

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

SPECIAL ISSUE

Elemen Zink Sebagai Penopang Pertumbuhan dan Kehidupan Janin Intrauterin

Fototerapi Pada Dermatologi Anak
hal. 49



Pengaruh Desain *Punch* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet MUPS *Metformin HCl*
hal. 36



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.

Kartika Widyanty, S.Farm., Apt.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

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

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

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

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

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

Corporate Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

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

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Andri Lesmana Wanasurya, S.T., M.T.

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15424

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

Contents

- 2 Instruction for Authors
-
- 3 **PERSPECTIVE**
-
- 5 **LEADING ARTICLE**
Elemen Zink Sebagai Penopang Pertumbuhan dan Kehidupan Janin Intrauterin
-
- 13 **RESEARCH**
Profil Pasien Infeksi Menular Seksual di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2016-Desember 2020
-
- 25 **CASE REPORT**
Laporan Kasus Terapi *Methylprednisolone* Intravena pada Neuritis Optik
- 30 Herlyn-Werner-Wunderlich: A Rare Disease
-
- 36 **PHARMACEUTICAL**
Pengaruh Desain *Punch* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet MUPS *Metformin HCl* 
-
- 49 **MEDICAL REVIEW**
Fototerapi pada Dermatologi Anak 
- 63 Terapi Zink Oral Pada Vitiligo
-
- 71 **PATIENT COMPLIANCE**
Perlemakan Hati, Penyakit yang Perlu Diwaspadai Saat Berat Badan Berlebih

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):xi-xii

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 neuro-physiology. 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](http://www.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

Mewaspadaai Sindrom Kardiovaskular-Ginjal-Metabolik dalam Tata Cara Perawatan Holistik

Raymond R. Tjandrawinata

Farmakolog Molekuler

Baru-baru ini, pada bulan Oktober 2023, American Heart Association (AHA) mempublikasikan fenomena kesehatan baru yang disebut sindrom kardiovaskular-ginjal-metabolik (*cardiovascular-kidney-metabolic/CKM syndrome*). Terdapat beban berat dari kesehatan kardiovaskular-ginjal-metabolik yang buruk di masyarakat, yang memengaruhi hampir semua sistem organ dan memiliki dampak yang sangat kuat terhadap kejadian penyakit kardiovaskular. Sindrom CKM, yang dikenal juga sebagai sindrom ginjal kardiometabolik (*cardiometabolic renal syndrome/CMR*), melibatkan interkoneksi antara penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease/CKD*), faktor risiko metabolik seperti obesitas dan diabetes tipe 2 (*type 2 diabetes/T2D*), dan penyakit kardiovaskular (*cardiovascular disease/CVD*). Dikatakan bahwa 33–40% orang dewasa di Amerika Serikat memiliki sindrom CKM, dan diperkirakan sebanyak 90% orang dewasa di AS termasuk dalam spektrum sindrom CKM.

CKM bukanlah penyakit, melainkan suatu sindrom dengan tanda dan gejala terkait, menyiratkan kesamaan patofisiologi yang mendasari. Sindrom CKM bersifat progresif, dimulai sejak awal kehidupan, dengan faktor keturunan, lingkungan dan penentu sosial yang menyebabkan akumulasi jaringan adiposa yang berlebihan dan disfungsional serta kadar glukosa darah tinggi, yang menyebabkan peradangan, resistansi insulin, dan stres oksidatif. Sindrom CKM memiliki potensi untuk memengaruhi secara negatif organ apa pun dalam tubuh, misalnya, menyebabkan gagal ginjal, *stroke*, dan tentunya penyakit kardiovaskular. Kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung menempati puncak penyebab dari semua kematian pada pria dan wanita di AS. Orang-orang keturunan Asia berada pada peningkatan risiko, karena mereka memiliki kesamaan faktor risiko yang sama dengan etnis lain tetapi pada indeks massa tubuh yang relatif lebih rendah. Prevalensi obesitas dan T2D tumbuh secara dramatis dan merupakan dua gangguan metabolisme utama yang dicakup oleh sindrom CKM. Tingkat obesitas mengkhawatirkan; 42% orang dewasa dan 20% anak-anak di AS mengalami obesitas. Obesitas dan T2D lebih umum pada orang kulit hitam Amerika daripada orang kulit putih Amerika. Selain itu, penyakit ginjal dan jantung menunjukkan hubungan dua arah. Dua puluh persen pasien dengan gagal jantung memiliki T2D dan penyakit ini lebih lanjut meningkatkan risiko perkembangan CVD sebesar 2-4 kali lipat. CKD terjadi pada sekitar masing-masing 50% dan 40% pasien dengan gagal jantung dan penyakit T2D.

AHA memperkirakan bahwa sekitar 33% orang dewasa memiliki setidaknya tiga faktor risiko. Perkembangan sindrom CKM terbagi menjadi 5 tahap: tahap 0 (tanpa risiko), tahap 1 (kelebihan berat badan/pradiabetes), tahap 2 (penyakit ginjal,

T2D, tekanan darah tinggi, dan hipertrigliseridemia), tahap 3 (penyakit jantung tanpa gejala dini, faktor risiko metabolik, dan penyakit ginjal), dan tahap 4 (penyakit jantung simptomatik, kelebihan lemak tubuh, faktor risiko metabolik, atau penyakit ginjal). Pentingnya penilaian risiko terletak pada penerapan tindakan pencegahan yang lebih kuat. Selanjutnya, AHA memperkenalkan kalkulator risiko baru untuk memprediksi risiko CVD selama 10 dan 30 tahun yang dapat digunakan mulai dari usia 30, yang juga akan mempertimbangkan jumlah ginjal dan diabetes serta penentu kesehatan secara sosial, berbeda dengan yang lama, yang hanya memprediksi risiko 10 tahun mulai dari usia empat puluh. Penentu sosial adalah faktor nonmedis yang memengaruhi kesehatan pasien, seperti kemiskinan dan akses ke perawatan kesehatan; oleh karena itu, seorang dokter harus mempertimbangkan faktor sosial ketika menilai risiko dan merawat pasien.

Bagaimana implikasi penemuan AHA ini bagi kedokteran di Indonesia? Pengakuan sindrom CKM sebagai entitas klinis yang berbeda akan membentuk kembali protokol manajemen untuk pasien dengan penyakit ginjal dan jantung serta gangguan metabolik, yang pada akhirnya mengarah pada diagnosis dan tata laksana lebih dini. Namun, protokol manajemen *best practice guidelines* saat ini untuk pasien dengan penyakit jantung, penyakit ginjal, dan gangguan metabolisme sering perlu mempertimbangkan interkoneksi di antara kondisi ini dan dampaknya terhadap luaran klinis pasien. Kerangka kerja sindrom CKM menekankan pentingnya strategi terapi holistik dan perawatan kesehatan kolaboratif untuk perawatan pasien. Pendekatan terapeutik bersifat multidisiplin dan inklusif sebagai lawan dari pendekatan eksklusif. Pengembangan obat baru untuk mengobati kondisi yang merupakan bagian dari sindrom, seperti penyakit ginjal, diabetes, dan obesitas, telah menghasilkan penurunan kejadian kardiovaskular dan telah memberikan wawasan baru tentang hubungan di antara organ yang berbeda. Saat memberikan obat-obatan ini untuk mengobati bagian dari sindrom, seorang dokter wajib mengobati seluruh sindrom, yang memungkinkannya untuk mengidentifikasi penyakit pada tahap paling awal dan bahkan mencegahnya berkembang menjadi penyakit kronis. Ini juga menekankan pentingnya strategi proaktif dalam memerangi penyakit sebelum terjadi. Oleh karena itu, seorang dokter harus mempertimbangkan semua faktor risiko pasien dan komorbiditas ketika membuat keputusan pengobatan.

Screening dini untuk CVD, CKD, dan gangguan metabolisme dapat membantu dalam deteksi dini penyakit-penyakit ini pada tahap yang lebih mudah dikelola, sehingga mengurangi beban pengobatan kronis, morbiditas, dan tingkat kematian dini dalam populasi. Hal ini tentunya sangat menguntungkan bukan hanya dari segi morbiditas dan mortalitas, tetapi juga pembiayaan kesehatan secara keseluruhan. Oleh karena itu, sindrom CKM dapat dikurangi di kemudian hari. Jadwal *screening* juga tergantung pada tahap mana dari sindrom yang sedang dirawat; misalnya, pasien stadium 0 direkomendasikan untuk menjalani *screening* setiap tiga hingga lima tahun. Faktor risiko individu dan komorbiditas memengaruhi pendekatan *screening* untuk pasien dengan sindrom CKM. Indikator kesehatan primer termasuk gula darah, tekanan darah, berat badan (BMI), dan kadar lipid darah. Oleh karena itu, beberapa tes *screening* standar termasuk tes untuk indikator kesehatan primer, dan tes fungsi ginjal (rasio albumin-kreatinin urin serta perkiraan laju filtrasi glomerulus /eGFR). Bahkan perubahan gaya hidup kecil dapat melindungi orang dari sindrom CKM. Ada kesenjangan kritis dalam pemahaman sindrom CKM, termasuk patogenesis gangguan, fenotip klinis variabel, interkoneksi antara faktor risiko biologis dan penentu sosial kesehatan, serta penilaian akurat dari kejadian sindrom.

Sebagai simpulan, sindrom CKM ditandai dengan interkoneksi antara CVD, CKD, dan faktor risiko metabolik, menekankan perlunya pendekatan holistik untuk perawatan pasien. Oleh karena itu, mengenali sindrom CKM sebagai entitas klinis yang berbeda akan meningkatkan perawatan pasien dan mengurangi konflik di antara spesialisasi. Dengan memahami interkoneksi yang kompleks antara faktor keturunan, sosial, dan lingkungan yang mengarah ke sindrom CKM, profesional perawatan kesehatan dapat lebih efektif mengelola pasien dengan penyakit ginjal, gangguan metabolisme, dan penyakit jantung. Penekanan pada identifikasi dini dan pencegahan memiliki potensi untuk mengurangi beban dan tingkat keparahan gangguan kesehatan kronis, sehingga mengurangi morbiditas dan kematian dini pada populasi.

Elemen Zink Sebagai Penopang Pertumbuhan dan Kehidupan Janin Intrauterin

Adhi Pribadi

*Divisi Kedokteran Fetomaternal Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, RSUP dr Hasan sadikin
Bandung*

Abstrak

Zink (*zinc/Zn*) adalah mineral penting yang diketahui mempunyai fungsi fisiologis yang berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh. Zink memainkan peran yang sangat penting dalam berbagai fungsi tubuh manusia, termasuk sintesis protein dan metabolisme asam nukleat. Zink juga merupakan salah satu nutrisi dasar yang dibutuhkan selama kehamilan untuk perkembangan normal dan pertumbuhan janin di samping mikronutrien lainnya seperti besi dan kalsium. Kekurangan zink selama kehamilan menyebabkan dampak permanen pada bayi baru lahir seperti gangguan pertumbuhan, abortus spontan, cacat bawaan, dan luaran kehamilan yang buruk. Zinc memainkan peran yang sangat penting dan kritis dalam berbagai fungsi tubuh manusia termasuk sintesis protein dan metabolisme asam nukleat. Dampak defisiensi Zn sangat menonjol bahkan pada kehidupan janin intrauterin. Studi suplementasi Zn pada populasi yang pernah dilakukan sebelumnya menunjukkan hasil yang bertentangan pada berbagai *outcome* kehamilan. Defisiensi Zn menyebabkan potensi peningkatan stres oksidatif dan berakhir dengan kematian sel. Beberapa penelitian yang dilakukan mengenai status Zn pada ibu hamil menunjukkan kadar Zn yang rendah pada neonatus dengan status kecil pada masa kehamilan serta peningkatan kasus *preterm*. Suplementasi zink oral merupakan upaya potensial untuk mengurangi risiko kelahiran bayi dengan berat badan rendah dan pada akhirnya mencegah morbiditas dan mortalitas bayi baru lahir yang terkait dengan kondisi ini. Fungsi Zn pada ibu termasuk mendukung pertumbuhan uterus selama kehamilan dan menurunkan potensi preeklamsia, namun bukti yang mendukung suplementasi zink secara rutin masih belum tersedia. Dampak defisiensi zink relatif buruk selama kehamilan, meskipun demikian bukti penelitian mengenai kebutuhan suplementasi rutin yang diberikan pada semua ibu hamil masih menjadi perdebatan, karena manfaatnya yang secara metaanalisis tidak terlalu nyata. Suplementasi lebih disarankan pada populasi risiko tinggi agar tidak terjadi *outcome* yang buruk pada kehamilan.

Kata kunci: zink, stres oksidatif, kelainan kongenital, abortus, pertumbuhan janin terhambat, prematur

Abstract

Zinc (Zn) is an essential mineral with physiological effects that is required to regulate immune system. Zinc is essential for a variety of human body activities, including protein synthesis and nucleic acid metabolism. It is also one of the fundamental nutrients required during pregnancy for appropriate fetal development and growth, along with iron and calcium. Zinc deficiency during pregnancy has long-term consequences for newborns, including stunted growth, spontaneous abortion, birth abnormalities, and poor pregnancy outcomes. Zinc is essential for a variety of human body activities, including protein synthesis and nucleic acid metabolism. Zn deficiency has a significant impact on intrauterine life. Previous population-based Zn supplementation research produced inconsistent results on various pregnancy outcomes. Zn deficiency increases the risk of oxidative stress, which leads to cell death. Several investigations on Zn status in pregnant women have found low Zn levels in neonates with small for gestational age and an increase in preterm births. Oral zinc supplementation has the ability to help reducing the number of low birth weight case and, consequently, the morbidity and mortality associated with this

condition. The role of Zn for pregnant mother includes supporting uterine development during pregnancy and help lowering the risk of preeclampsia. However, there is no evidence to promote routine zinc supplementation. Zinc insufficiency has a particularly negative impact during pregnancy, however evidence for routine supplementation requirement to all pregnant women is still debatable, because the benefit in metaanalysis wasn't too significant. Supplementation is advised in populations with high risk of poor pregnancy outcomes.

Keywords: zinc, oxidative stress, congenital abnormalities, abortion, fetal growth restriction, preterm birth

Pendahuluan

Fungsi plasenta yang adekuat akan mendukung perkembangan janin yang optimal. Pembuluh darah plasenta merupakan penghubung utama antara janin dan ibu untuk pertukaran nutrisi dan sisa hasil metabolisme.¹ Gangguan pada proses dan fungsi plasenta dapat mengganggu perkembangan kehamilan yang secara otomatis akan mengakibatkan munculnya sejumlah komplikasi kehamilan, baik itu pada ibu atau pada janin.² Beberapa gangguan tersebut di antaranya preeklamsia (PE) dan pertumbuhan janin terhambat (PJT).³ Peningkatan agen oksidatif stres pada plasenta juga dapat memengaruhi munculnya kondisi patologis pada kehamilan dengan komplikasi PE dan PJT.⁴ Meskipun mekanisme pastinya masih belum jelas, defisiensi mikronutrien juga diduga memainkan peran pada kondisi patologis tersebut.⁵

Unsur zink (*zinc/Zn*), merupakan unsur penting terutama pada fase percepatan pertumbuhan janin yang merupakan karakteristik di periode akhir kehamilan.⁶ Hal ini mengakibatkan bila terdapat gangguan kadar Zn pada akhir kehamilan mungkin berperan dalam terjadinya PJT. Elemen Zn merupakan unsur yang penting dalam pembentukan berbagai jenis protein di dalam plasenta untuk menunjang pertumbuhan janin, termasuk pembentukan antioksidan dan protein yang berperan sebagai sinyal pembentukan dan ekspresi gen, atau secara langsung berperan dalam pembentukan DNA dan RNA, sehingga apabila unsur zink mengalami gangguan akan meningkatkan terjadinya potensi malformasi embriogenesis dan meningkatkan potensi kelainan kongenital.^{7,8,9} Kejadian kecacatan berat pada masa awal kehamilan juga dapat meningkatkan peluang abortus, oleh karena itu kejadian abortus berulang termasuk hal yang dikhawatirkan bila terjadi gangguan unsur Zn ini.¹⁰ Mekanisme yang dijelaskan di atas menjadi alasan bahwa pemberian Zn pada suplemen yang dikonsumsi ibu hamil setiap hari sangat penting agar pertumbuhan janin tetap terjaga, dan mekanisme perbaikan DNA dapat berlangsung normal bagi ibu dan janin.

Faktor yang berpengaruh terhadap kadar Zn dalam plasma

Adaptasi hemodinamik ibu terhadap kehamilan sangat penting untuk perkembangan dan fungsi plasenta yang optimal, karena aliran darah yang cukup ke plasenta mendukung pertumbuhan janin yang normal.¹ Penelitian pada tikus menunjukkan defisiensi Zn pada ibu secara konsisten menyebabkan penurunan pertumbuhan janin yang terlihat sejak pertengahan kehamilan hingga mendekati kehamilan cukup bulan.¹¹ Berkurangnya aliran darah atau hemodinamik dari uterus ke plasenta selain menghambat transfer nutrisi ke janin, meningkatkan pula kejadian hipoksia pada janin sehingga berdampak pada produksi faktor-faktor yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan pembuluh darah plasenta.¹² Terjadinya PJT berhubungan dengan terganggunya kadar Zn karena perkembangan dan fungsi plasenta tidak optimal sehingga terjadi gangguan terhadap morfogenesis plasenta dan adaptasi kardiovaskular ibu terhadap kehamilan, khususnya tekanan darah ibu.¹³ Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar zink pada kelompok PJT sebesar $89,34 \pm 31,53$ µg/dl dan pada neonatus normal sebesar $122,703 \pm 39,3$ µg/dl.¹⁴

Kisaran referensi perkiraan kadar Zn serum pada populasi adalah sekitar 60-120 µg/dl, dengan kisaran sebesar 59-125 µg/dl untuk pria dan 50-103 µg/dl untuk wanita.¹⁵ Penelitian lain memberikan batasan yang berbeda, di mana kategori konsentrasi Zn serum didefinisikan sebagai defisiensi bila nilainya <60 µg/dl, defisiensi marjinal bila nilainya ≥60-<80 µg/dl, dan normal bila ≥80 µg/dl.¹⁶ Kondisi kesehatan apa pun yang menyebabkan hemolisis akan meningkatkan konsentrasi Zn plasma, karena eritrosit mengandung lebih banyak unsur Zn dibandingkan dengan plasma.¹⁷ Oleh karena itu, sangatlah penting untuk mengetahui efek dari konsentrasi Zn, baik yang berada dalam kisaran fisiologis normal, maupun kadar Zn yang lebih tinggi, terhadap kesehatan kehamilan dan fungsi plasenta. Konsentrasi Zn yang cukup dalam plasma diperlukan untuk

mencegah gangguan kognitif selain PJT dan menurunkan efek teratogenik. Wanita hamil dianjurkan untuk mendapatkan asupan Zn harian sebesar 5-50 mg untuk menjaga kesehatan janin dan ibu.¹⁸ Penelitian lain dengan perlakuan dosis harian 30 mg menunjukkan hasil kasus bayi lahir mati dan kelahiran prematur secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang diberi suplemen dibandingkan kelompok plasebo, morbiditas neonatal dini juga secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang diberi suplemen.¹⁹ Secara kolektif, suplementasi Zn efektif dalam mengurangi komplikasi kehamilan dan infeksi neonatal dini pada wanita yang kekurangan Zn dari percobaan tersebut.

