kongenital poikiloderma dengan bula dan keratosis</p>
6	<p>Selain sindrom Kindler, jenis kelainan lain yang digolongkan ke dalam epidermolisis bulosa berdasarkan lokasi celah pada kulit adalah sebagai berikut, kecuali</p> <p>A. Sindrom hiperkeratosis B. Epidermolisis bulosa simpleks (EBS) C. Epidermolisis bulosa <i>junctional</i> (EBJ) D. Epidermolisis bulosa distrofik (EBD)</p>





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>Berikut ini yang merupakan manifestasi sindrom Kindler pada area gigi dan mulut adalah</p> <p>A. Periodontitis berat dengan perdarahan spontan, B. <i>Cheilitis</i> angular C. Gingivitis deskumatif D. Semua benar</p>
8	<p>Hasil pemeriksaan dermoskopi pada kulit penderita SK akan menemukan gambaran berikut, kecuali</p> <p>A. <i>Cigarette paper-like</i> B. <i>Hairpin blood vessel</i> C. <i>Adermatoglyphia</i> D. Poikiloderma</p>
9	<p>Berikut ini yang merupakan kriteria klinis MINOR untuk diagnosis sindrom Kindler adalah</p> <p>A. Lepuh akril pada masa anak-anak B. Poikiloderma progresif C. Keterlibatan mukosa D. Fotosensitivitas abnormal</p>
10	<p>Berdasarkan kriteria klinis untuk penegakan diagnosis sindrom Kindler, jika seorang pasien ditemukan dengan piokiloderma progresif, fotosensitivitas abnormal, sindaktili, keterlibatan mukosa, dan adanya pseudoainhum, maka kemungkinan diagnosis yang dapat diambil adalah</p> <p>A. Pasti sindrom Kindler B. Mungkin sindrom Kindler C. Diagnosis sindrom Kindler belum dapat disingkirkan D. Tidak ada jawaban yang benar</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://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.



Peran Kepatuhan Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dalam Keberhasilan Terapi *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

apt. Puji Rahayu, S.Farm.

Gangguan lambung merupakan salah satu penyebab umum yang menjadi alasan pasien untuk berkonsultasi ke dokter. Salah satu gangguan lambung yang cukup sering dijumpai adalah *gastroesophageal reflux disease* (GERD), yakni kondisi di mana terjadi aliran balik isi lambung ke arah esofagus yang menyebabkan keluhan dan/atau komplikasi pada penderitanya dan menimbulkan gejala khas berupa *heartburn* dan regurgitasi. *Heartburn* ditandai dengan sensasi rasa panas seperti terbakar di dada yang mengarah ke leher, sedangkan regurgitasi merupakan kembalinya isi lambung ke kerongkongan dan mulut yang dapat disertai dengan rasa asam maupun pahit.¹ Prevalensi GERD menunjukkan angka yang bervariasi dan berbeda di berbagai bagian dunia dan relatif stabil dari waktu ke waktu, walaupun tampak adanya tren peningkatan yang merepresentasikan fenomena pertumbuhan populasi dan juga penuaan (*aging*).²

Secara objektif, GERD dapat dijelaskan apabila terdapat tanda-tanda kerusakan mukosa dan/atau abnormalitas esofagus sebagai akibat adanya paparan terhadap asam dari refluks. Tanda kerusakan mukosa akan tampak saat dilakukan endoskopi. Walaupun demikian, GERD juga diketahui dapat menyebabkan manifestasi klinis di luar esofagus (*extraesophageal manifestations*) seperti batuk, suara serak, laringitis, dan faringitis. Gejala GERD yang relatif tidak spesifik bahkan kadang tumpang tindih dengan gejala penyakit lain yang menjadi salah satu tantangan tersendiri dalam penegakan diagnosis GERD.¹ Diagnosis yang tepat akan membantu penderita GERD agar mendapatkan tata laksana yang sesuai untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup, mengingat GERD merupakan salah satu penyakit yang diketahui berdampak signifikan pada penurunan kualitas hidup dalam berbagai aspek, termasuk di dalamnya aspek fisik, emosional, fungsi sosial, dan produktivitas.³