Kejadian defisiensi Zn pada ibu hamil juga ditemukan lebih tinggi pada wanita yang melahirkan bayi kecil untuk masa kehamilan dibandingkan dengan kehamilan tanpa komplikasi.²⁰ Keadaan preeklamsia dan PJT dikaitkan dengan kejadian defisiensi Zn, kemungkinan besar disebabkan oleh gangguan fungsi plasenta.²⁰ Meskipun demikian konsentrasi Zn yang pasti berpengaruh terhadap fungsi plasenta manusia belum diketahui dengan pasti.

Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa defisiensi Zn meningkatkan stres oksidatif plasenta dan mengurangi ukuran janin serta plasenta.²¹ Hal ini terjadi karena kekurangan Zn menyebabkan gangguan pembentukan berbagai protein plasenta yang berperan dalam pertumbuhan janin, di samping itu kemungkinan sebab lainnya yaitu terdapatnya tekanan arteri rata-rata yang lebih rendah pada akhir kehamilan yang mengakibatkan kurangnya aliran darah dan transpor nutrisi ke janin yang sedang berkembang.¹² Mengingat banyaknya penelitian laboratorium dan kajian epidemiologi yang telah mengidentifikasi hubungan antara asupan Zn dan terjadinya komplikasi kehamilan, kemungkinan besar mikronutrien ini berkontribusi terhadap perkembangan dan fungsi plasenta manusia.

Stres oksidatif

Stres oksidatif ditandai oleh ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, karena produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan serta pengurangan mekanisme kontrol oleh sistem pertahanan antioksidan.²² Gangguan metabolisme ini mendukung terjadinya oksidasi biomolekululer serta berkontribusi terhadap kerusakan oksidatif dalam sel dan jaringan yang mengakibatkan berkembangnya beberapa penyakit kronis seperti obesitas, penyakit kardiovaskuler, diabetes dan kanker, serta berbagai gangguan dalam proses kehamilan.²²

Beberapa penelitian telah meneliti peran mineral dalam sistem pertahanan antioksidan. Secara khusus, Zn adalah salah satu mineral penting bagi kesehatan manusia karena berfungsi sebagai kofaktor untuk lebih dari 300 enzim dan 2.000 faktor transkripsi.²³ Zink adalah mediator penting dari sinyal seluler yang bertindak terutama untuk meningkatkan aksi insulin. Insulin dikenal sebagai hormon penting dalam pemeliharaan glukosa dalam respons fisiologis. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa insulin memiliki efek antiinflamasi meskipun mekanisme molekuler imunomodulasi yang dipengaruhi oleh insulin masih belum jelas. Sebagai agen antiinflamasi, Zn memberikan stabilitas struktural pada membran sel dan juga merupakan pengatur ekspresi gen yang penting.

Zink bertindak sebagai kofaktor untuk enzim penting yang berkontribusi terhadap berfungsinya sistem pertahanan antioksidan. Selain itu, mineral ini melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif karena bertindak dalam stabilisasi membran, menghambat enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase* sebagai enzim prooksidan, dan menginduksi sintesis *metallothionein* sebagai antioksidan penyeimbang.²⁴ *Metallothionein* terlibat dalam reduksi radikal hidroksil (OH) dan reduksi spesies oksigen reaktif yang dihasilkan dalam kondisi stres.^{24,25}

Oksigen berpartisipasi dalam transfer elektron dengan penggunaan energi pada proses pembentukan *adenosine triphosphate (ATP)* dalam jumlah besar melalui mekanisme oksidatif forforilasi.²⁶ Proses ini dibutuhkan utamanya dalam menunjang aktivitas organisme dengan aktivitas multiseluler yang kompleks, di sisi lain proses ini tergolong rentan karena dapat menyerang molekul biologis individu itu sendiri, seperti proses metabolisme protein, lipid, atau pembentukan DNA. Akibatnya, tubuh manusia terus-menerus terkena serangan oksidatif dari spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*).²⁷ Sistem pertahanan antioksidan manusia yang kompleks diberikan kemampuan untuk beradaptasi dan umumnya dapat menjaga keseimbangan meskipun terus-menerus mendapat serangan ini. Meskipun demikian,

terkadang keseimbangan ini dapat terganggu sehingga menyebabkan stres oksidatif yang berefek negatif.²⁸ Proses stres oksidatif cukup beragam dengan efek akhir yang sama yaitu terjadi toksisitas oksigen pada sel. Stres oksidatif paling baik didefinisikan secara luas sebagai perubahan keseimbangan prooksidan-antioksidan yang menyebabkan potensi kerusakan tubuh. Stres oksidatif saat ini diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi berbagai kelainan, termasuk komplikasi kehamilan.

Konsep keseimbangan prooksidan-antioksidan sangat penting dalam memahami stres oksidatif karena beberapa alasan.²⁹ Pertama, penekanannya adalah bahwa gangguan ini mungkin disebabkan oleh perubahan pada salah satu sisi keseimbangan (misalnya, tingginya ROS yang tidak normal atau defisiensi pertahanan antioksidan). Kedua, ini menyoroti konsentrasi homeostasis ROS. Meskipun ROS pertama kali menjadi perhatian sebagai produk sampingan yang berpotensi membahayakan pada metabolisme aerobik, kini diketahui bahwa ROS memainkan peran penting sebagai pembawa pesan sekunder dalam banyak jalur sinyal intraseluler. Pada akhirnya konsep keseimbangan merupakan fakta bahwa akan ada respons adaptasi bertahan terhadap stres oksidatif. Oleh karena itu, gangguan kecil pada keseimbangan ini cenderung menyebabkan adaptasi homeostatis sebagai respons terhadap perubahan lingkungan sekitar, sedangkan gangguan yang lebih besar dapat menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki dan berakhir dengan kematian sel.³⁰

Definisi stres oksidatif yang diterangkan di atas sangatlah luas karena hasilnya sebagian bergantung pada kompartemen seluler tempat ROS dihasilkan. Terdapat banyak sumber potensial ROS, dan kontribusi relatifnya akan bergantung pada keadaan lingkungan yang ada. Karena reaksi ROS seringkali terbatas pada difusi, efek pada fungsi sel sangat bergantung pada biomolekul di sekitarnya. Oleh karena itu, *trigger* atau rangsangan yang berbeda akan menghasilkan hasil yang berbeda pula. Tanda lebih lanjut dari stres oksidatif yang memengaruhi gambaran klinisnya adalah bahwa stres oksidatif jarang terjadi secara terpisah. Sekarang diketahui bahwa interaksi kompleks terjadi antara oksidatif dan bentuk stres sel lainnya, seperti stres retikulum endoplasma.³¹ Oleh karena itu, manifestasi klinisnya akan bergantung pada keseimbangan aktivitas metabolisme pada jenis sel atau organ tertentu, sehingga dapat bervariasi dari satu sistem ke sistem lainnya.

Peran Zn selama masa kehamilan dan menyusui

Zink dikenal luas karena perannya yang krusial dalam pembelahan, diferensiasi, dan fungsi sel yang penting untuk pertumbuhan jaringan. Enzim yang bergantung pada Zn, faktor pengikat Zn, dan *transporter* Zn diperlukan dalam berbagai mekanisme kompleks selama replikasi, maturasi, dan adhesi sel, seperti metabolisme DNA dan RNA, pengenalan dan transduksi sinyal, ekspresi gen, serta regulasi hormon.²³ Oleh karena itu, Zn merupakan nutrisi utama selama embriogenesis, pertumbuhan, dan perkembangan janin, serta fungsi kelenjar susu untuk sintesis dan sekresi susu dalam masa laktasi.^{32,33}

Defisiensi Zn yang berat pada periode kehamilan mempunyai dampak buruk pada hasil kehamilan, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian pada hewan dan pada wanita hamil.³⁴ Malformasi janin multipel, kematian embrio atau janin, keterbelakangan pertumbuhan janin, serta komplikasi yang mengancam jiwa ibu selama kehamilan maupun persalinan telah dijelaskan. Asupan zink ibu yang kurang memadai dapat memengaruhi *outcome* kehamilan dan perkembangan bayi. Studi suplementasi Zn terhadap *outcome* kehamilan dan bayi telah dibahas dalam sejumlah artikel *review*, evaluasi kritis terhadap hal ini sebagian tidak menunjukkan bukti bahwa suplementasi Zn secara rutin selama kehamilan dapat mencegah komplikasi ibu selama kehamilan dan persalinan. Metaanalisis dari Cochrane mengemukakan ulasan yang mencakup 25 uji coba terkontrol acak, yang melibatkan lebih dari 18.000 *outcome* wanita dan bayi yang dilahirkan. Suplementasi Zn pada kehamilan dapat membuat sedikit atau tidak ada perbedaan dalam mengurangi risiko kelahiran prematur, kelahiran mati, atau kematian di sekitar waktu kelahiran, dibandingkan dengan yang tidak diberikan suplementasi Zn atau plasebo. Suplementasi Zn dapat membuat sedikit atau tidak ada perbedaan dengan berat lahir bayi, dan mungkin membuat sedikit atau tidak ada perbedaan dengan jumlah bayi yang lahir baik dengan berat lahir rendah atau kecil untuk usia kehamilan mereka, dibandingkan dengan tanpa suplementasi Zn, atau dengan memberikan plasebo. Tidak dapat berpendapat bahwa suplementasi Zn mengurangi kematian pada bayi baru lahir, karena kepastian bukti sangat rendah. Tidak ada cukup bukti bahwa suplementasi Zn secara rutin selama kehamilan menghasilkan hasil yang lebih baik untuk wanita dan

bayinya. Meningkatkan status gizi secara keseluruhan terutama di daerah berpenghasilan rendah akan lebih bermanfaat untuk meningkatkan kesehatan ibu dan bayi bila dibandingkan pemberian unsur Zn secara tunggal pada wanita hamil. Hal ini mungkin harus menjadi prioritas penelitian yang mendesak di masa depan untuk meningkatkan kepercayaan bahwa pemberian suplementasi Zn sangat bermanfaat pada ibu hamil.³⁵

Meskipun demikian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi Zn dapat meningkatkan *outcome* kehamilan.^{18,36,37,38} Beberapa faktor mungkin menyebabkan kurangnya konsistensi antar penelitian, yaitu status Zn yang tidak seragam pada subjek penelitian, ukuran sampel yang tidak memadai, waktu dan durasi suplementasi Zn yang bervariasi, status berat badan, usia, penyakit pencernaan, faktor makanan yang memengaruhi Zn, bioavailabilitas, serta koeksistensi berbagai defisiensi mikronutrien.

Keseimbangan Zn selama kehamilan

Kebutuhan zink pada ibu hamil diperkirakan dari jumlah akumulasi zink pada jaringan ibu dan embrio/janin. Sekitar 100 mg total kebutuhan Zn yang diperoleh wanita hamil, 57% untuk kebutuhan janin, 6,5% pada plasenta, <1% pada cairan ketuban, 24% pada rahim, 5% pada jaringan payudara, dan 6,5% pada penambahan cairan tubuh wanita hamil. Tambahan zink yang diperoleh selama kehamilan mewakili 5–7% dari zink seluruh tubuh pada wanita tidak hamil.³⁹

Tergantung pada ketersediaan dalam pola makan wanita hamil, sekitar 2-4 mg tambahan Zn diperlukan setiap hari untuk memenuhi kebutuhan tambahan ini, dengan rekomendasi suplemen Zn sekitar 11 mg/hari. Konsentrasi Zn plasma atau serum menurun 15-35% pada akhir kehamilan dibandingkan dengan konsentrasi sebelum hamil atau awal kehamilan. Penurunan kadar Zn plasma ini berhubungan dengan ekspansi volume plasma, yang meningkat sekitar 40% pada usia kehamilan 30 minggu. Konsentrasi Zn eritrosit meningkat 10-15% selama kehamilan meskipun disertai peningkatan volume plasma, total massa Zn dalam plasma dan eritrosit lebih tinggi pada wanita hamil dibandingkan pada wanita tidak hamil.³⁹

Penurunan konsentrasi Zn plasma selama kehamilan dianggap sebagai respons fisiologis terhadap kehamilan, akibat hemodilusi, perubahan hormonal, peningkatan ekskresi Zn urin, peningkatan pengambilan Zn oleh jaringan ibu, serta transfer aktif Zn ibu-janin.¹² Selain itu, persentase total zink serum yang terikat pada albumin dan afinitas zink terhadap serum albumin, lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil.³⁹ Hal ini juga berkontribusi terhadap penurunan konsentrasi total zink yang bersirkulasi selama kehamilan serta dapat memfasilitasi penyerapan zink oleh plasenta dan jaringan ibu seperti sumsum tulang dan hati.

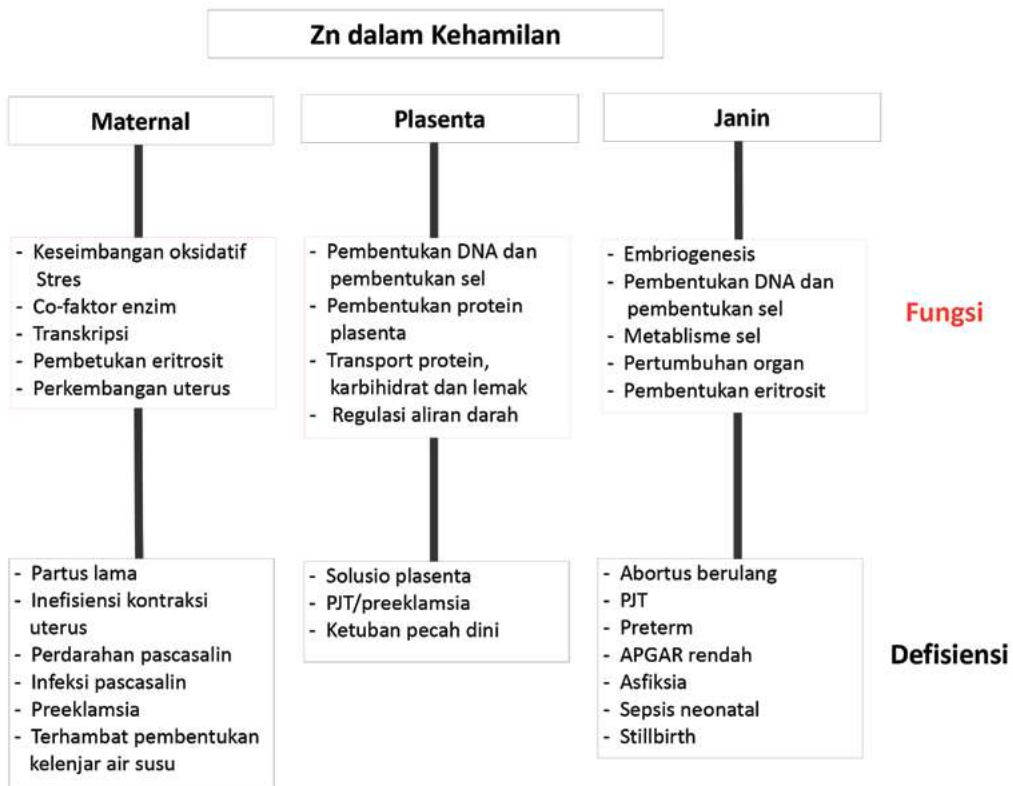
Metallothionein eritrosit juga meningkat selama kehamilan. *Metallothionein* adalah protein pengikat zink dengan berat molekul rendah, kaya *cysteine*, dan diekspresikan secara spesifik dalam jaringan. *Metallothionein* memiliki sejumlah fungsi seluler yang kompleks, termasuk ekspresi gen, proliferasi, dan diferensiasi, mengatur homeostasis zink intraseluler, dan mengurangi stres oksidatif. Peningkatan *metallothionein* eritrosit selama kehamilan mungkin mencerminkan peningkatan kebutuhan Zn seluler seperti melindungi eritrosit ibu dari tekanan oksidasi yang terkait dengan peningkatan kebutuhan oksigen selama kehamilan.⁴⁰

Paparan lingkungan terhadap zat beracun (logam berat, pestisida, dioksin, hidrokarbon aromatik polisiklik, nikotin, dll.) dan agen infeksi (HIV dan infeksi menular seksual lainnya, tuberkulosis, malaria, parasit usus, dll.), diketahui mengganggu homeostasis Zn. Infeksi pada wanita hamil atau menyusui dengan asupan Zn rendah dapat mengalihkan Zn yang terbatas di jaringan untuk memenuhi *demand* dari sistem kekebalan tubuh, sehingga membuat kadar Zn tersedia lebih sedikit untuk janin atau pembentukan kelenjar susu. Kadar Zn plasma menurun sebagai bagian dari respons fase akut terhadap infeksi untuk memungkinkan peningkatan beberapa aspek respons imun (perekrutan neutrofil, aktivitas sel *natural killer*, dan fagositosis makrofag).

Keseimbangan Zn selama laktasi

Konsentrasi Zn dalam ASI menurun selama enam bulan pertama, kebutuhan rata-rata untuk Zn yang diserap adalah 1,35 mg/hari. Kebutuhan Zn tambahan neonatus untuk periode enam bulan menyusui eksklusif adalah sekitar 2 mg/hari.³³ Kebutuhan tambahan ini diperkirakan menjadi asupan tambahan 4 mg Zn per hari, meningkat 50% dibandingkan dengan wanita tidak menyusui.

Laktasi memberi dorongan yang signifikan pada mekanisme fisiologis ibu untuk mempertahankan homeostasis Zn, terutama selama beberapa minggu awal pascamelahirkan. Sekresi Zn susu rata-rata 2-3 mg/hari selama bulan pertama, menurun menjadi sekitar 1 mg/hari pada 3 bulan, dan terus menurun setelahnya menjadi sekitar 0,6 mg/hari. Kebutuhan Zn yang tinggi pada laktasi dini dapat dipenuhi sebagian dengan memobilisasi Zn ibu dari jaringan yang mengalami involusi setelah melahirkan yaitu uterus, eritrosit, dan tulang trabekuler. Diperkirakan bahwa sekitar 30 mg Zn, atau sekitar 1 mg/hari, dapat dilepaskan dari jaringan ibu yang berinvolusi selama bulan pertama menyusui. Sekitar 30% dari total Zn tubuh terdapat dalam jaringan tulang, dan diperkirakan sekitar 4-6% massa tulang ibu hilang selama 6 bulan laktasi eksklusif.³⁹



Gambar 1. Fungsi dan efek defisiensi Zn pada kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burton GJ, Jauniaux E. The human placenta: new perspectives on its formation and function during early pregnancy. *Proc. R. Soc.* 2023;B290:20230191.
2. Schreiner C, Powell TL, Palmer C. *et al.* Placental proteins with predicted roles in fetal development decrease in premature infants. *Pediatr Res.* 2022;92:1316–24.
3. Putra IWA. Molecular Development of Placenta and Its Relationship with Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *European Journal of Medical and Health Sciences* 2022;4(4):38–42.
4. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, Cakar ES, Buyukkagnici U, Karaer A, *et al.* Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(4):658-64.
5. Anto EO, Boadu WIO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, Owiredu WKBA, Obirikorang C. *et al.* Association between micronutrients, oxidative stress biomarkers and angiogenic growth mediators in early and late-onset preeclamptic Ghanaian women. *SAGE Open Medicine* 2023;11:1-16.
6. Wang H, Hu YF, Hao JH, *et al.* Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 2015;5:11262.
7. Banupriya N, Bhat BV, Vickneshwaran V, Sridhar MG. Effect of zinc supplementation on relative expression of immune response genes in neonates with sepsis: A preliminary study. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):296-302.
8. Yan M, Song Y, Wong CP, Hardin K, Ho E. Zinc deficiency alters DNA damage response genes in normal human prostate epithelial cells. *J Nutr.* 2008;138(4):667-73.
9. Moghimi M, Ashrafzadeh S, Rassi S, Naseh A. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns. *Pediatr Int.* 2017;59(4):443-6.
10. Saremi A, Roomandeh N, Sanaye Naderi M, Younesi B, Lashgari P, Zare A. Evaluation of serum zinc levels in women with recurrent spontaneous abortion. *SJMR* 2017;2(3):159-63.
11. Zong L, Wei X, Gou W, Huang P, Lv Y. Zinc improves learning and memory abilities of fetal growth restriction rats and promotes trophoblast cell invasion and migration via enhancing STAT3-MMP-2/9 axis activity. *Oncotarget.* 2017;8(70):115190-201.
12. Wilson RL, Leemaqz SY, Goh Z, McAninch D, Jankovic-Karasoulos T, Leghi GE, *et al.* Zinc is a critical regulator of placental morphogenesis and maternal hemodynamics during pregnancy in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):15137.
13. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP Jr, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):274-89.
14. Malia M, Yusrawati, Sukma R. Differences of Zinc and Copper Levels In Placenta Blood Normal Neonates and Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Midwifery* 2018;3(2):19-25.
15. Barman N, Salwa M, Ghosh D, Rahman MW, Uddin MN, Haque MA. Reference Value for Serum Zinc Level of Adult Population in Bangladesh. *EJIFCC* 2020;31(2):117-24.
16. Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Miyagami T, Takahashi Y, Hisaoka T, Naito T. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med.* 2020;21(6):248-55.
17. Killilea DW, Rohner F, Ghosh S, Otoo GE, Smith L, Siekmann JH, King JC. Identification of a Hemolysis Threshold That Increases Plasma and Serum Zinc Concentration. *J Nutr.* 2017;147(6):1218-25.
18. Chaffee BW, King JC. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;Suppl 1(01):118-37.
19. Nossier S, Naeim N, El-Sayed N, Abu Zeid A. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcomes: A double-blind, randomised controlled trial, Egypt. *British Journal of Nutrition* 2015;114(2):274-85.
20. Wang H, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, Wang Y, *et al.* Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 2015;5:11262.
21. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, *et al.* Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress,

DAFTAR PUSTAKA

- lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018;68:19–31.
22. Ribeiro SM, Braga CB, Peria FM, Domenici FA, Martinez EZ, Feres O, et al. Effect of Zinc Supplementation on Antioxidant Defenses and Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Placebo-Controlled, Prospective Randomized Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2016;169(1):8-16.
 23. Eide DJ. Transcription factors and transporters in zinc homeostasis: lessons learned from fungi. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2020;55(1):88-110.
 24. Lee SR. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9156285.
 25. Marreiro DD, Cruz KJ, Morais JB, Beserra JB, Severo JS, de Oliveira AR. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants (Basel).* 2017;6(2):24.
 26. Ahmad M, Wolberg A, Kahwaji CI. Biochemistry, Electron Transport Chain. [Updated 2022 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526105/>
 27. Auten, R., Davis, J. Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species: The Devil Is in the Details. *Pediatr Res.* 2009;66:121–7.
 28. Patel R, Rinker L, Peng J, Chilian WM. Reactive Oxygen Species: The Good and the Bad [Internet]. Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells. InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71547>
 29. Milkovic L, Cipak Gasparovic A, Cindric M, Mouthuy PA, Zarkovic N. Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy Concepts. *Cells.* 2019;8(8):793.
 30. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;97:55–74.
 31. Almanza A, Carlesso A, Chinthia C, Creedican S, Doultinos D, Leuzzi, B, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 2018;286:241-78.
 32. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod.* 2021;104(5):976-94.
 33. Aumeistere L, Ciproviča I, Zavadska D, Bavrins K, Borisova A. Zinc Content in Breast Milk and Its Association with Maternal Diet. *Nutrients.* 2018;10(10):1438.
 34. Durrani AM, Parveen H. Zinc Deficiency and Its Consequences During Pregnancy. In: Khan, S.T., Malik, A. (eds) *Microbial Biofertilizers and Micronutrient Availability.* Springer, Cham. 2022.
 35. Cochrane Library. Available from: https://www.cochrane.org/CD000230/PREG_zinc-supplementation-improving-pregnancy-and-infant-outcome.
 36. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on metabolic status in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complicat.* 2015;29:1314–9.
 37. Karamali M, Heidarzadeh Z, Seifati SM, et al. Zinc supplementation and the effects on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:28–33.
 38. Hafeez A, Mehmood G, Mazhar F. Oral zinc supplementation in pregnant women and its effect on birth weight: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2005;90:F170-1.
 39. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients.* 2012;4(7):782-98.
 40. Caulfield LE, Donangelo CM, Chen P, Junco J, Meriardi M, Zavaleta N. Red blood cell metallothionein as an indicator of zinc status during pregnancy. *Nutrition* 2008;24(11-12):1081-7.

Profil Pasien Infeksi Menular Seksual di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode Januari 2016-Desember 2020

Achmad Satya Negara, Ammarilis Murastami

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

Abstrak

Latar belakang: Infeksi menular seksual (IMS) merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, maupun parasit yang sebagian besar ditularkan melalui hubungan seksual secara vaginal, anal, atau oral. Prevalensi IMS di seluruh dunia diperkirakan mencapai 333 juta kasus per tahun dan setiap hari terjadi lebih dari 1 juta kasus IMS. Pelaporan data IMS saat ini diestimasi hanya mewakili 50-80% dari total keseluruhan penyakit IMS di Amerika Serikat, yang mencerminkan keterbatasan *screening*, kurangnya informasi mengenai transmisi penyakit, serta rendahnya tingkat pelaporan data. Data mengenai IMS penting diketahui sebagai bahan kajian perencanaan dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit. **Tujuan:** Mengetahui profil penyakit IMS di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2016 sampai Desember 2020. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis dan buku registrasi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, periode Januari 2016 -Desember 2020. **Hasil:** Didapatkan jumlah kasus baru IMS rawat jalan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi sebanyak 275 kasus selama 5 tahun terakhir. Terdapat 192 kasus kondiloma akuminata, 16 kasus ulkus genital, 35 kasus keluarnya cairan dari genitalia laki-laki, dan 20 kasus keluarnya cairan dari genitalia perempuan. **Kesimpulan:** Penderita IMS yang berobat di RSUD Dr. Moewardi mayoritas berjenis kelamin laki-laki dengan diagnosis terbanyak adalah kondiloma akuminata. Data ini dapat menjadi acuan dalam upaya pengendalian IMS dengan meningkatkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, serta memberikan edukasi terkait tindakan preventif pada pasien.

Kata kunci: IMS, kondiloma akuminata, ulkus genital, cairan genitalia

Abstract

Background: Sexually transmitted infections (STIs) are infections caused by bacteria, virus, and parasites that are transmitted predominantly through vaginal, anal, or oral sex. The prevalence of STIs worldwide is estimated at 333 million cases per year and there are more than 1 million cases of STIs everyday. Current reported STI data is estimated to represent only 50-80% of all STIs in the United States, reflecting limitations on screening, lack of information on disease transmission, and data underreporting. STIs data is important input in planning studies regarding disease control and prevention. **Aim:** To know profile of sexually transmitted infections in the dermatovenereology outpatient clinic RSUD Dr. Moewardi, Surakarta,

January 2016- December 2020. **Methods:** This is a retrospective study using secondary data from medical records and registration books in the dermatovenereology outpatient clinic RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, January 2016- December 2020. **Result:** The number of new STIs cases in dermatovenereology outpatient clinic RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, in the study period was 275 cases. There were 192 cases of condyloma acuminatum, 16 cases of genital ulcers, 35 cases of genital discharge in men, and 20 cases of genital discharge in women. **Conclusion:** Most STIs patients in this study were men and the most common diagnosis were condyloma acuminatum. The result of this study could be beneficial for further disease prevention and control plan by history taking, physical examination and supporting examinations, and also disease prevention education.

Keywords: STIs, condyloma acuminatum, genital ulcers, genital discharge

Pendahuluan

Infeksi menular seksual (IMS) merupakan infeksi yang ditularkan melalui hubungan seksual, baik secara vaginal, anal, maupun oral. IMS menjadi salah satu dari lima jenis penyakit terbanyak di seluruh dunia yang paling sering membutuhkan pengobatan medis.¹ Infeksi menular seksual juga dapat ditularkan dari ibu ke anak saat proses kehamilan atau melahirkan, melalui transfusi darah atau prosedur medis seperti pemindahan jaringan. Etiologi IMS dibedakan menjadi bakteri (*Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*), virus (*herpes simplex*, *papillomavirus*), fungi (*Candida albicans*), serta protozoa (*Trichomonas vaginalis*).²

Prevalensi IMS di seluruh dunia diperkirakan mencapai 333 juta kasus per tahun dengan lebih dari 1 juta kasus IMS setiap harinya.³⁻⁵ Kenyon, dkk. (2014) melaporkan insidensi dan prevalensi penyakit IMS sangat dipengaruhi oleh wilayah dan dapat berbeda-beda di berbagai negara di dunia.⁶ IMS lebih sering terjadi di negara berkembang yaitu di wilayah Asia Selatan dan Asia Tenggara, diikuti Afrika, Amerika Latin, serta Karibia.⁵⁻⁶ Data keseluruhan IMS di Indonesia belum tercatat dengan baik sehingga data yang sebenarnya belum bisa diketahui dengan pasti, namun Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia melaporkan 5.608 kasus IMS di Indonesia pada tahun 2014.⁷ Provinsi Jawa Tengah melaporkan adanya kenaikan kasus IMS dari tahun 2017 sebanyak 12.345 kasus menjadi 13.042 kasus pada tahun 2018.⁸ Infeksi menular seksual dapat menyerang seluruh kelompok usia, namun sebagian besar penyakit IMS ditemukan pada kelompok usia 15-24 tahun.⁹ Penelitian Nirmalasari, dkk. (2018) melaporkan jenis kelamin yang paling banyak menderita IMS di Bali pada tahun 2016 adalah laki-laki.¹⁰ Rosita, dkk. (2020) melaporkan kasus IMS terbanyak di RS Dr. Moewardi, Surakarta, pada tahun 2016-2018 adalah kondiloma akuminata dan uretritis gonore dengan jenis kelamin laki-laki pada rentang usia 21-30 tahun.¹¹

Gejala awal IMS hampir 90% bersifat asimtomatik.¹ Sebagian besar kasus asimtomatik dapat memburuk karena keterlambatan diagnosis. Tes diagnostik serta tata laksana yang kurang tepat turut berperan dalam perkembangan kasus IMS.¹² Pelaporan data IMS saat ini diperkirakan hanya mewakili 50-80% dari total keseluruhan penyakit IMS. Hal ini mencerminkan keterbatasan penapisan, kurangnya informasi mengenai transmisi penyakit, serta rendahnya tingkat pelaporan data.⁵ Data mengenai IMS di Indonesia juga sangat terbatas. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2015 penderita IMS yang ditemukan tidak tercatat dengan baik sehingga data yang didapat hanya sebagian kecil dari jumlah penderita sesungguhnya.¹¹ Data mengenai distribusi IMS penting dilaporkan sebagai bagian dari upaya mencegah dan mengendalikan penyebaran penyakit IMS lebih lanjut.¹³

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penyakit infeksi menular seksual di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2016 sampai Desember 2020.

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis dan buku registrasi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2016 - Desember 2020. Data yang digunakan antara lain jumlah kunjungan kasus baru pasien rawat jalan, keluhan utama kasus, diagnosis penyakit, umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan status *human immunodeficiency virus* (HIV) atau *acquired immunodeficiency*

syndrome (AIDS). Kriteria inklusi penelitian ini adalah semua pasien IMS yang tercatat sebagai kasus baru berdasarkan rekam medis Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2016 hingga Desember 2020, termasuk pasien dengan HIV/AIDS. Pasien dengan penyakit sistemik kronis seperti diabetes melitus dan hipertensi dieksklusi dari penelitian. Data dianalisis menggunakan uji statistik deskriptif untuk mengetahui distribusi frekuensi dan uji bivariat *Chi-square* untuk mengetahui hubungan dari beberapa variabel. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS 24 for Windows dengan batas kemaknaan 5% ($p < 0,05$).

Hasil

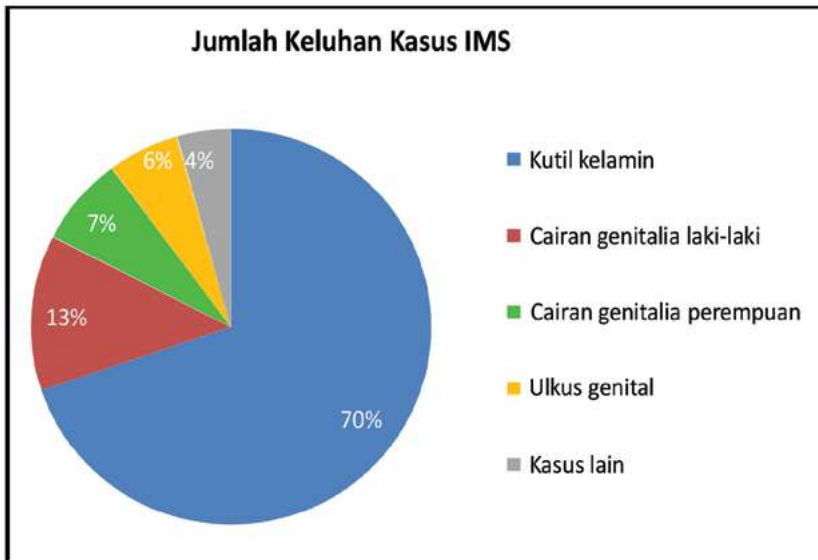
Berdasarkan penelitian yang dilakukan, terdapat 275 kasus IMS baru di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi selama periode penelitian. Penderita IMS terbanyak adalah laki-laki sebanyak 156 kasus (56,72%) dengan kelompok rentang usia 21-30 tahun sebanyak 129 kasus (46,91%). Sebagian besar penderita IMS pada penelitian ini memiliki tingkat pendidikan sekolah menengah atas (SMA), yakni sebanyak 143 orang (52%). Kasus IMS tertinggi berdasarkan pekerjaan terjadi pada kelompok karyawan swasta dengan 200 kasus (72,72%), diikuti kelompok ibu rumah tangga sebanyak 35 kasus (12,72%). Sebagian pasien IMS juga menderita HIV/AIDS, yakni sebanyak 68 kasus (24,73%). Data pasien infeksi menular seksual tersaji pada **Tabel 1**.

Distribusi kasus IMS pada penelitian ini dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 2**. **Gambar 1** menunjukkan bahwa keluhan yang paling banyak ditemukan adalah kutil kelamin (kondiloma akuminata) dengan total 192 kasus (70%) dari total keseluruhan kasus IMS. Kondiloma akuminata lebih banyak didapati pada pasien laki-laki yaitu sebanyak 103 kasus (37,5%) dibandingkan dengan pasien perempuan yaitu 89 kasus (32,4%). Keluhan kedua terbanyak adalah cairan yang keluar dari genitalia laki-laki yaitu 35 kasus (13%) dan cairan keluar dari genitalia perempuan yaitu 20 kasus (7%). Pada kasus keluarnya cairan dari genitalia laki-laki, lebih banyak pasien memiliki diagnosis uretritis gonore yaitu 20 kasus (7,3%) daripada uretritis nongonore yaitu 15 kasus (5,5%), sedangkan pada kasus keluarnya cairan dari genitalia perempuan, diagnosis terbanyak adalah trikonomiasis dengan 8 kasus (2,9%). Pada kasus ulkus genital, herpes simpleks merupakan diagnosis yang paling banyak dijumpai yaitu sebanyak 14 kasus (5,1%) dan mayoritas ditemukan pada perempuan yaitu 10 kasus (3,6%). Pada distribusi kasus lain, sifilis sekunder merupakan kasus yang paling banyak dijumpai dengan 10 kasus (3,6%). **Tabel 2** juga memperlihatkan *p-value* dari uji *Chi-square* pada data diagnosis kasus IMS dan jenis kelamin. Data tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara diagnosis kasus IMS dan jenis kelamin, di mana *p-value* pada penelitian ini $< 0,05$ ($p = 0,000$). Berdasarkan distribusi jenis kelamin, kasus kondiloma akuminata memiliki presentase terbanyak pada laki-laki maupun perempuan yaitu 66% dari total pasien IMS laki-laki dan 74,8% dari total pasien IMS perempuan.