Tata laksana GERD terkini: fokus pada peran PPI

Secara umum, pasien dengan gejala klasik GERD berupa *heartburn* dan regurgitasi yang tidak menunjukkan *alarm symptoms* (disfagia, penurunan berat badan yang sulit dijelaskan, tanda perdarahan, muntah, dan/atau anemia) akan diberikan terapi empiris dengan obat penghambat pompa proton (*proton pump inhibitor*/PPI) atau PPI *trial* sebagai bagian dari proses diagnosis GERD. The American College of Gastroenterology (ACG) merekomendasikan pemberian terapi empiris PPI selama 8 minggu dengan dosis satu kali sehari sebelum makan. Apabila pemberian terapi empiris PPI tidak menghasilkan respons yang diharapkan setelah 8 minggu, PPI *trial* dihentikan selama 2-4 minggu dan pasien direkomendasikan menjalani tindakan endoskopi untuk menegakkan diagnosis. Endoskopi juga direkomendasikan pada pasien yang mengalami kekambuhan gejala setelah periode PPI *trial* berakhir.¹

Tata laksana GERD melibatkan pendekatan dengan mempertimbangkan berbagai faktor seperti tingkat keparahan gejala yang muncul, temuan endoskopi, serta ada atau tidaknya kelainan fisiologis. Pendekatan terapi yang digunakan meliputi pendekatan nonfarmakologis, terapi farmakologis, pembedahan, atau terapi endoskopi. Pendekatan nonfarmakologis dapat berupa modifikasi gaya hidup dengan pengaturan diet (jenis dan waktu), posisi tubuh saat makan ataupun tidur serta pengelolaan berat badan untuk mencapai berat badan ideal. Beberapa rekomendasi yang disarankan, antara lain program penurunan berat badan pada pasien obesitas, menghindari makan 2-3 jam sebelum tidur, menghindari makanan yang memicu gejala refluks (contoh: kopi, coklat, soda, makanan pedas, asam, dan berlemak),

berhenti merokok, serta tidur dengan posisi kepala yang lebih tinggi dan miring ke kiri. Modifikasi gaya hidup yang mendampingi terapi farmakologis diharapkan memberikan *outcome* klinis yang lebih baik dan konsisten pada penderita GERD.¹

Tujuan dari terapi farmakologi untuk pasien GERD adalah mencegah komplikasi dan mengurangi morbiditas pada pasien. Terapi farmakologis yang paling diandalkan dalam tata laksana GERD adalah penggunaan obat yang bekerja untuk netralisasi dan/atau reduksi sekresi asam lambung (*acid suppressant*), di antaranya seperti penggunaan antasida, *proton pump inhibitor* (PPI), dan *H2 receptor antagonist*. PPI merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan di antara terapi farmakologis yang tersedia. Hal ini dikarenakan PPI secara konsisten menunjukkan perbaikan gejala *heartburn* dan regurgitasi, serta penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan obat golongan *H2 receptor antagonist*. Berdasarkan hal tersebut, pedoman pengobatan GERD dari The American College of Gastroenterology juga lebih merekomendasikan penggunaan PPI seperti *omeprazole*, *esomeprazole*, *pantoprazole*, *lansoprazole*, atau *rabeprazole* untuk terapi *erosive esophagitis* dibandingkan dengan golongan *H2 receptor antagonist* seperti *ranitidine*, *cimetidine*, atau *famotidine*.¹⁴

Rekomendasi yang kuat penggunaan PPI dalam kasus GERD berkaitan erat dengan mekanisme kerja PPI sebagai penghambat produksi asam lambung yang poten. PPI bekerja dengan menghambat H^+/K^+ -ATPase (*proton pump*) yang terlibat dalam tahapan final sekresi asam lambung. Penghambatan ini bersifat *irreversible* dan menyebabkan efek penekanan asam lambung yang dihasilkan dari pemberian PPI dapat bertahan lebih lama, walaupun waktu paruh dari golongan obat ini relatif pendek.⁵