Tabel 1. Karakteristik periode Januari 2016 – Desember 2020

Karakteristik	Jumlah (n = 275)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
- Laki-laki	156	56,72
- Perempuan	119	43,27
Umur		
- 11-20	15	5,45
- 21-30	129	46,91
- 31-40	70	25,45
- 41-50	37	13,45
- 51-60	11	4,00
- 61-70	8	2,91
- 71-80	5	1,82
Tingkat pendidikan		
- Tidak sekolah	16	5,82
- Sekolah Dasar (SD)	16	5,82
- Sekolah Menengah Pertama (SMP)	29	10,55
- Sekolah Menengah Atas (SMA)	143	52,00
- Diploma	26	9,45
- Sarjana (S1/S2)	45	16,34
Pekerjaan		
- Ibu Rumah Tangga	35	12,72
- Swasta	200	72,72
- Pelajar/Mahasiswa	31	11,27
- PNS	4	1,45
- Pensiunan	5	1,81
Status HIV		
- HIV/AIDS	68	24,72
- Tidak HIV/AIDS	207	75,27

HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome



Gambar 1. Proporsi keluhan pasien infeksi menular seksual periode Januari 2016 - Desember 2020

Tabel 2. Distribusi IMS berdasarkan jenis kelamin periode Januari 2016 - Desember 2020 dan hubungan antara diagnosis IMS dengan jenis kelamin secara statistik

Diagnosis (n = 275)	Jenis kelamin		p-value
	Laki-laki	Perempuan	
Kutil kelamin (70%)	103 (37,5%)	89 (32,7%)	
Cairan genitalia laki-laki (13%)			
Urethritis gonore	20 (7,3%)		
Urethritis nongonore	15 (5,5%)		
Cairan genitalia perempuan (7%)			
Trikomoniasis		8 (2,9%)	0,000*
Kandidiasis vulvovaginalis		6 (2,2%)	
Bakterial vaginosis		6 (2,2%)	
Ulkus genital (6%)			
Herpes simpleks	4 (1,5%)	10 (3,6%)	
Ulkus mole	2 (0,7%)		
Kasus lain (4%)			
Sifilis sekunder	10 (3,6%)		
Moluskum kontagiosum	2 (0,7%)		

Keterangan: * p-value bermakna bila <0,005

IMS adalah infeksi menular yang sebagian besar terjadi akibat hubungan seksual, baik secara vaginal, anal, maupun oral.¹ IMS dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan dengan prevalensi yang dapat berbeda pada tiap negara di seluruh dunia.⁶ Jenis kelamin perempuan cenderung lebih rentan menderita IMS karena faktor anatomi, di mana perempuan mempunyai luas permukaan genital (vagina) yang lebih luas sehingga risiko terinfeksi oleh bakteri dan virus menjadi relatif lebih tinggi dibandingkan laki-laki.^{14,15} Panonsh melaporkan distribusi pasien IMS di Puskesmas Panjang tahun 2015 didominasi oleh jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 320 pasien (78,2%).¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Maujudah dan Susanna pada tahun 2019 dilaporkan bahwa insidensi IMS lebih banyak dilaporkan pada laki-laki dengan proporsi sebesar 66%. Hasil penelitian tersebut serupa dengan penelitian ini yang mendapatkan kasus IMS secara keseluruhan lebih banyak terjadi pada laki-laki, yaitu sebesar 156 kasus (56,72%). Hasil analisis statistik pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara diagnosis kasus IMS dan jenis kelamin ($p=0,000$). Hal tersebut dapat disebabkan oleh laki-laki yang relatif lebih sering memiliki lebih dari 1 pasangan seksual, berhubungan seksual tanpa memakai kondom, ataupun memiliki kebiasaan mengunjungi tempat prostitusi.^{14,16} Penemuan kasus pada perempuan cenderung rendah dikarenakan gejala IMS pada perempuan sering bersifat asimtomatik dibandingkan dengan laki-laki.¹⁴

Infeksi menular seksual termasuk dalam 10 besar penyakit yang sering ditemukan pada usia dewasa muda di seluruh dunia.¹⁷ Shannon dan Klausner melaporkan sebagian besar kasus IMS di Amerika Serikat terjadi pada usia dewasa muda dalam rentang usia 15-24 tahun.¹⁸ Usia dewasa muda merupakan masa transisi antara anak-anak dan dewasa, di mana terjadi perubahan biopsikososial dalam kehidupan, baik laki-laki maupun perempuan.^{18,19} Secara psikososial, fungsi eksekutif (pengambilan keputusan dan emosi) korteks prefrontal otak pada dewasa muda masih dalam proses perkembangan. Dewasa muda juga merupakan waktu di mana umumnya orang mencari jati diri, sehingga rentan melakukan perilaku menyimpang dan pubertas meningkatkan aktivitas seksualnya. Salah satu akibatnya, dewasa muda sering berganti-ganti pasangan seksual dan berhubungan seksual tanpa menggunakan kondom.^{19,20} Perilaku tersebut dapat meningkatkan risiko penularan IMS. Lendir serviks wanita pada dasarnya berfungsi sebagai barier awal dari infeksi, namun pada usia dewasa muda cenderung masih rendah produksinya, sehingga menyebabkan lebih rentan terkena IMS dibandingkan usia dewasa.^{18,20} Kelompok usia 16-34 tahun memiliki kemungkinan mendapatkan penyakit IMS 2,8 kali lebih tinggi daripada kelompok usia kurang dari 16 tahun dan lebih dari 34 tahun karena cenderung lebih aktif dalam berhubungan seksual.¹⁹ Pada penelitian ini prevalensi IMS lebih banyak terjadi pada rentang usia 21-30 tahun.

Pendidikan berperan penting dalam memberikan informasi mengenai kesehatan reproduksi dan pencegahan IMS.^{4,21} Tingkat pendidikan yang rendah memiliki kemungkinan menderita IMS lebih besar karena tidak mengetahui mengenai cara berhubungan seksual yang aman. Penderita IMS dengan tingkat pendidikan rendah sering tidak mengetahui dengan pasti gejala dari penyakit IMS, sehingga beberapa kasus IMS sering tidak dilaporkan.^{4,16} Tingkat pendidikan juga memengaruhi kesadaran untuk memeriksakan diri dan berobat saat terkena penyakit.^{4,20} Nelson dkk. (2019) melaporkan bahwa 50% penyakit IMS terjadi pada pasien dengan tingkat pendidikan sekolah menengah pertama maupun sekolah menengah atas.²² Penelitian Maujudah dan Susanna (2019) melaporkan penderita IMS paling banyak terjadi pada tingkat pendidikan minimal SMA (63,5%).¹⁴ Penelitian tersebut serupa dengan penelitian kami, di mana 52% pasien bertingkat pendidikan SMA. Hal tersebut dapat disebabkan karena tingkat pendidikan yang tinggi cenderung memiliki pengetahuan dan kesadaran yang lebih besar mengenai kesehatan reproduksi serta memiliki kesadaran untuk memeriksakan diri saat mengalami gejala yang mengarah pada penyakit IMS.⁴

Pekerjaan merupakan salah satu faktor risiko terjadinya IMS. Pada penelitian ini kasus IMS tertinggi terjadi pada kelompok karyawan swasta dengan 200 kasus (72,72%) dan diikuti dengan kelompok ibu rumah tangga sebanyak 35 kasus (12,72%). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahayu dkk. (2016) yang melaporkan bahwa laki-laki dengan profesi karyawan swasta dan perempuan dengan profesi ibu rumah tangga lebih rentan menderita IMS.²³ Penelitian yang dilakukan oleh Widyantini dkk. pada tahun 2016 melaporkan hasil yang berbeda, yaitu wanita yang bekerja memiliki peluang 2,2 kali lebih tinggi untuk menderita IMS dibandingkan wanita yang tidak bekerja.⁷ Hal tersebut dapat terjadi karena mobilitas wanita pekerja yang cukup tinggi dan juga akibat pengaruh lingkungan pekerjaan. Pada kelompok karyawan swasta kasus IMS diduga berhubungan dengan tingginya kebutuhan seksual, jauh dari keluarga, dan rasa jenuh

dalam rumah tangga. Kerentanan pada kelompok ibu rumah tangga terhadap IMS dihubungkan dengan penularan oleh suami yang bergonta-ganti pasangan seksual atau penggunaan jasa prostitusi.²³

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh dan mengakibatkan penderitanya rentan terinfeksi berbagai macam penyakit lain. *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) adalah sekumpulan gejala berkurangnya kemampuan pertahanan diri yang disebabkan oleh infeksi virus HIV.²² Penularan HIV melalui pertukaran berbagai cairan tubuh dari orang yang terinfeksi, seperti darah, air susu ibu, cairan semen, dan cairan vagina.³⁰ Pasien-pasien IMS seringkali juga menderita HIV/AIDS. Penderita IMS mempunyai risiko 5-9 kali lebih besar untuk menderita HIV/AIDS.¹⁴ Pada penelitian kami didapatkan 68 kasus (24,72%) pasien IMS menderita HIV/AIDS. Perilaku seksual yang buruk pada pasien IMS menjadi salah satu risiko penularan yang cukup tinggi dari HIV/AIDS. Penderita dengan perilaku berganti-ganti pasangan serta tidak menggunakan kondom dapat meningkatkan pertukaran berbagai cairan tubuh pasien yang telah menderita HIV sebelumnya.¹⁴

Laki suka laki (LSL) menjadi salah satu faktor risiko dari infeksi menular seksual terutama HIV. Menurut CDC, kelompok LSL memiliki proporsi yang lebih tinggi pada kasus HIV dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini disebabkan oleh perilaku seksual yang tidak aman yaitu melakukan seks melalui anal tanpa menggunakan pelindung. Pada seks anal, reseptif memiliki risiko 13 kali lebih tinggi terkena HIV dibandingkan dengan insertif. Selain itu adanya stigma terhadap kelompok LSL dapat memengaruhi akses mereka dalam mendapatkan layanan kesehatan yang berkualitas, termasuk pemeriksaan HIV, tata laksana, dan layanan pencegahan lainnya.²⁴ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Deaselina dkk. (2017) yang melaporkan bahwa perilaku seksual berisiko, riwayat IMS, dan persepsi terhadap manfaat melakukan *screening* IMS pada kelompok LSL berhubungan secara bermakna dengan rendahnya jumlah *screening* dan menyebabkan tingginya angka IMS pada kelompok tersebut.²⁵ Hubungan seksual yang dilakukan melalui anal oleh kelompok LSL juga dapat menyebabkan terbentuknya mikrotrauma akibat stres mekanis selama berhubungan seksual. Mikrotrauma ini dapat menjadi jalan masuk bagi *human papillomavirus* (HPV).²⁶

Infeksi dari *human papillomavirus* (HPV) menyebabkan kondisi klinis yang disebut kondiloma akuminata (KA).²⁷ Faktor risiko penyebab KA meliputi pasangan seksual yang lebih dari 1, usia dini saat memulai hubungan seksual, dan pasangan seksual yang menderita penyakit serupa.¹⁷ Manifestasi klinis KA berupa papul tunggal atau multipel pada vulva, perineum, perianal, vagina, serviks, penis, anus, skrotum, ataupun uretra.²⁷ Keluhan klinis terkadang tidak ditemukan, namun pada beberapa kasus terdapat laporan berupa rasa gatal, sensasi terbakar, keluar cairan dari vagina, dan perdarahan.²⁸ Prevalensi KA di Amerika Serikat dilaporkan antara 1,1-1,2 kasus per 1000 penduduk per tahun.²⁹ Lee dkk. (2011) melaporkan bahwa 397 dari 614 kasus KA di Korea berjenis kelamin laki-laki.³⁰ Prevalensi kasus KA pada laki-laki dan perempuan berbeda-beda di berbagai negara.^{30,31} Kalichman dkk. (2011) melaporkan jumlah kasus KA tidak berbeda pada laki-laki dan perempuan.³¹ Pada penelitian ini didapatkan 192 kasus (69,8%) KA, di mana 103 (37,5%) di antaranya berjenis kelamin laki-laki. Hasil penelitian ini serupa dengan hasil penelitian di Indonesia yang dilakukan oleh Puspawati dkk. (2018) yang melaporkan bahwa 156 dari 260 kasus KA di Bali pada tahun 2015-2017 berjenis kelamin laki-laki.³² Hal tersebut dapat disebabkan oleh hubungan seksual laki-laki yang cenderung lebih sering bergonta-ganti pasangan daripada perempuan.^{32,49} Studi lain menyebutkan bahwa perempuan cenderung lebih malu untuk memeriksakan gejala IMS yang dialami dibandingkan dengan laki-laki.³²

Keluhan yang cukup sering muncul pada pasien IMS laki-laki adalah keluarnya cairan dari genital. Cairan yang keluar dari genitalia pada laki-laki meliputi uretritis gonore dan nongonore. Kasus yang paling banyak dilaporkan adalah uretritis gonore. Gonore merupakan infeksi pada mukosa yang disebabkan oleh bakteri *diplococcus* Gram negatif (*N. gonorrhoeae*) dan dapat ditularkan melalui hubungan seksual atau kontak perinatal.^{5,32} Prevalensi kasus baru gonore pada tahun 2016 sebesar 86,9 juta kasus di seluruh dunia.³⁴ Pitasari dan Martodiharjo melaporkan 72 kasus pasien gonore berjenis kelamin laki-laki pada kelompok usia 15-24 tahun di Surabaya.^{33,35} Manifestasi klinis gonore meliputi adanya *discharge* kekuningan dari penis, sensasi terbakar, disuria, dan rasa gatal.³⁶ Pada penelitian ini didapatkan 20 kasus (7,3%) gonore pada laki-laki. Rendahnya temuan kasus gonore pada perempuan disebabkan oleh dua hal yaitu kurangnya *screening* ataupun

pemeriksaan yang tepat dan infeksi gonore yang bersifat asimtomatik pada sebagian besar perempuan.³⁷

Pada penelitian kami, salah satu keluhan yang juga muncul pada penderita IMS adalah keluarnya cairan dari genital pada perempuan. Diagnosis yang kami dapatkan dari keluhan tersebut adalah kandidiasis vulvovaginalis, bakterial vaginosis, dan trikomoniasis. Trikomoniasis adalah diagnosis yang paling banyak kami temui dari ketiga kasus tersebut. Trikomoniasis merupakan IMS yang disebabkan oleh parasit *Trichomonas vaginalis*.^{38,39} Infeksi *Trichomonas vaginalis* pada perempuan biasanya ditandai dengan adanya *discharge* berwarna kuning kehijauan, disuria, rasa gatal, iritasi vulva, serta nyeri perut.³⁸ *Trichomonas vaginalis* pada pasien laki-laki 80% bersifat asimtomatik. Beberapa kasus lain dapat menimbulkan gejala yang seringkali berupa keluarnya cairan dari genital dan disuria.^{37,38} Prevalensi trikomoniasis di seluruh dunia diperkirakan sebesar 174 juta kasus baru per tahun.⁴⁰ Berdasarkan penelitian Alfari dkk. (2016) pada tahun 2011-2015 di Manado, dilaporkan 8 dari 22 perempuan yang terinfeksi trikomoniasis bersifat asimtomatik.⁴¹ Sepertiga kasus trikomoniasis asimtomatik akan berubah menjadi simtomatik dalam kurun waktu 6 bulan.^{38,42} Pada penelitian ini terdapat 16 kasus (6%) keluarnya cairan pada genitalia perempuan, di mana 50% dari keluhan tersebut terdiagnosis dengan trikomoniasis. Kasus trikomoniasis pada laki-laki memiliki prevalensi rendah dan umumnya bersifat asimtomatik. Hal tersebut dikarenakan karakteristik klinis pada laki-laki yang tidak khas dan pemeriksaan penunjang diagnostik yang masih terbatas.⁴²

Infeksi *herpes simplex virus* (HSV) merupakan IMS yang cukup sering ditemui di seluruh dunia. Berdasarkan penyebabnya, HSV dapat dibedakan menjadi dua yaitu *herpes simplex virus type 1* (HSV-1) yang ditularkan oleh hubungan seksual anal-oral dan *herpes simplex virus type 2* (HSV-2) melalui hubungan seksual anal-anal.⁴³ *Herpes simplex virus type 2* (HSV-2) merupakan agen penyebab IMS herpes genital terbanyak di seluruh dunia yang penularannya dapat melalui hubungan seksual dan kontak perinatal.^{1,3,44} Infeksi HSV-2 di seluruh dunia pada tahun 2012 diperkirakan sebesar 417 juta kasus.⁴⁵ Bonita dan Murtiastutik melaporkan kasus *herpes simplex genitalis* pada perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu sebesar 85,3% di Surabaya dari tahun 2011-2015 yang mungkin disebabkan karena perbedaan luas permukaan secara anatomi area genital pada perempuan dibandingkan laki-laki sehingga lebih rentan tertular.⁴⁶ Manifestasi klinis ulkus genital yang disebabkan oleh HSV bervariasi mulai dari asimtomatik hingga bergejala ringan seperti adanya rasa terbakar, nyeri, demam, limfadenopati, dan malaise.⁴⁷ Pada penelitian ini didapatkan adanya 10 kasus (3,6%) *herpes simplex* pada perempuan dan 4 kasus (1,5%) pada laki-laki.

Sifilis merupakan penyakit IMS yang disebut juga sebagai “*the great imitator*” karena dapat bermanifestasi klinis pada berbagai sistem organ.⁴⁸ Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* yang transmisinya terjadi melalui kontak dengan lesi infeksius atau cairan tubuh, transfusi darah, maupun perinatal. Sifilis sering ditemukan pada negara dengan tingkat pendapatan rendah dan menengah terutama pada populasi laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki.⁴⁹ Gejala akan mulai muncul akibat invasi bakteri *T. pallidum* dengan gambaran *chancre* soliter yang biasanya tidak nyeri, nonpurulen, berindurasi dengan ujud kelainan kulit berupa papul kecil yang berulserasi dengan cepat.^{50,51} Tahapan tersebut dikenal dengan sifilis primer. Sifilis primer yang tidak mendapat pengobatan adekuat akan berkembang menjadi sifilis sekunder dengan berbagai macam gambaran klinis. Sifilis sekunder biasanya dimulai 4-10 minggu setelah ulkus dengan manifestasi klinis adanya ruam kemerahan pada regio trunkus dan lengan.¹³ Pasien sifilis sekunder sering mengeluh demam, nyeri otot dan persendian, serta hilangnya nafsu makan. Dewi dan Silayukti melaporkan 3 kasus sifilis sekunder dan 32 kasus sifilis stadium lanjut di Bali dari tahun 2017-2018.⁵² Pada penelitian ini terdapat kasus sifilis sekunder sebanyak 10 kasus (3,6%) yang terjadi pada laki-laki. Menurut Fucs dkk. pada tahun 2014, dua pertiga pasien sifilis sering tidak memeriksakan diri sampai memasuki tahap sifilis sekunder.⁵¹ Sifilis lebih sering terjadi pada laki-laki karena sering berganti-ganti pasangan seksual ataupun seks anal di mana kebanyakan sifilis ditularkan melalui seks anal, oral, serta adanya kontak langsung dengan mukosa penderita sifilis.⁵³

Kesimpulan

Profil IMS dapat menjadi data acuan yang digunakan dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyebaran penyakit IMS lebih lanjut. Pada penelitian ini didapatkan bahwa jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna dengan diagnosis IMS, di mana laki-laki merupakan jenis kelamin terbanyak yang menderita IMS dengan kasus terbanyak pada rentang usia 21-30 tahun. Proporsi terbanyak kasus IMS berdasarkan tingkat pendidikan adalah pada pendidikan terakhir di tingkat SMA. Diagnosis terbanyak adalah kondiloma akuminata, keluarnya cairan dari genital pria (mayoritas uretritis gonore), dan keluarnya cairan dari genitalia wanita (mayoritas trikomoniasis). Herpes simpleks merupakan diagnosis terbanyak pada kasus ulkus genital dengan jenis kelamin terbanyak pada perempuan. Sifilis sekunder merupakan diagnosis terbanyak kasus lain yang ditemukan dalam penelitian ini. Keterbatasan dalam penelitian ini meliputi kurangnya evaluasi terkait penegakan diagnosis serta terapi pada IMS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wagenlehner FME, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(1):11-22.
2. Diez M dan Diaz A. Sexually transmitted infections: epidemiology and control. *Rev Esp Sanid Penit.* 2011;13:58-66.
3. Assi R, Hashim PW, Reddy VB, Einarsdottir H, Longo WE. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):262-8.
4. Ginindza TG, Stefan CD, Gwegweni JMT, Dlamini X, Jolly PE, Weiderpass E, Broutet N, Sartorius B. Prevalence and risk factors associated with sexually transmitted infections (STIs) among women of reproductive age in Swaziland. *Infect Agent Cancer* 2017;12(29):1-12.
5. Gewirtzman A, Bobrick L, Conner K, Trying S. Epidemiology of sexually transmitted infection. Dalam: Holmes K, Sparling P, Stamm W, Piot P, Wasserheit J, Corey L, dkk., editor. *Sexually Transmitted Disease.* New York: McGraw Hill Medical; 2008. h.27-40.
6. Kenyon C, Buyze J, Colebunders R. Classification of incidence and prevalence of certain sexually transmitted infections by world regions. *Int J Infect Dis.* 2014;18(1):73-80.
7. Widyanthini DN, Widyanthari DM, Kurniasari NMD. Kejadian infeksi menular seksual di kota Denpasar tahun 2016. *BPK.* 2019;47(4):237-44.
8. Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Tengah. Jumlah Kasus HIV/AIDS, IMS, DBD, Diare, TB, dan Malaria Menurut Kabupaten/Kota di Provinsi Jawa Tengah 2017-2018. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. 2018. Dikutip dari: <https://jateng.bps.go.id/> pada tanggal 13 April 2021
9. Sarrerwhite CL, Torrone E, Meites E. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates. *Sex Trans Dis.* 2013;40(3):187-93.
10. Nirmalasari NPC, Adiguna S, Puspawati NMD. Prevalensi dan karakteristik infeksi menular seksual di klinik anggrek UPT Ubud II pada bulan Januari - Desember 2016. *Med Udayana.* 2018;7(4):169-75.
11. Rosita F, Risman M, Fatimah F, Diana EDN, Mawardi P. Pola distribusi infeksi menular seksual di poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi periode Januari 2016 - Desember 2018. Unpublished. 2020:1-10.
12. Ortayli N, Ringheim K, Collins L, Sladden T. Sexually transmitted infections: progress and challenges since the 1994 International Conference on Population and Development (ICPD). *Contraception.* 2014;90(6):22-31.
13. Da Ros CT dan Schmitt CS. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Asian J Androl.* 2008;10(1):110-4.

DAFTAR PUSTAKA

14. Maujudah SA dan Susanna D. The incidence of sexually transmitted disease at Ciracas Primary Health Care, East Jakarta. *KnE Life Sci.* 2019;10(1):96-104.
15. Panchanadeswaran S, Johnson SC, Mayer KH, Srikrishnan AK, Sivaram S, Zelaya CE, dkk. Gender differences in the prevalence of sexually transmitted infections and genital symptoms in an urban setting in southern India. *Sex Transm Infect.* 2006;82(1):491-5.
16. Panonsih RN. Profil pasien penyakit menular seksual pada layanan primer tingkat I di Kota Bandar Lampung tahun 2015. *J Medika Malahayati* 2016;3(3):159-64.
17. Siracusano S, Silvestri T, Casotto D. Sexually transmitted diseases: epidemiological and clinical aspect in adults. *Urologia.* 2014;81(4):200-8.
18. Shannon CL dan Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(1):137-43.
19. Genz N, Meincke SMK, Carret MLV, Correa ACL, Alves CN. Sexually transmitted diseases: knowledge and sexual behavior of adolescents. *Texto Contexto Enferm.* 2017;26(2):1-12.
20. Steinberg. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sci.* 2005;9(2):69-74.
21. Borawski EA, Tufts KA, Trapl ES, Hayman LL, Yoder LD, Lovegreen LD. Effectiveness of health education teachers and school nurses teaching sexually transmitted infections / human immunodeficiency virus prevention knowledge and skills in high school. *J Sch Health.* 2015;85(3):189-96.
22. Nelson LE, Tharao W, Husbands W, Sa T, Zhang N, Kushwaha S, dkk. The epidemiology of HIV and other sexually transmitted infections in African, Caribbean and Black men in Toronto, Canada. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1-10.
23. Rahayu YP, Ramadhan AM, Rijai L. Kajian karakteristik dan pola pengobatan pasien infeksi menular seksual di RSUD AW Sjahrane Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceutical Conference.* 2016;4(1):396-406.
24. Center for Disease Control and Prevention. HIV: gay and bisexual Men. 2021. Dikutip dari <https://www.cdc.gov/hiv/group/msm/index.html> pada tanggal 12 Juli 2021.
25. Deaselina CP, Zahroh S, Kusyogo C, Priyadi NP. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan praktik skrining IMS oleh lelaki seks lelaki (LSL) sebagai upaya pencegahan penularan HIV (studi kasus pada semarang gaya community. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal).* 2017;5(3):486-95.
26. Engelshofen BMC, Marsela E, Engelshberger N, Guertler A, Schaubert J, French LE, Reinholz M. Condyloma acuminata: a retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon.* 2020;6(3):17.
27. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;39(13):1-14.
28. Silva MC, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. Anogenital warts in pediatric population. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):675-81.
29. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human papillomavirus and genital warts: a review of the evidence for the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatments guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):849-55.
30. Lee CB, Choe HS, Hwang SJ, Lee SJ, Cho YH. Epidemiological characteristics of genital herpes and condyloma acuminata in patients presenting to urologic and gynecologic clinics in Korea. *J Infect Chemother.* 2011;17(1):351-7.

31. Kalichman SC, Pellowski J, Christina T. Prevalence of sexually transmitted co-infection in people living with HIV/AIDS: systematic review with implication for using HIV treatments. *Sex Transm Infect.* 2011;87(3):183-90.
32. Puspawati NMD, Sissy, Gotama D. A retrospective study of condyloma acuminata profile in outpatient clinic of dermato-venereology Sanglah General Hospital Denpasar, Bali-Indonesia period 2015-2017. *BDV* 2018;1(1):1-3.
33. Pitasari DA dan Martodiharjo S. Studi retrospektif: profil infeksi gonore. *Berkala IKKK.* 2019;31(1):41-5.
34. Kirkcaldy RD, Weston E, Segurado AC, Hughes G. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sex Health.* 2019;16(5):401-11.
35. Hananta IPY, Dam AP, Bruistem SM, Loeff MFS, Soebono H, Vries HJC. Gonorrhoea in Indonesia: high prevalence but asymptomatic urogenital gonorrhoea but no circulating extended spectrum cephalosporin-resistant neisseria gonorrhoeae strains in Jakarta, Yogyakarta and Denpasar, Indonesia. *Sex Transm Dis.* 2016;43(10):608-16.
36. Budkaew J, Chumworathayi B, Pientong C, Ekalaksananan T. Prevalence and factors associated with gonorrhoea infection with respect to anatomic distribution among men have sex with men. *PLoS One.* 2019;14(4):1-19.
37. Xiong M, Lan L, Feng T, Zhao G, Wang F, Hong F, dkk. Analysis of the sex ratio of reported gonorrhoea incidence in Shenzhen, China. *BMJ Open.* 2016;6(3):1-8.
38. Kissinger P. Epidemiology and treatment of trichomoniasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(6):1-14.
39. Poole DN dan McClelland RS. Global epidemiology of trichomonas vaginalis. *Sex Transm Infect.* 2013;89(1):418-22.
40. Johnston VJ dan Mabey DC. Global epidemiology and control of trichomonas vaginalis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(1):56-64.
41. Alfari N, Kapantow MG, Pandaleke T. Profil Trikomoniasis di Poliklinik Kulit dan KelaminRSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2011 - 31 Desember 2015. *Jurnal e-Clinic.* 2016;4(2):1-7.
42. Ummah HH, Pradini GW, Dwiyanana RF, Hamda ME. Prevalence of trichomonas vaginalis based on clinical manifestation and polymerase chain reaction among reproductive women. *Int J Integ Health Sci.* 2019;7(1):9-15.
43. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KME, Raddad LJA, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020;98(5):315-29.
44. Sudenga SL, Kempf MC, McGwin G, Wilson CM, Hook E, Shrestha S. Incidence, prevalence and epidemiology of herpes simplex virus-2 in HIV-1 positive and HIV-1 negative adolescents. *Sex Transm Dis.* 2012;39(4):300-5.
45. Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, Dalal S, Vickerman P, Turner KME, dkk. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):240-9.
46. Bonita L dan Murtiastutik D. Penelitian retrospektif: gambaran klinis herpes simpleks genitalis. *Berkala IKKK.* 2017;29(1):30-5.
47. Fatahzadeh M dan Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):737-63.
48. Fernandes A dan Ervianti E. Secondary syphilis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men

DAFTAR PUSTAKA

- who have sex with men (MSM): a case report. *BIKKK* 2020;32(1):75-84.
49. Fuchs W dan Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol ges.* 2014;12(6):451-63.
 50. Kojima N dan Klausner JD. An update on the global epidemiology of syphilis. *Curr Epidemiol Rep.* 2018;5(1):24-38.
 51. Fuchs W dan Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol ges.* 2014;12(6):451-63.
 52. Dewi KIP dan Silayukti AAAA. Gambaran prevalensi penderita sifilis laten, sekunder dan primer pada pasien infeksi menular seksual (IMS) di poliklinik kulit dan kelamin RSUD Mangusada, Badung, Bali periode 2017-2018. *Intisari Sains Med.* 2020;11(2):457-60.
 53. Morineau G, Nugrahini N, Riono P, Nurhayati, Girault P, Mustikawati DE, dkk. Sexual RiskTaking, STI and HIV Prevalence Among Men Who Have Sex with Men in Six Indonesian Cities. *AIDS Behav.* 2011;(15):1033-44.

Laporan Kasus Terapi *Methylprednisolone* Intravena pada Neuritis Optik

Franz Zakharia Simanjuntak

Rumah Sakit Premier Bintaro

ABSTRAK

Latar belakang: Neuritis optik ditandai dengan penurunan fungsi penglihatan secara unilateral disertai dengan nyeri. Kondisi ini umumnya terjadi pada usia dewasa muda dan sebagian besar terjadi pada usia 15-45 tahun, dengan penyebab utama yang belum dapat diketahui secara pasti hingga saat ini. **Kasus:** Seorang wanita berumur 40 tahun datang dengan keluhan mata kiri dirasakan buram selama 2 minggu dan semakin memburuk. Keluhan yang sama tidak dirasakan pada mata kanan. Selain itu, mata kiri terasa berat sehingga pasien lebih nyaman jika menutup matanya. Sebelumnya pasien belum pernah memeriksakan diri untuk keluhan mata buram. Tidak ada riwayat trauma. Pasien belum lama menjalani perawatan di rumah sakit dengan diagnosis demam berdarah 3 minggu sebelumnya, dengan obat yang dikonsumsi hanya tablet *pantoprazole* 20 mg dan Lesichol 600 mg. Demam, riwayat hipertensi, dan diabetes disangkal. **Diskusi:** Neuritis optik terutama terjadi pada dewasa muda dan sering berperan sebagai manifestasi awal penyakit *multiple sclerosis* (MS). Diperlukan ketepatan diagnosis dan terapi untuk mengoptimalkan fungsi penglihatan.

Kata kunci: neuritis optik, saraf optik, tajam penglihatan

ABSTRACT

Background: Optic neuritis is characterized by a unilateral decrease in visual function and is accompanied by pain. This condition commonly occurs in young adults and mostly affects the ages of 15 to 45 years with unknown exact cause. **Case:** A 40-year-old woman came with chief complaint worsening blurry left eye that have been felt for 2 weeks. Similar symptom was not felt in the right eye. In addition, the left eye feels heavy so that the patient is more comfortable having her eyes closed. Patient has never consulted to physician regarding her blurry eyes before. No history of trauma. Patient was hospitalized with dengue fever 3 weeks prior to the consultation, medication consumed were pantoprazole tablet 20 mg and Lesichol 600 mg. Fever, history of diabetes and hypertension, were denied. **Discussion:** Optic neuritis mainly occurs in young adults and often serves as an early manifestation of multiple sclerosis (MS). Accurate diagnosis of optic neuritis followed by proper treatment is critical for limiting vision loss.

Keywords: optic neuritis, optic nerve, visual acuity

PENDAHULUAN

Neuritis optik adalah suatu kondisi peradangan/inflamasi dari saraf optik yang menyebabkan penderitanya mengalami penurunan fungsi penglihatan secara unilateral dan umumnya disertai keluhan nyeri.^{1,2} Gejala yang sering ditemukan adalah penurunan penglihatan warna, sensitivitas kontras, stereopsis, dan lapang pandang.³

Neuritis optik banyak terjadi pada usia dewasa muda dan sering menjadi manifestasi awal penyakit *multiple sclerosis* (MS).

Sebagian besar kasusnya ditemukan pada usia 15–45 tahun dan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria dengan rasio 3:1.^{1,3}

Penyebab utama neuritis optik belum dapat diketahui secara pasti, namun dapat disebabkan oleh proses demielinasi seperti yang terjadi pada neuromielitis optik (NMO), penyakit autoimun (sarkoidosis dan *systemic lupus erythematosus*/SLE), penyakit infeksi (sifilis dan tuberkulosis), serta peradangan (sinusitis), dan respons imun pascavaksinasi (vaksin cacar dan vaksin rubella).^{1,5,6,7,8}

Standar baku untuk tata laksana neuritis optik menurut *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT) berupa pemberian *methylprednisolone* intravena 4x250 mg selama 3 hari, dilanjutkan dengan *methylprednisolone* per oral 1 mg/kgBB/hari selama 11 hari.¹ Banyak penelitian menunjukkan bahwa terapi dengan *methylprednisolone* intravena dapat mempercepat pemulihan penglihatan serta menunda progresivitas penyakit untuk berkembang menjadi *multiple sclerosis* hingga dua tahun.³

KASUS

Seorang wanita berumur 40 tahun datang dengan keluhan mata kiri dirasakan buram selama 2 minggu dan semakin memburuk. Keluhan yang sama tidak dirasakan pada mata kanan. Selain itu, mata kiri terasa berat sehingga pasien lebih nyaman jika menutup matanya. Sebelumnya pasien belum pernah memeriksakan diri untuk keluhan mata buram. Tidak ada riwayat trauma. Pasien belum lama menjalani perawatan di rumah sakit dengan diagnosis demam berdarah 3 minggu sebelumnya, dengan obat yang dikonsumsi hanya tablet *pantoprazole* 20 mg dan Lesichol 600 mg. Demam, riwayat hipertensi, dan diabetes disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan:

Kesadaran : *compos mentis*
 Kesan sakit : sakit sedang
 Berat badan : 64 kg
 Tinggi badan : 158 cm
 BMI : 25.64
 Kesan gizi : baik

Tanda vital

Tekanan darah : 132/71 mmHg
 Nadi : 74x/menit
 Pernapasan : 20x/menit
 Suhu : 36,3°C

Pemeriksaan fisik generalis

Kepala : rambut hitam bercampur putih, distribusi merata, tidak mudah rontok
 Mulut : lidah normal, sianosis (-)
 THT : sekret -/-, mukosa tidak hiperemis
 Leher : Kelenjar getah bening (KGB) dan kelenjar tiroid tidak teraba membesar

Toraks

Cor : S₁-S₂ murni, reguler, *murmur* (-), *gallop* (-)
 Pulmo : Suara napas vesikuler, ronki -/-, *wheezing* -/-
 Abdomen : Membesar , nyeri tekan epigastrium (-), hepar dan lien tidak teraba membesar, bising usus (+) normal, turgor kulit baik
 Ekstremitas : Akral hangat, edema tungkai +/-

Tabel 1. Rangkuman Analisis SOAP Selama Perawatan

	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4
Subjektif	Mata kiri dirasakan buram selama 2 minggu dan semakin memburuk, terasa berat	Mata kiri lebih jelas	Mata kiri lebih jelas	Mata kiri sudah lebih jelas
Objektif	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acies Visus Oculo Dextra</i> (AVOD) 6/15 • <i>Acies Visus Oculo Sinistra</i> (AVOS) 1/60 • Tekanan intraokular (TIO) <i>ocular dextra</i> (OD) normal perpalpsi • <i>Palpebra Ocular Dextra Sinistra</i> (ODS) tenang 	<ul style="list-style-type: none"> • AVOD 6/15 • AVOS 6/30 • TIO OD normal perpalpsi • <i>Palpebra ODS</i> tenang • <i>Konjungtiva ODS</i> dalam batas normal • <i>Kornea ODS</i> jernih • <i>COA ODS</i> dalam, <i>cell</i> (-) <i>flare</i> (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • AVOD 6/15 • AVOS 6/30 • TIO OD normal perpalpsi • <i>Palpebra ODS</i> tenang • <i>Konjungtiva ODS</i> dalam batas normal • <i>Kornea ODS</i> jernih • <i>COA ODS</i> dalam, <i>cell</i> (-) <i>flare</i> (-) 	<ul style="list-style-type: none"> • AVOD S – 0.75 C – 0.75 110 • AVOS S – 0.75 C -1 60 • TIO OD 16mmHg OS 14.0 mmHg • <i>Palpebra ODS</i> tenang • <i>Konjungtiva ODS</i> dalam batas normal • <i>Kornea ODS</i> jernih
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Konjungtiva ODS</i> jernih • <i>Kornea ODS</i> jernih • <i>Bilik mata depan ODS</i> dalam, <i>cell</i> (-) <i>flare</i> (-) • OD pupil bulat, sentral, refleks cahaya (RC) (+) • <i>Relative afferent pupillary defect</i> (RAPD) (-) • <i>Ocular sinistra</i> (OS) pupil bulat, sentral, RC (+) RAPD (+) • <i>Lensa ODS</i> jernih • <i>Vitreus ODS</i> jernih • <i>Fundus OD</i>: papil bulat batas kabur nasal, <i>Cup Disc Ratio</i> (CDR) 0.2-0.2 aa/vv 2/3, Refleks Makula (RM) (+), retina baik • <i>Fundus OS</i>: papil merah, batas tidak tegas, CDR tidak dapat dinilai • <i>MRI brain</i>: tidak ada lesi intrakranial 	<ul style="list-style-type: none"> • OD pupil bulat, sentral, RC (+) RAPD (-) • OS pupil bulat, sentral, RC (+) RAPD (+) • <i>Lensa ODS</i> jernih • <i>Vitreus ODS</i> jernih • <i>Fundus OD</i>: papil bulat batas kabur nasal, CDR 0.2-0.2 aa/vv 2/3, RM (+), retina baik • <i>Fundus OS</i>: papil bulat, batas inferior mulai jelas, superior – nasal dan temporal masih buram, hiperemis (+), CDR tidak dapat dinilai 	<ul style="list-style-type: none"> • OD pupil bulat, sentral, RC (+) RAPD (+) • <i>Lensa ODS</i> jernih • <i>Vitreus ODS</i> jernih • <i>Fundus OD</i>: papil bulat batas kabur nasal, CDR 0.2-0.2 aa/vv 2/3, RM (+), retina baik • <i>Fundus OS</i>: papil bulat, batas inferior mulai jelas, superior – nasal dan temporal masih buram, hiperemis (+), CDR tidak dapat dinilai 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>COA ODS</i> dalam, <i>cell</i> (-) <i>flare</i> (-) • Pupil bulat, sentral, RC (+) RAPD (-) • <i>Lensa ODS</i> jernih • <i>Vitreus ODS</i> jernih • <i>Fundus ODS</i>: papil bulat batas kabur nasal, CDR 0.2-0.2 aa/vv 2/3, RM (+), retina baik • <i>Kampimetri OD</i>: dalam batas normal • <i>Kampimetri OS</i>: perbaikan <i>visual field</i> (inferior dan temporal)
Assessment	Papil hiperemis OS <i>et causa</i> suspek neuritis optik	Papiledema OS <i>et causa</i> neuritis optik pascainjeksi MP ke-5 (perbaikan)	Papiledema OS <i>et causa</i> neuritis optik pascainjeksi MP ke-9 (perbaikan)	Neuritis optik OS perbaikan
Plan	<p>Rawat inap</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Methylprednisol one</i> 4x250 mg IV sebanyak 12x (3 hari): larutkan 250 mg <i>methylprednisol one</i> (MP) dalam 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Methylprednisol one</i> 4x250 mg IV sebanyak 12x (3 hari): larutkan 250 mg <i>methylprednisol one</i> (MP) dalam 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Methylprednisol one</i> 4x250 mg IV sebanyak 12x (3 hari): larutkan 250 mg <i>methylprednisol one</i> (MP) dalam 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lansoprazole</i> 2x20 mg PO • <i>Methylprednisol one</i> 1x48 mg PO (1-7 / 11/2022) • <i>Methylprednisol one</i> (MP)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>one</i> (MP) dalam NaCl 100 ml, habiskan dalam 1 jam • <i>Omeprazole</i> 2x40 mg IV • Cek gula darah sewaktu (GDS) pascainjeksi pertama; jika tinggi konsul kepada dokter penyakit dalam 	<ul style="list-style-type: none"> • NaCl 100 ml, habiskan dalam 1 jam • <i>Omeprazole</i> 2x40 mg IV • Cek gula darah sewaktu (GDS) pascainjeksi pertama; jika tinggi konsul kepada dokter penyakit dalam 	<ul style="list-style-type: none"> • dalam NaCl 100 ml, habiskan dalam 1 jam • <i>Omeprazole</i> 2x40 mg IV • Pro kampimetri • Cek gula darah sewaktu (GDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>lone</i> 1x40 mg PO (8-14 / 11/2022) • Kontrol 1 minggu

DISKUSI

Pada kasus ini, pasien mengeluhkan mata kiri dirasakan buram sejak 2 minggu lalu, dan semakin memburuk. Diagnosis neuritis optik dilakukan secara klinis, pada orang dewasa biasanya ditandai dengan penurunan tajam penglihatan monokular progresif selama beberapa jam sampai beberapa hari, dan sering disertai nyeri mata yang memburuk pada gerakan mata. Tajam penglihatan dapat berkisar dari 20/20 dengan gangguan penglihatan ringan sampai dengan tidak adanya persepsi cahaya (*no light perception/NLP*).^{4,9,10,11,12}

Pada pemeriksaan tajam penglihatan didapatkan visus mata kiri 1/60, dari pemeriksaan pupil didapatkan *relative afferent pupillary defect* (RAPD) positif. Sedangkan pada pemeriksaan funduskopi terlihat batas fundus tidak tegak dan *cup disc ratio* 9 CDR 0 belum bisa diukur.