Esomeprazole yang merupakan hasil pemurnian dari senyawa rasemat *omeprazole* adalah salah satu molekul PPI yang sering digunakan dalam tata laksana GERD. *Esomeprazole* terbukti poten dan efektif untuk digunakan pada berbagai kasus yang membutuhkan penekanan produksi asam lambung seperti terapi GERD, pencegahan dan terapi pada ulkus lambung akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), pengobatan infeksi *Helicobacter pylori*, ulkus duodenum, sindrom Zollinger-Ellison, serta pada kasus perdarahan saluran cerna bagian atas. Berbagai penelitian membuktikan bahwa *esomeprazole* secara efektif dapat mengurangi gejala GERD dan meningkatkan pH *intra gastric* yaitu dapat mencapai pH>4 lebih cepat serta bertahan lebih lama dibandingkan dengan PPI lainnya dalam dosis standar. Selain itu, *esomeprazole* memiliki profil tolerabilitas yang baik dengan potensi interaksi obat yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa rasemat induknya, *omeprazole*.^{5,6}

Hingga saat ini, PPI masih menjadi landasan dalam tata laksana GERD. Namun, pada sekitar 20-42% kasus, pemberian PPI tidak memberikan respons seperti yang diharapkan, yang ditandai dengan gejala refluks yang persisten, munculnya gejala baru, ataupun terjadinya perburukan seperti esofagitis. Hal ini dikarenakan respons pasien terhadap PPI dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti variasi intrinsik metabolisme PPI, adanya *non-acid reflux*, *bile reflux*, hipersensitivitas *visceral*, dan penundaan pengosongan lambung. Selain faktor-faktor tersebut, faktor lain yang juga menyebabkan terjadinya kegagalan terapi dengan PPI yaitu ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan (*noncompliance*). Menurut WHO, penggunaan obat yang rasional tidak hanya memerlukan peresepan yang tepat, namun juga memerlukan kerja sama pasien untuk patuh dalam penggunaan obat serta menaati petunjuk dokter dan tenaga kesehatan lain terkait pengaturan diet, perubahan gaya hidup, serta jadwal kontrol ke dokter.⁷

Upaya meningkatkan kepatuhan penggunaan obat untuk mencapai keberhasilan pengobatan GERD

Kepatuhan pasien dalam menggunakan obat dan perubahan gaya hidup adalah poin yang sangat penting untuk menunjang keberhasilan terapi GERD. Terdapat banyak faktor yang memengaruhi tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan, antara lain:

- faktor demografis,
- kemampuan finansial,
- kurangnya pengetahuan pasien akan penyakit GERD, meliputi: perjalanan penyakit, keparahan penyakit, dan potensi terjadinya komplikasi penyakit GERD,
- kurangnya pengetahuan terhadap terapi (dapat disebabkan karena tingkat pendidikan yang kurang baik), aturan pemakaian dan efek samping penggunaan obat, serta penggunaan terapi lain yang bersamaan untuk penyakit penyerta,
- hubungan antara pasien dengan tenaga kesehatan yang kurang solid,
- faktor penyedia layanan, misalnya kurang kompeten, kurang empatik,
- faktor fasilitas kesehatan, seperti pedoman formularium,
- faktor sosial dan budaya,
- preferensi pasien,
- penggunaan obat-obatan *over the counter* (OTC) atau pengobatan alternatif.⁷

Ketidakpatuhan dalam penggunaan obat dapat berupa pemakaian obat yang tidak teratur, pemakaian obat di luar waktu yang ideal, atau penghentian terapi obat. Terdapat kecenderungan di mana dijumpai pasien berusia lanjut memiliki kepatuhan yang relatif baik dibandingkan

dengan pasien usia muda. Pasien GERD yang bergejala dan menunjukkan keparahan yang lebih berat mempunyai tingkat kepatuhan menggunakan obat yang lebih tinggi. Tingkat kepatuhan penggunaan obat yang rendah sangat berpengaruh terhadap kegagalan terapi PPI, yang akan berakibat pada meningkatnya biaya kesehatan dan terjadinya komplikasi yang lebih berat pada kemudian hari, seperti terjadinya *stricture*, ulserasi, perforasi, metaplasia (*Barrett's esophagus*), serta keganasan seperti *esophageal carcinoma*.^{4,7}

Permasalahan terkait kepatuhan penggunaan obat, termasuk PPI, perlu ditangani sesuai dengan penyebabnya. Edukasi dan pemantauan penggunaan obat oleh tenaga kesehatan dapat membantu meningkatkan pemahaman pasien serta menemukan berbagai kendala yang terjadi saat menggunakan obat. Tenaga kesehatan berempati ketika menjelaskan tentang penyakit dan tujuan penggunaan obat serta melakukan *follow up* saat konsultasi kembali. Komunikasi yang dijalin antara tenaga kesehatan dengan pasien sebaiknya berpusat pada pasien dengan cara:

- menggali, memahami, dan memvalidasi perspektif pasien, misalnya kekhawatiran, perasaan, atau harapan,
- memahami konteks psikologis dan sosial pasien,
- mencapai pemahaman bersama tentang masalah pasien dan pengobatannya, dan
- melibatkan pasien dalam pemilihan dan pengambilan keputusan terkait kesehatannya.