Setelah diagnosis ditegakkan, pasien diberikan terapi dengan *methylprednisolone* 4x250 mg intravena selama tiga hari. Kadar gula darah setelah pemberian *methylprednisolone* dipantau dan jika didapatkan kadar gula yang tinggi, pasien akan dikonsultasikan dengan dokter penyakit dalam. Terjadi perbaikan fungsi penglihatan pasien setelah perawatan. Prognosis menunjukkan hasil yang baik dengan terapi *methylprednisolone* intravena selama 3 hari.

RINGKASAN

Dilaporkan satu kasus neuritis optik pada seorang wanita berumur 40 tahun dengan keluhan mata kiri dirasakan buram selama 2 minggu dan semakin memburuk. Keluhan yang sama tidak dirasakan pada mata kanan. Selain itu, mata kiri terasa berat sehingga pasien lebih nyaman jika menutup matanya. Tidak ada riwayat trauma. Diagnosis ditegakkan dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Terapi yang berikan kepada pasien berupa *methylprednisolone* intravena selama 3 hari. Hasil yang didapat penglihatan pasien mengalami perbaikan setelah perawatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abrishami M, Mousavi M, Khorasani AA. Visual Function Following Treatment of Optic Neuritis. *IRCMJ* 2009;11(2):184-7.
2. Plant GT, Sibtain NA, Thomas D. Hyperacute Corticosteroid Treatment of Optic Neuritis at the Onset of Pain May Prevent Visual Loss: A Case Series. *Multiple Sclerosis International* 2011;10:1155.
3. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management. *The Open Ophthalmology Journal* 2012;6:65-72.
4. Menon V, Saxena R, Misra R, Phuljhele S. Management of optic neuritis. *Indian JOphthalmol* 2011;59:117-22.
5. Mittal A, Mittal S, Bharati MJ, et al. Optic Neuritis Associated With Chikungunya Virus Infection in South India. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(10):1381-6.
6. Jaafar J, Wan Hitam WH, Mohd Noor RA. Bilateral atypical optic neuritis associated with tuberculosis in an immunocompromised patient. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012;586-8.
7. Erguven M, Guven S, Akyuz U. Optic Neuritis Following Hepatitis B Vaccination in a 9-year-old Girl. *J Chin Med Assoc*, 2009;72(11):594-6.
8. Rubinov A, Beiran I, Krasnitz I, Miller B. Bilateral Optic Neuritis after Inactivated Influenza Vaccination. *IMAJ* 2012;14:705-6.

9. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Bagjan 5. Neuro-ophthalmology. San Fransisco: The Foundation of AAO;2011-2012.
10. Kennedy C MD, Frank D, Carrol MD. Optic Neuritis in Children. *AMA Arch Ophthalmol.* 2009;747-55.
11. Wray SH. Optic Neuritis: Guidelines, Special Report. *Current Opinion in Neurology.* 1995;8:72-6.
12. Dutt M, Tabuena P, Ventura E, Rostami A, et al. Timing of Corticosteroid Therapy Is Critical to Prevent Retinal Ganglion Cell Loss in Experimental Optic Neuritis. 2010;51(3):1439-45.
13. Ozdamar Y, Acaroglu G, Illian B, Ozkan S, et al. Short term outcomes of the use of high dose intravenous methylprednisolone for acute optic neuritis in a central Anatolian population. *Turk J Med Sci.* 2009;39(6):901-7.
14. Henderson PD, Altmann DR, Trip AS, Kallis C, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010;133:2592-602.

Herlyn-Werner-Wunderlich: A Rare Disease

Yoki Citra Perwira, Jeffy Winarya Wahyudi

Siloam Hospitals, Jember

Abstract

Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) is a rare Mullerian disorder characterized by uterine didelphys, hemivaginal obstruction, and ipsilateral renal agenesis. This paper aimed to describe a rare case of HWW in order to give better understanding of the disease, as well as diagnosis and treatment. Then urgent action is taken in the form of incision and drainage of pus. **Methods:** We searched medical record of a 17-year-old girl complaining of vaginal pain since menarche. Ultrasound examination found hematocolpos and vaginal septum, pelvic MRI found uterus didelphys and left renal agenesis, then the septal incision was performed to facilitate pus drainage. **Conclusion:** Herlyn-Werner-Wunderlich is a rare condition with varying age of onset. Anamnesis, physical examination, ultrasonography, and MRI are needed to confirm diagnosis. As an urgent measure, a septal incision and pus drainage are performed to reduce symptoms and complications that could occur in the future. In addition, the patient needs to undergo septal resection as a follow-up treatment which can only be done in a hospital where urogenital and reconstruction divisions are available.

Keywords: Herlyn-Werner-Wunderlich, rare disease, uterus didelphys

Introduction

Reproductive system duplication and hemivaginal obstruction were first identified by Purslow in 1922. Since then, many cases have been found, especially the Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome or longitudinal vaginal septal obstruction with related uterine anomaly. This anomaly is thought as a result from a developmental disorder of the Wolffian duct caudal, causing ipsilateral agenesis, and an anomaly of the two ducts, including Müllerian and Wolffian ducts.¹⁻³

Uterine triad didelphys, hemivaginal obstruction, and ipsilateral renal agenesis are three main characteristic of Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndrome. Epidemiological studies showed that HWW is a rare condition, but two cases have been reported in Indonesia, each of them was found in Surabaya and Yogyakarta. This syndrome can also lead to hemivaginal obstruction and ipsilateral renal agenesis (OHVIRA), which is estimated to have an incidence rate of 0.1-3.8%.^{1,2,4,5}

Mullerian disorders are not detected in early childhood and can lead to delay in diagnosis. This condition usually not found until the child enters adulthood or when complications arise in the reproductive organs.^{6,7} We found a 17-year-old woman complaining of acute vaginal pain since menarche. Physical examination found signs of inflammation on the vaginal surface. Translabial ultrasonography was carried out and found vaginal septum as well as hematocolpos. Therefore, urgent action was taken by incising the septum and draining pus to control the symptoms.

Case presentation

We presented a case report by tracing medical records and found a 17-year-old Javanese girl who came to the emergency department; complaining of pain in the genital area, that had been felt for one year and had been getting worse in the past week. The patient had menarche when she was 16 years old and the pain persisted in the area genital area since then. The patient has a history of irregular menstruation; menstruation occurs every two or three months and the duration of menstruation was 20-25 days.

The patient had already consulted another obstetrician and was diagnosed with endometriosis, then was treated with birth control pills. However, the symptoms persisted and the vaginal pain worsened. From the parents' information, the patient had an excellent antenatal history, the patient was born vaginally without intervention, with normal weight and at full term with the help of a midwife. Vital signs on physical examination were within normal range and on vaginal inspection, it was found that the genital region appeared hyperemic with white spots. Patient was diagnosed provisionally with suspected vaginitis with abnormal uterine bleeding and suspected endometriosis. In laboratory examination, there was an increase in leukocytes of 16,910 μ l; 80% neutrophil segments; and 10% lymphocytes. Furthermore, the patient received intravenous fluid drip (IVFD) of ringer lactate 500 ml/8 hours, IV ketorolac 30 mg/8 hours; IV ranitidine 50 mg/12 hours; ceftriaxone 1 g/12 hours, and oral codeine 10 mg/12 hours.

Translabial ultrasonography revealed vaginal septum and hematocolpos (**Figure 1**). Diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich was made by comparing several types based on Chinese classification, namely type II or III. Furthermore, due to the urgency of the patient's condition with pain VAS of 8, septal incision was performed immediately along with pus draining which obtained pus mixed with blood (**Figure 2**).



Figure 1. Translabial ultrasonography imaging found vaginal septum (left) and hematocolpos (right)

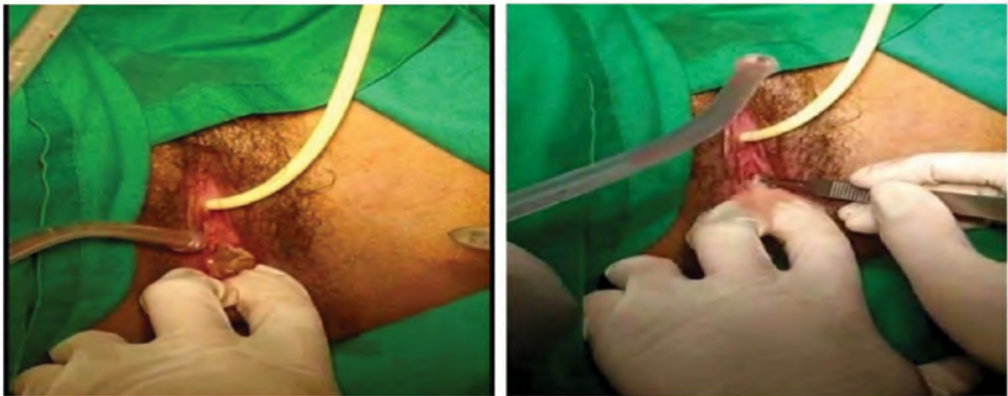


Figure 2. Drainage of vaginal septal incision and drainage of pus mixed with blood (left) and septal incision (right)

After the patient had undergone surgical procedure, he received IV antibiotic with metronidazole 500 mg/18 hours followed by a pelvic MRI to evaluate anatomic morphology of the urogenital tract. Result of MRI showed that there was agenesis of the left kidney, visible duplication of the uterus, cervix, and vagina, with a deep fundal cleft (**Figures 3**). The patient was discharge three days posttreatment with good symptom control.



Figure 3. Coronal T2 showed an agenesia kidney on the left (left) and uterus didelphys (right)

Discussion

Congenital uterine abnormalities occur in 1-5% of the general population. Meanwhile, Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndrome has a very rare incidence in the world. Studies show an age of onset between 10-40 years based on complete and incomplete vaginal obstruction.^{7,8}

Herlyn-Werner-Wunderlich is also known as obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) and has demonstrated uterine duplication with hemivaginal obstruction. In this disorder, renal anomaly will be found to occur in 90-95% of the cases. This obstruction is characterized as a unilateral vaginal septum that blocks the channel on the right or left of the hemivagina. This will explain the finding of hematocolpos in radiological imaging.⁵

Abnormalities that were found in Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome occur in embryo around eighth week of gestational age, which can result in Mullerian anomaly. After that, there is a failure of reabsorption of the uterovaginal septum, so it predicted the emergence of an isolated vaginal septum. This embryonic mechanism is also thought to be due to impaired development of the caudal part of one mesonephric duct with secondary involvement of the ipsilateral Mullerian duct.⁵

On the affected side, an anomaly of the mesonephric duct leads to failure of regular ureteric bud formation and renal differentiation. This disturbance has the resulting consequences of renal agenesis and the abnormal location of the ipsilateral Müllerian ducts. This results in the failure of the abnormal union of the Mullerian ducts with their opposite partners and with the urogenital sinus, thus creating a double uterus and cervical-vaginal obstruction.²

Several classifications of HWW have been found, and the goal is to find out the anatomical anomaly. In a study conducted in China in 2014, HWW was classified into three types (**Figure 4**): type I imperforate oblique vaginal septum, type II perforate oblique vaginal septum, and type III imperforate oblique vaginal septum and cervical fistula. Type I has symptoms of dysmenorrhea, types II and III have symptoms of vaginal discharge.⁷

Another HWW classification in a study conducted in China in 2015 divided HWW into two types: complete obstruction and incomplete hemivaginal obstruction. In complete obstruction, hemivagina is divided into blind hemivagina dan cervicovaginal atresia without communicating uteri. Finally, incomplete hemivaginal obstruction is divided into partial reabsorption of the vaginal septum and with communicating uteri.^{7,9}

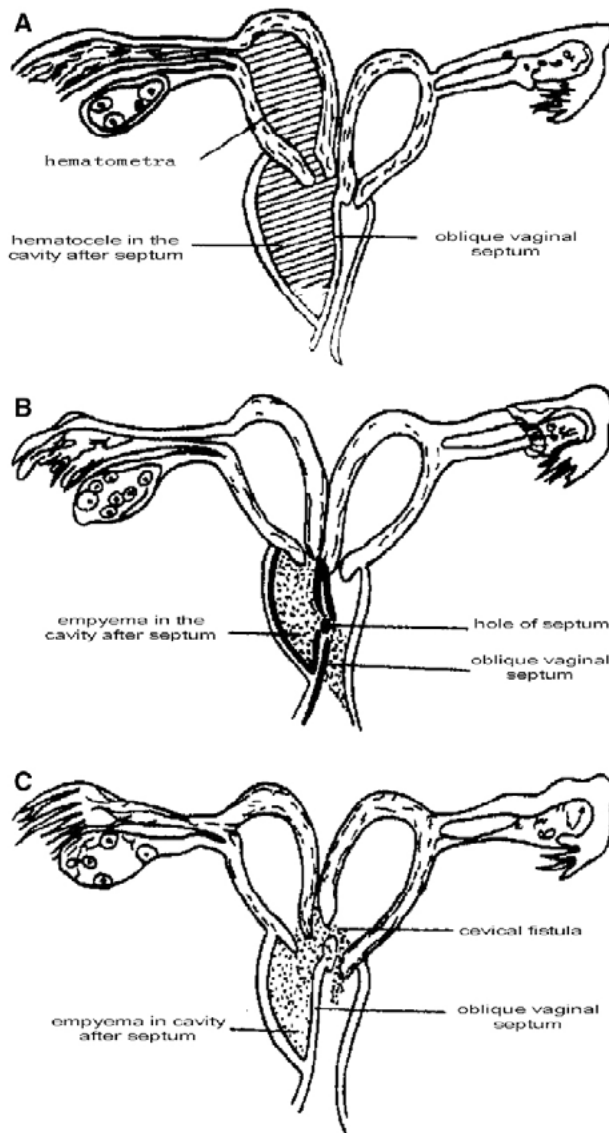


Figure 4. Chinese classification of Herlyn-Werner-Wunderlich.⁷

Clinical symptoms in Herlyn-Werner-Wunderlich depend on complete or incomplete vaginal oblique septal obstruction and have no specific signs and symptoms. Patients often experience dysmenorrhea that worsens on one side, vaginal discharge, unilateral abdominal pain, chronic pelvic pain, and urinary incontinence. Spontaneous abortion or preterm birth have been reported in pregnant patients.^{2,5,6}

On physical examination, a bulge will be found on the lateral side of the vaginal wall. In some cases, prolonged obstruction feels like a soft lump on abdominal examination. Other symptoms include intermenstrual spotting, purulent discharge from the vagina and sepsis are rare.^{1,5}

Diagnostic examinations such as ultrasonography can be performed initially to observe abnormalities of the urinary tract

and the presence of hematocolpos. Meanwhile, noncontrast-abdominal magnetic resonance imaging (MRI) can also be used as a diagnostic test because it provides accurate results in HWW syndrome diagnosis. However, comparing ultrasonography with MRI results provides detailed information about uterus morphology and help to detect communication between uterine and vaginal lumen.^{2,10,11}

Once diagnosis is made, Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome could be treated surgically, which is the most optimal procedure in reducing obstruction, resecting the vaginal septum by incising, dilating, and draining to reduce the symptoms of obstruction. In other literature, hysteroscopic septal resection can also be performed in symptomatic cases and can be a prophylactic measure for asymptomatic patients. Apart from that, a laparoscopic procedure can also be performed as a treatment option for hematocolpos.^{5,12-14}

The prognosis of the HWW syndrome is good after surgical management. Clinicians must understand the pathophysiology, clinical symptoms, and time management as the key to reducing patient symptoms and reducing potentially aggravating complications. Pregnancy rate appears reasonable, the occurrence of infertility is noted in 5-15% of these patients and is consistent with the rest of the general population.^{1,15}

Conclusion

Herlyn-Werner-Wunderlich has a rare epidemiology with varying ages of onset. Diagnosis is made by history taking, physical examination, ultrasonography, and MRI. In urgent situation, a septal incision and pus drainage can be performed to reduce symptoms and complications that could develop in the future. In addition, the patient needs to undergo septal resection as a follow-up treatment which can only be done in a hospital with a urogenital and reconstruction division.

Acknowledgements

The author would like to thank the Siloam Jember Hospitals and all staff who participated to assist the preparation and writing of this case report.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Gomez-Lobo V. Sanfilippo's Textbook of Pediatric And Adolescent Gynecology. CRC Press; 2019.p.90.
2. Pfeifer SM (Eds). Congenital Müllerian Anomalies. Springer. Switzerland: Springer Nature; 2016.p.133–8.
3. Amesse LS. Mullerian Duct Anomalies. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/273534-overview#a1?form=fpf> cited Oct 22, 2022.
4. Fulghesu AM (Eds). Good practice in pediatric and adolescent gynecology. Springer. Cagliari: Springer Nature; 2018.p.45-9.
5. Dietrich J, Ponsky TA, Sanfilippo J (Eds). Endometriosis in Adolescents. Springer. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2020.p.263-78.
6. Wang J, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J, et al. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, Arch Gynecol Obstet. 2014;290(5):947-50.
7. Tong J, Zhu L, and Lang J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2013;121(2):173-5.
8. Chai JL and Burk KS. Congenital uterine anomalies. Available from: <https://rad.bwh.harvard.edu/congenital->

uterine-anomalies cited Oct 22, 2022.

9. Zhu L, Chen N, Tong J, Zhang L, Lang J. New classification of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837842/> cited Nov 15, 2022.
10. Witrianti RD, Iman N, Fajarini ES. Peranan MRI abdomen pada kasus Herlyn-Werner-Wunderlich. *Jurnal Radiografer Indonesia* 2020;3(1):42-5.
11. Sidhu HS, Madaan PK. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome in a multiparous female [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7869122/>
12. Wang J, Zhu L, and Lang J. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-werner-wunderlich syndrome. *BJR Case Rep.* 2020;7(1):20200132.
13. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-74.
14. Boyraz G, Karalok A, Turan T, Özgül N. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome; laparoscopic treatment of obstructing longitudinal vaginal septum in patients with hematocolpos - a different technique for virgin patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020;21(4):303-4.
15. Fachin CG, Rocha JLAS, Maltoni AA, Lima RLC, Zendim VA, Agulham MA, et al. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Diagnosis and treatment of an atypical case and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2019;63:129-34.

Pengaruh Desain *Punch* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet MUPS *Metformin HCl*

Wanda B. Putri, Friesca S. Nurhaidah, Helmy Yusuf, Maria L.A.D. Lestari

Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

Pharmaceutical Material Engineering and Processing Research Group – Universitas Airlangga

Abstrak

Pengempaan *multi-unit pellet system* (MUPS) menjadi tablet merupakan alternatif potensial untuk sediaan lepas lambat. Alat tableting (*punch* dan *die*) memengaruhi proses manufaktur dan kualitas tablet MUPS yang dihasilkan, terutama dalam melindungi pelet terhadap kerusakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh desain *punch*, yakni bentuk dan ukuran *cup depth punch* terhadap mutu fisik dan profil pelepasan tablet MUPS *metformin HCl*. Bentuk *punch* yang diteliti adalah *flat face radius edge* (FFRE) dengan ukuran *cup depth* 0,36 mm dan 0,80 mm serta *concave-faced* (*concave*) dengan ukuran *cup depth* 2,00 mm dan 2,82 mm. Parameter pelepasan obat menggunakan nilai t_{50} menunjukkan bahwa jumlah obat yang terdisolusi dari tablet MUPS lebih cepat dibandingkan pelet *metformin HCl* lepas lambat yang tidak ditablet sebagai pembanding, serta kesamaan profil disolusi berdasarkan nilai f_2 (*similarity factor*) <50. *Tensile strength* tablet yang diperoleh masih di bawah persyaratan (<1,7 MPa) dengan waktu hancur keseluruhan tablet kurang dari 2 menit. Dapat disimpulkan bahwa hasil uji pelepasan *metformin HCl* dari tablet MUPS menunjukkan adanya kerusakan pelet akibat proses tableting. Tableting pelet menggunakan *punch* FFRE dengan *cup depth* 0,80 mm pada tekanan kempa rendah menunjukkan adanya perlindungan yang lebih baik dibandingkan dengan *cup depth* 0,36 mm maupun juga *punch* bentuk *concave*.

Kata kunci: tablet MUPS, *flat face radius edge*, *concave*, *cup depth punch*, disolusi

Abstract

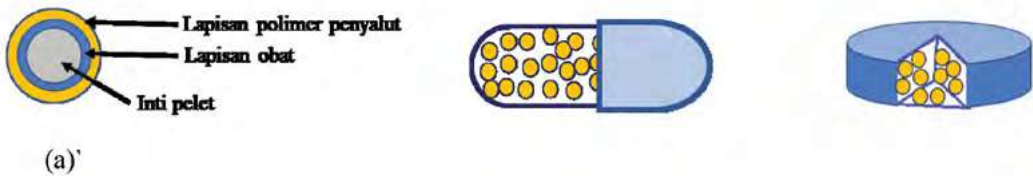
The compaction of *multi-unit pellet system* (MUPS) into tablets is a potential alternative for sustained release drugs. Tableting tools (*punch* and *die*) affect the compaction process and quality of MUPS tablets. The punch design intends to preserve the desired drug release of compacted pellets. This study aims to investigate the effect of two punch shapes, the flat face radius edge (FFRE) and concave-faced punch (*concave*), each at two different cup depths, on the physical properties and release profile of *metformin HCl* MUPS tablets. Drug release parameters, t_{50} values, showed that the *metformin HCl* released from MUPS tablets was faster than the uncompacted sustained release pellets. The similarity of the dissolution profile (f_2) between MUPS tablets and uncompacted *metformin HCl* pellets was lower than 50 as the minimum acceptance value. The tablet tensile strength obtained was below the requirements (<1.7 MPa). Tablet disintegration time was approximately less than 2 minutes. In conclusion, drug release profile of the MUPS tablets showed damage of the pellets due to compaction process. Nevertheless, pellets compacted at low compaction pressure using FFRE with a deeper cup depth (size 0.80 mm)

showed a slightly better protection compared to other punch shapes and cup depth sizes applied.

Keywords: multi-unit pellet system tablet, flat face radius edge, concave, cup depth punch, dissolution

Pendahuluan

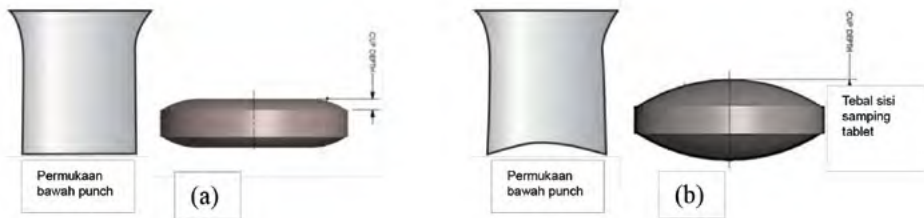
Rute per oral merupakan rute pemberian obat dengan daya terima tinggi bagi pasien, namun absorpsi sediaan oral konvensional dalam saluran cerna dan konsentrasinya dalam darah seringkali tidak dapat diprediksi.^{1,2} Sediaan lepas lambat (*sustained release*) merupakan alternatif untuk pelepasan obat dalam waktu yang lama sehingga konsentrasi obat dapat dipertahankan dan fluktuasi obat dalam darah dapat diminimalkan.² Pada tablet konvensional, tujuan lepas lambat dapat dicapai dengan menyalut tablet menggunakan polimer lepas lambat, namun apabila terjadi kerusakan pada lapisan penyalut tablet maka pelepasan obat secara keseluruhan akan terdampak dan tujuan pelepasan menjadi tidak tercapai. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, terdapat solusi alternatif yakni bentuk sediaan pelet lepas lambat.³ Pelet atau *multi-unit pellet system* (MUPS) merupakan suatu sistem multipartikulat yang terdiri dari partikel sferis individual berukuran 0,2 – 2,0 mm. Inti pelet dapat terbuat dari eksipien *inert* yakni gula (*sugar sphere*) maupun mikrokristalin selulosa yang kemudian disalut dengan bahan obat dan polimer dengan karakteristik tertentu. Pelet pada umumnya diisikan ke dalam kapsul dan akan terlepas saat kapsul terdisintegrasikan. Bilamana lapisan penyalut pada satu atau beberapa pelet mengalami kerusakan maka tidak akan memengaruhi pelepasan obat secara keseluruhan. Selain itu, obat-obat yang inkompatibel ataupun memiliki karakteristik pelepasan yang berbeda dalam satu formula dapat digabungkan sehingga menurunkan risiko *dose dumping*.^{4,5} Kekurangan dari kapsul adalah kapasitas produksi yang lebih rendah dibandingkan tablet serta kemungkinan adanya pemalsuan kapsul. Pengempaan pelet menjadi tablet (tablet MUPS) dianggap lebih menguntungkan dari sisi produktivitas, keamanan, serta daya terima pasien.³



Gambar 1. (a) Struktur inti pelet *inert* yang dilapisi obat serta polimer pada permukaan pelet; (b) pelet yang diisikan ke dalam kapsul; (c) pelet yang ditabletasi

Persyaratan utama tablet MUPS yakni disintegrasi tablet yang cepat sehingga pelet dapat terlepas namun pelet tetap berada dalam kondisi utuh sehingga menghasilkan profil pelepasan menyerupai pelet yang tidak dikempa. Selain pemilihan bahan pengisi tablet, peralatan tableting dapat memengaruhi kualitas tablet yang dihasilkan, termasuk kemampuan perlindungan terhadap pelet yang ditabletasi. Secara umum, peralatan tableting terdiri dari *punch* atas, *punch* bawah, dan *die*.⁶ Tekanan kempa, gaya kompaksi, dan deformasi partikel saat proses pengempaan sering menyebabkan kerusakan MUPS yang mengakibatkan perubahan profil pelepasan obat.⁷⁻⁹ Bentuk *punch* akan memengaruhi distribusi tekanan serbuk atau granula yang akan dikempa sehingga menyebabkan perbedaan proses pemadatan serbuk dan mutu fisik tablet yang dihasilkan.^{6,10-12} Secara umum, terdapat dua tipe *punch*, yaitu *flat face punch* dan *concave face punch*.¹² *Flat face punch* mendistribusikan tekanan dengan relatif lebih merata ke seluruh bagian tablet sehingga tablet memiliki kepadatan yang homogen di seluruh bagian, namun tablet yang dihasilkan memiliki ujung runcing yang menyebabkan atrisi pada *punch* dan *die*.¹² Tipe *flat face* selanjutnya berkembang menjadi *flat face bevel edge* (FFBE) dan *flat face radius edge* (FFRE), di mana FFRE dapat digunakan dengan tekanan kompresi lebih tinggi tanpa menyebabkan *sticking* maupun kerusakan ujung *punch* dibandingkan dengan FFBE. Selain itu, tepi tablet FFRE lebih halus sehingga lebih disukai pasien.¹³ Tablet yang dikempa dengan *concave punch* lebih cekung dengan ujungnya lebih halus, sehingga tidak menyebabkan atrisi pada ujung

punch dan lebih nyaman ditelan.¹⁴ *Concave punch* hanya memberikan tekanan yang terpusat pada bagian tepi tablet.^{12,15} Selain bentuk *punch*, kedalaman *cup depth* juga memengaruhi bentuk permukaan, ketebalan, dan mutu fisik tablet seperti kekerasan, ketebalan tablet, dan waktu hancur.^{12,16,17} *Cup depth* adalah jarak dari ujung atas *punch* dengan ujung paling bawah *cup*.¹⁶ Ilustrasi desain *punch* untuk *flat face* dan *concave* serta *cup depth* dijabarkan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Desain *punch* dan perhitungan *cup depth* untuk: (a) FFRE; (b) *concave* (Gambar diadaptasi dari referensi [22])

Peningkatan ukuran *cup depth* menyebabkan penurunan densitas pada tepi bawah tablet, sehingga membutuhkan peningkatan tekanan kempa agar menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan kekerasan.^{7,12,17} *Cup depth* yang lebih dangkal mampu menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang lebih baik karena tekanan kempa diteruskan hingga bagian bawah tablet, sehingga kekerasan tablet meningkat.^{12,17} Namun pada pengempaan pelet, hal ini menyebabkan tekanan yang diterima oleh masing-masing pelet menjadi lebih besar dan rawan menimbulkan fusi/peleburan dan merusak lapisan penyalut tablet. Pada *cup depth* yang lebih dalam, tekanan pengempaan hanya menyentuh bagian ujung/permukaan sehingga tekanan kempa yang diteruskan pada pelet akan lebih sedikit dibandingkan dengan *cup depth* yang dangkal. Tekanan kempa yang lebih rendah dapat mencegah peleburan pelet dan rusaknya polimer penyalut pelet. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh desain *punch* yakni bentuk FFRE dan bentuk *concave* serta pengaruh *cup depth* yang berbeda pada masing-masing *punch* terhadap mutu fisik tablet (kekerasan dan waktu hancur) dan perlindungan pelet terhadap tekanan kempa pada proses tabletasi. Baik *punch* FFRE maupun *concave* memiliki diameter 14 mm. Ukuran *cup depth* yang digunakan pada penelitian ini, yaitu 0,36 mm dan 0,80 mm (FFRE) serta 2,00 mm dan 2,82 mm (*concave*). Bahan pengisi yang digunakan adalah *superfine lactose* berukuran 15 μm . Ukuran bahan pengisi disarankan lebih kecil daripada ukuran pelet yang akan dikempa, idealnya lebih kecil dari 20 μm sehingga diharapkan pelet akan tertanam pada bahan pengisi dan terlindungi lebih baik pada saat pengempaan.¹⁸ Kemampuan perlindungan terhadap pelet dianalisis berdasarkan kemiripan profil pelepasan antara pelet yang dikempa (tablet MUPS) dengan pelet yang tidak dikempa (*uncompacted pellet*) dan dinyatakan sebagai nilai f_2 (*similarity factor*) serta rasio nilai t_{50} *uncompacted pellet* terhadap nilai t_{50} pelet yang dikempa (tablet MUPS).

Bahan Penelitian

Model obat adalah *metformin* HCl (USP grade, Granules India, India), inti pelet *sugar sphere* ukuran 355–425 μm (Pharma-spheres, Hanns G. Werner, Germany), *polyvinylpyrrolidone*/PVP, (Plasdone C-15, Ashland, USA), *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC VLV, Dow Chemical, USA), *ethyl cellulose* (Surelease®, Colorcon, USA), *superfine lactose* ukuran 15 μm (Lactochem® *super fine powder*, DFE Pharma, Germany), *magnesium stearate* (MgS) (Faci Asia Pacific Pte Ltd, Singapore), *sodium starch glycolate* (SSG) (Explotab®, JRS Pharma, Germany), dan akuadestilata.

Metode Penelitian

1. Penyalutan pelet

Komposisi pelet terdiri dari 2,5 kg *sugar sphere* (inti pelet) yang dilapisi campuran *metformin* HCl sebesar 26% b/b;

HPMC 7,83%; PVP 1,30% b/b; dan *ethyl cellulose* 15% b/b sebagai polimer penyalut pelepasan diperlambat (*sustained release*). Proses penyalutan pelet dilakukan menggunakan *air suspension coater* (MP-1 with FlexStream Module, GEA, UK). Penyalutan pelet dengan *metformin* HCl, PVP, dan HPMC dilakukan dengan parameter sebagai berikut: *airflow rate* 140m³/h, *atomizing air pressure* 2,5 bar, *spray rate* 20 g/menit dan *inlet air temperature* 65°C. Penyalutan *ethyl cellulose* dilakukan dengan parameter sebagai berikut: *airflow rate* 160 m³/h, *atomizing air pressure* 2,5 bar, *spray rate* 12g/menit, *inlet air temperature* 65°C. Ketebalan lapisan penyalut *ethyl cellulose* adalah berdasarkan penambahan bobot pelet sebesar 10% b/b. Kadar *metformin* HCl adalah sebesar 25 mg/100 mg pelet.

2. Tabletasi pelet

Komposisi tablet adalah pelet *metformin* HCl-*ethyl cellulose* 50% b/b; *superfine lactose* 48% b/b; SSG 1% b/b sebagai disintegran, dan Mg *stearate* 1% b/b sebagai lubrikan. *Superfine lactose*, SSG, dan Mg *stearate* ditimbang untuk pembuatan 20 tablet. Bahan-bahan tersebut dicampur perlahan secara manual di dalam toples kaca kapasitas 25 g selama 2 menit. Dari campuran tersebut, ditimbang masing-masing sebanyak 500 mg untuk dicampurkan dengan 500 mg pelet *metformin* HCl-*ethyl cellulose* kemudian ditabletasi. Tekanan kempa yang diaplikasikan sebesar 3 kN dan 5 kN untuk *punch* FFRE, serta 5 kN dan 10 kN untuk *punch concave*. Tabletasi dilakukan menggunakan *manual tableting hand press* Natoli (RD 10A- 1520, Natoli Engineering Company, Inc., USA). Penentuan tekanan kempa berdasarkan optimasi tekanan kempa terendah pada masing-masing *punch* dan *cup depth* untuk dapat menghasilkan tablet yang utuh dan tidak hancur saat dipegang serta diaplikasikan pula satu tekanan yang lebih tinggi dari tekanan kempa minimal.

3. Tensile strength tablet MUPS

Untuk setiap tipe *punch*, diambil tiga tablet kemudian masing-masing tablet diukur ketebalannya dengan mikrometer digital (Mitutoyo IP 65 Coolant Proof, Mitutoyo, Jepang) kemudian dilakukan pengujian kekerasan tablet menggunakan *hardness tester* (Erweka Hardness Tester TBH 220, Erweka, Germany). Perbandingan kekerasan antartablet dihitung berdasarkan *tensile strength*.

Rumus perhitungan *tensile strength* untuk tablet *flat face*:¹⁹

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi DH}$$

Rumus perhitungan *tensile strength* tablet *concave*:¹⁹

$$\sigma_x = \frac{10F}{\pi D^2 \left(2,84 \frac{H}{D} - 0,126 \frac{H}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,00 \right)}$$

Dalam rumus tersebut, σ_x adalah *tensile strength* (N/mm²), F adalah kekerasan tablet (N), D dan H menunjukkan diameter dan ketebalan tablet (mm). Untuk tablet *concave*, W merupakan ketebalan sisi samping tablet dalam satuan mm.

4. Pemeriksaan morfologi

Pemeriksaan morfologi dilakukan terhadap *superfine lactose* dan tablet MUPS menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) (Zeis EVO MA 10, Germany). Preparasi untuk tablet MUPS dilakukan dengan cara mematahkan bagian tengah tablet secara hati-hati menggunakan tangan kemudian diamati bagian tengah membujur dari potongan tablet MUPS tersebut. Setiap sampel diberi lapisan tipis karbon menggunakan *sputter coater* (Coxem SPT-20, Korea) pada 5 mA selama 2,5 menit sebelum dilakukan pengamatan SEM.