Komunikasi yang berpusat pada pasien secara positif akan memengaruhi kepuasan pasien, ingatan, pemahaman, serta kepatuhan yang berujung pada meningkatnya peluang mencapai keberhasilan terapi.⁸

Secara khusus untuk pasien yang menerima terapi PPI, tenaga kesehatan perlu memberikan informasi bahwa penggunaan PPI akan memberikan hasil yang optimal bila diberikan setidaknya 30 menit sebelum makan. Sebagian tenaga kesehatan berpandangan bahwa hubungan antara penggunaan PPI dan makanan ini tidak bermakna sehingga seringkali PPI diberikan sebelum tidur tanpa menambahkan informasi perlu diberi jarak yang cukup dengan waktu makan terakhir. Faktanya, asupan makanan akan menstimulasi produksi asam dan aktivitas pompa proton oleh sel parietal, dan PPI hanya dapat berikatan pada pompa proton yang sedang aktif mengeluarkan asam lambung. Untuk itu, pemberian PPI 30 menit sebelum makan akan menghasilkan efek penghambatan pompa proton yang lebih optimal.^{1,7} Jika dengan pemakaian yang benar serta kepatuhan minum obat yang baik gejala GERD masih berlanjut, maka sebagai alternatif, PPI dapat ditingkatkan dosisnya dan diberikan dua kali sehari (30 menit sebelum sarapan pagi dan 30 menit sebelum makan malam). Penggantian dari PPI yang satu menjadi PPI jenis lain (*switching*) dapat dilakukan apabila pemberian PPI awal dinilai tidak memberikan respons seperti yang diharapkan. Namun, bila *switching* juga tidak mampu menghasilkan respons yang diinginkan, ACG tidak mendukung dilakukannya *switching* ke jenis PPI lainnya lagi. GERD yang tidak responsif, dinilai dari *heartburn* dan/atau regurgitasi yang persisten bahkan setelah 4-8 minggu terapi menggunakan *double-dose* PPI, dapat dikategorikan sebagai *refractory GERD*.^{1,7}

Kesimpulan

Tata laksana GERD melibatkan pendekatan yang komprehensif, meliputi modifikasi gaya hidup dan terapi menggunakan obat-obatan untuk mengurangi gejala. PPI menjadi golongan obat yang paling diandalkan untuk mencapai keberhasilan pengobatan GERD. Penggunaan PPI pada kasus GERD memerlukan edukasi dan pemantauan terapi untuk memastikan kepatuhan penggunaan obat. Diagnosis yang tepat, terapi yang efektif, pendampingan pasien dalam modifikasi gaya hidup, serta mendorong kepatuhan dalam menggunakan obat merupakan bagian dari peran tenaga kesehatan yang sangat penting dalam mendukung keberhasilan terapi. Komunikasi antara tenaga kesehatan dengan pasien hendaknya berpusat pada pasien dengan mempertimbangkan perspektif dan *value* serta melibatkan pasien dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan.⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Katz PO, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:27–56.
2. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastroesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:561–81.
3. Quigley EMM and Hungin APS. Review article: quality-of-life issues in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(Suppl. 1):41–7.
4. Patti MG. Gastroesophageal Reflux Disease. 2021. (cited 2022, Feb 3). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/176595-overview>.
5. Shin JM and Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528–34.
6. McKeage K, et al. Esomeprazole a review of its use in the management of gastric acid-related disease in adults. *Drugs.* 2008;68(11):1571-607.
7. Domingues G & Moraes-Filho JPP. Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;8(7):761–5.
8. Klenzak S, et al. Management of gastroesophageal reflux disease: Patient and physician communication challenges and shared decision making. *World J Clin Cases.* 2018;6(15):892–900.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086