5. Waktu hancur tablet MUPS

Uji waktu hancur dilakukan menggunakan media akuadestilata dengan volume 900,0 ml pada suhu 37°C±0,5°C (Erweka

Disintegrator tipe ZT 501, Erweka, Germany). Volume media disintegrasi memungkinkan saat keranjang disintegrasi bergerak ke atas, kawat kasa berada minimal 15 mm di bawah permukaan cairan dan pada saat keranjang disintegrasi bergerak ke bawah memiliki jarak tidak kurang dari 25 mm dari dasar wadah²⁰. Alat uji waktu hancur dijalankan dengan durasi 15 menit sesuai persyaratan waktu hancur tablet tidak bersalut²⁰. Waktu hancur dihitung dengan *stopwatch* sejak alat dijalankan hingga seluruh tablet hancur dan hanya tersisa pelet yang masih utuh terlepas dari tablet. Waktu hancur yang ideal untuk tablet MUPS adalah kurang dari 1 menit.⁷

6. Profil disolusi *metformin HCl* dari sediaan

Uji disolusi dilakukan pada tablet MUPS dan pada pelet yang tidak dikempa (*uncompacted pellet*) menggunakan alat uji disolusi tipe keranjang (Erweka DT 706, Erweka, Germany). Media disolusi menggunakan akuadestilata 900,0 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kecepatan putaran keranjang 100 rpm. Pengamatan profil disolusi dilakukan dengan mengambil 5,0 ml sampel pada setiap interval menit ke-0, 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180, dan 240. Sampel kemudian disaring dengan Millipore® *membrane filter* 0,45 µm. Untuk setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian media sebanyak 5,0 ml. Setelah 240 menit, sisa pelet yang masih ada di dalam keranjang disolusi dihancurkan perlahan menggunakan sendok spatula kemudian kecepatan pengadukan dinaikkan menjadi 200 rpm selama 45 menit. Sebanyak 5,0 ml sampel diambil dan disaring dengan Millipore® *membrane filter* 0,45 µm. Seluruh cuplikan sampel dianalisis dengan spektrofotometri UV-VIS *double-beam* (Hitachi UH5300, Hitachi, Japan) pada panjang gelombang 232 nm. Perhitungan *similarity factor* (f_2) dilakukan untuk membandingkan profil pelepasan antara pelet yang dikempa pada bentuk *punch* dengan *cup depth* yang dievaluasi terhadap terhadap profil pelepasan pelet yang tidak dikempa. Nilai f_2 dihitung dengan persamaan berikut :²¹

Rt adalah persentase kumulatif terlarut pada titik waktu n dari sampel perbandingan yakni pelet yang tidak dikempa sedangkan Tt adalah persentase kumulatif terlarut pada titik waktu ke-n dari tablet MUPS. Dua profil disolusi dinyatakan mirip apabila nilai f_2 berada pada kisaran 50-100.²¹

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum (Rt - Tt)^2}} \times 100 \right]$$

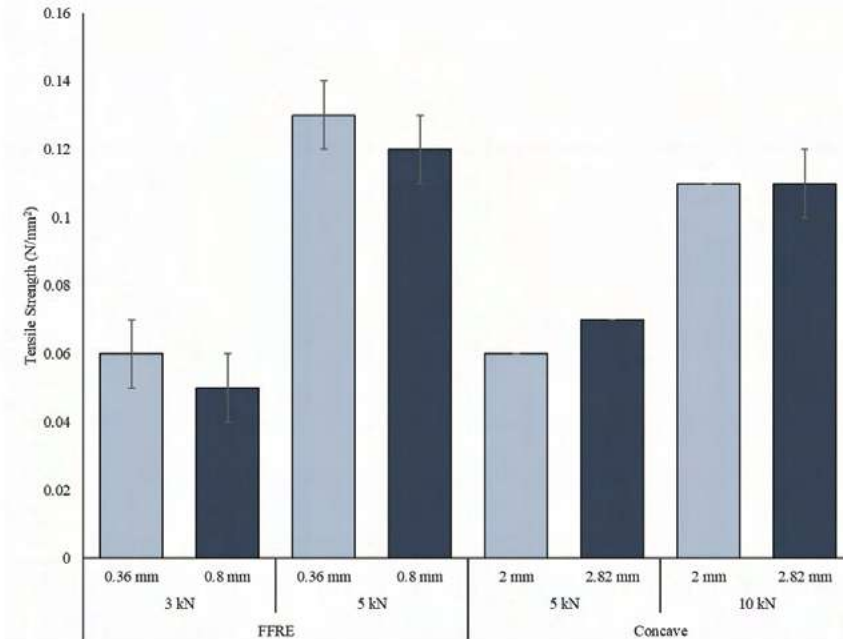
Parameter lain untuk menilai kemiripan profil pelepasan pelet yang tidak dikempa (*uncompacted pellets* atau UC) dan tablet MUPS (*compacted pellets* atau C) adalah menggunakan perbandingan nilai t_{50} UC dengan t_{50} C, di mana t_{50} adalah waktu yang dibutuhkan bahan obat untuk terdisolusi 50% dari konsentrasi totalnya.²² Perhitungan nilai t_{50} dilakukan dengan mengekstrapolasi garis linier dari profil disolusi kemudian garis linier tersebut dihitung persamaan regresinya ($y=bx+a$). Berdasarkan persamaan regresi yang diperoleh, dilakukan perhitungan estimasi nilai t_{50} dengan memasukkan nilai 50 sebagai nilai y pada persamaan regresi. Nilai UC/C yang ideal adalah 1 sedangkan nilai UC/C >1 mengindikasikan kerusakan yang lebih besar pada pelet yang dikempa.²⁴

Hasil dan Pembahasan

1. *Tensile strength* tablet MUPS

Uji kekerasan tablet mengukur kekuatan tekan dari arah samping/diametrikal yang diberikan pada suatu tablet hingga tablet tersebut pecah/retak. Data hasil uji kekerasan yang diberikan dipengaruhi oleh dimensi tablet dalam hal ini bentuk, diameter, dan tebal tablet. Untuk dapat membandingkan ketahanan antartablet yang dihasilkan dengan *punch* dan tekanan kempa yang berbeda terhadap tekanan maupun perlakuan mekanik lain yang diberikan, perhitungan *tensile strength* dapat lebih mewakili, sebab pada perhitungannya dapat mengeliminasi faktor perbedaan ketebalan maupun diameter dan bentuk tablet.²⁵ Penentuan tekanan pengempaan minimal yang diaplikasikan adalah berdasarkan optimasi awal di mana tekanan kempa yang diberikan pada masing-masing tipe *punch* dan *cup depth* telah dapat memberikan tablet yang utuh

dan tidak rapuh saat dipegang. Secara umum, peningkatan *cup depth* akan menghasilkan tablet yang lebih tebal. Pada tablet berbentuk *concave*, ketebalan tablet semakin meningkat dengan peningkatan *cup depth* namun tebal sisi samping tablet justru lebih rendah. Nilai *tensile strength* yang ideal adalah $>1.7 \text{ MPa (N/mm}^2\text{)}$.²⁶ **Gambar 3** menunjukkan grafik hasil perhitungan *tensile strength* dari tablet FFRE maupun tablet *concave* pada masing-masing ukuran *cup depth* yang diteliti.



Gambar 3. Nilai *tensile strength* tablet MUPS yang dicetak dengan *punch* FFRE dan *punch concave* pada masing-masing *cup depth* dan tekanan kempa (n=3)

Secara umum, peningkatan tekanan kempa dapat meningkatkan *tensile strength* yang diperoleh, namun secara keseluruhan *tensile strength* tablet MUPS yang diperoleh masih jauh lebih rendah dari yang dipersyaratkan yakni $1,7 \text{ MPa (N/mm}^2\text{)}$.²⁶ Pada tekanan kempa yang sama, tablet FFRE dengan *cup depth* yang lebih dalam mengalami penurunan nilai *tensile strength*. Pada tablet *concave* dengan *cup depth* yang lebih dalam, tekanan kempa pada 5 kN memberikan *tensile strength* yang sedikit lebih tinggi, sedangkan pada tekanan kempa 10 kN tidak teramati adanya perbedaan hasil *tensile strength* tablet yang diperoleh. Pada tekanan kempa 5 kN, tablet FFRE menunjukkan nilai *tensile strength* lebih besar dibandingkan tablet *concave*. Peningkatan tekanan kempa pada tablet *concave* juga tidak menghasilkan *tensile strength* yang lebih besar dibandingkan *tensile strength* tablet FFRE. Hal ini disebabkan pada desain FFRE, bentuk *flat face* memungkinkan keseluruhan tekanan kempa diteruskan ke seluruh permukaan tablet dan menghasilkan tablet dengan kekuatan lebih besar. Pada tablet *concave*, hanya puncak dan tepi *punch* saja yang mengalami tekanan dan diteruskan pada keseluruhan tablet sehingga hal ini memengaruhi nilai *tensile strength* tablet yang diperoleh.¹⁷

2. Waktu hancur tablet MUPS

Secara umum, keseluruhan tablet MUPS yang dihasilkan memiliki waktu hancur yang berkisar antara 60-70 detik (**Tabel 1**).

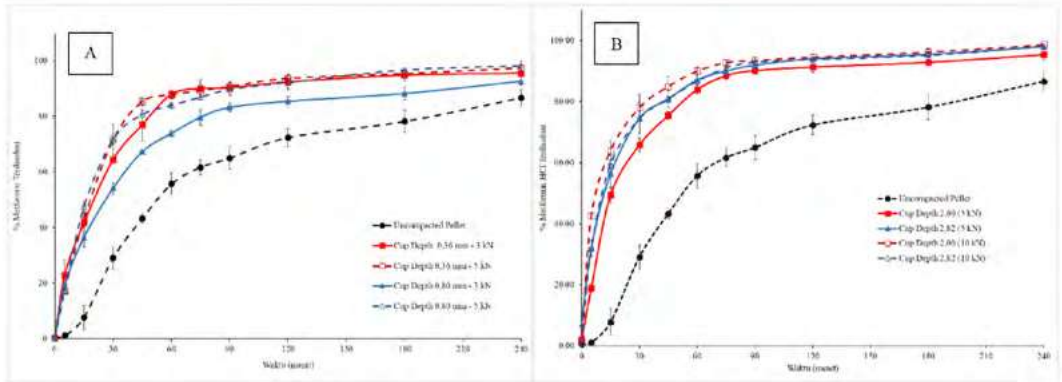
Tabel 1. Waktu hancur tablet (n=3)

<i>Punch</i>	Tekanan kempa (kN)	<i>Cup depth</i> (mm)	Waktu hancur (detik) \pm SD
FFRE	3	0,36	65,33 \pm 1,15
		0,80	62,67 \pm 0,58
	5	0,36	72,00 \pm 1,00
		0,80	69,67 \pm 0,58
<i>Concave</i>	5	2,00	63 \pm 1,73
		2,82	30,67 \pm 1,15
	10	2,00	63 \pm 0,00
		2,82	51 \pm 1,73

Tablet MUPS yang ditabletasi dengan *punch* FFRE dan dikempa pada kekuatan kempa 5 kN menunjukkan durasi waktu hancur yang lebih panjang dibandingkan dengan *punch* FFRE yang dikempa pada 3 kN maupun *punch concave*. Hal ini sesuai dengan nilai *tensile strength*, di mana tablet FFRE yang dikempa pada 5 kN memiliki nilai *tensile strength* lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan 3 kN dan tertinggi dari keseluruhan tablet yang dibuat. Tablet *concave cup depth* 2,82 mm yang dikempa pada tekanan 5 kN menunjukkan waktu hancur tercepat yakni 30,67 detik. Tablet *concave* maupun tablet FFRE memiliki diameter sama namun tablet *concave* dengan *cup depth* 2,82 mm memiliki ketebalan terbesar (8,75 \pm 0,06 mm) dengan *tensile strength* yang lebih rendah dibandingkan tablet FFRE. *Tensile strength* dapat pula dikaitkan dengan porositas tablet, di mana nilai *tensile strength* yang rendah menunjukkan porositas yang tinggi.²⁷ Tablet MUPS yang dikempa dengan *punch* FFRE pada tekanan kempa 3 kN menunjukkan *tensile strength* yang lebih rendah dan mengindikasikan porositas yang tinggi sehingga waktu hancurnya lebih cepat dibandingkan FFRE pada tekanan kempa 5 kN. Tablet *concave cup depth* 2,00 mm dan 2,82 mm pada tekanan kempa 5 kN memiliki nilai *tensile strength* yang tidak jauh berbeda, namun *cup depth* 2,82 mm menunjukkan waktu disintegrasi yang dua kali lebih cepat dibandingkan *cup depth* 2,00 mm. Tablet *concave* dengan *cup depth* 2,82 mm memiliki ketebalan yang lebih tinggi dibandingkan *cup depth* 2,00 mm sehingga hal ini juga dapat memengaruhi waktu hancur tablet. Selain porositas, semakin besar ketebalan dan diameter tablet, maka luas permukaan tablet yang kontak dengan media semakin luas dan menyebabkan waktu hancur tablet meningkat.²⁸

3. Pengaruh ukuran *cup depth* terhadap profil pelepasan

Profil disolusi dari tablet MUPS terhadap pelet yang tidak dikempa dapat dilihat dalam **Gambar 4**. Berdasarkan hasil yang diperoleh, disolusi tablet MUPS lebih tinggi dibandingkan dengan pelet yang tidak dikempa, menunjukkan adanya indikasi kerusakan lapisan penyalut lepas lambat pada pelet. Pada tablet MUPS yang dikempa dengan *punch* FFRE, profil disolusi yang terdekat dengan profil disolusi *uncompacted pellets* adalah *punch* dengan *cup depth* 0,80 mm pada tekanan kempa 3 kN. Pada tekanan kempa yang sama, *punch* FFRE dengan *cup depth* 0,36 mm menunjukkan profil disolusi yang lebih tinggi. Pada tekanan kempa yang ditingkatkan menjadi 5 kN, profil disolusi tablet MUPS dengan *punch* FFRE *cup depth* 0,80 mm nampak hampir sama dengan tablet MUPS *punch* FFRE *cup depth* 0,36 mm pada tekanan kempa 3 kN dan 5 kN.



Gambar 4. Profil disolusi tablet MUPS yang dikempa dengan *punch* berbentuk (A) FFRE; (B) *concave* (n=3)

Pada tablet MUPS dengan *punch concave*, *punch* dengan *cup depth* yang lebih dalam justru menunjukkan profil disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan *cup depth* yang lebih dangkal pada tekanan terendah yang diberikan (5 kN). Perhitungan f_2 dan perbandingan UC/C pada t_{50} dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil perhitungan f_2 , tidak ada satu pun tablet MUPS yang menunjukkan nilai $f_2 > 50$, yang menandakan tidak adanya kemiripan profil disolusi antara tablet MUPS dengan pelet *metformin* HCl yang tidak dikempa. Lebih lanjut lagi, keseluruhan nilai UC/C adalah lebih dari 1, sehingga dapat disimpulkan bahwa keseluruhan lapisan penyalut pelet mengalami kerusakan pada saat pengempaan.

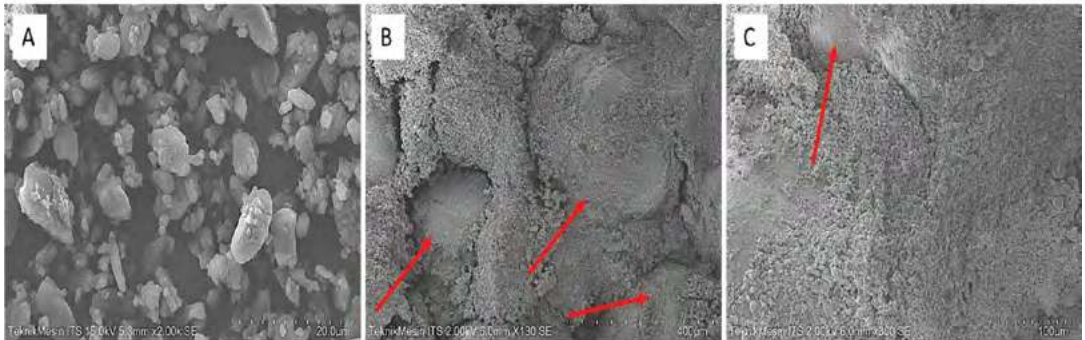
Tabel 2. Nilai f_2 dan UC/C tablet MUPS terhadap pelet yang tidak dikempa

Bentuk <i>punch</i>	Tekanan kempa	<i>Cup depth</i>	UC/C	f_2
FFRE	3 kN	0,36	2.13	31,74
		0,80	1.76*	36,82*
	5 kN	0,36	2.55	30,10
		0,80	2.68	28,43
Concave	5 kN	2,00	3.51	29,34
		2,82	4.80	25,74
	10 kN	2,00	6.70	23,40
		2,82	5.15	25,43

Berdasarkan nilai f_2 tertinggi yakni 36,82 dan rasio UC/C terendah yakni 1,76 yang ditunjukkan oleh *punch* FFRE dengan *cup depth* 0,80 mm pada tekanan kempa 3 kN, maka tampak bahwa pada *punch* FFRE, *cup depth* yang lebih dalam lebih dapat melindungi pelet dibandingkan *cup depth* yang lebih dangkal. Peningkatan tekanan kempa pada *punch* FFRE untuk meningkatkan *tensile strength* tablet justru meningkatkan kerusakan pelet dan *cup depth* yang lebih dalam tidak lebih baik dalam melindungi kerusakan lapisan penyalut pelet terhadap tekanan kempa.

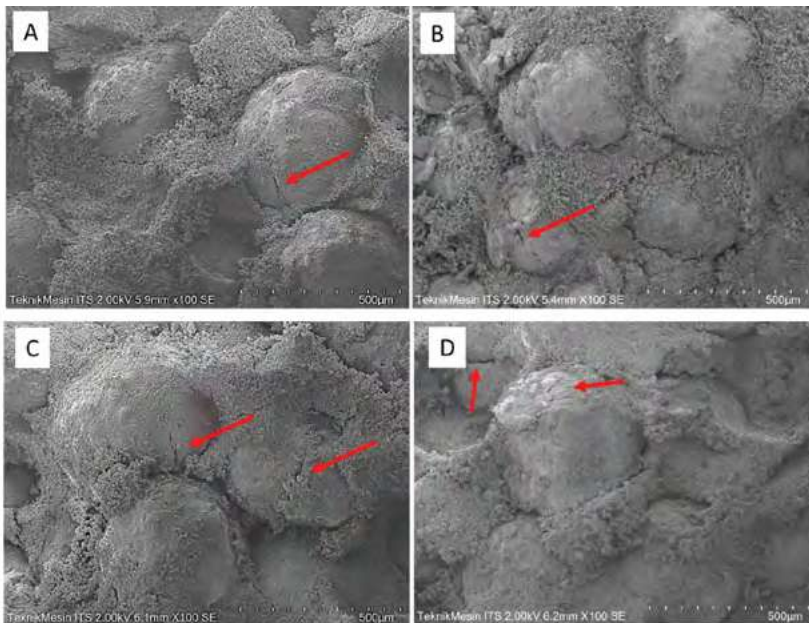
Konfirmasi keterkaitan antara hasil disolusi *metformin* HCl dari tablet MUPS dengan tingkat kerusakan tablet ditunjukkan dengan pemeriksaan SEM. Pemeriksaan SEM pada Gambar 5A menunjukkan morfologi dan permukaan *superfine lactose* di mana bentuknya adalah cenderung lonjong dengan ujung yang agak runcing membulat serta terdapat serpihan partikel lain pada permukaannya. Gambar 5B-C menunjukkan potongan membujur dari tablet MUPS FFRE *cup depth*

0,80 mm yang dikempa pada tekanan 3 kN. Posisi pelet tertanam pada *superfine lactose* dan terdapat serpihan *superfine lactose* yang menempel pada permukaan pelet kemungkinan menyebabkan perlukaan pada lapisan polimer penyalut pelet dan menyebabkan pelepasan *metformin* HCl tidak lagi menunjukkan pelepasan yang diperlambat.



Gambar 5. Pengamatan SEM dari: (A) *superfine lactose* pada perbesaran 2000x; (B) pelet yang tertanam dalam *superfine lactose* pada pengempaan menggunakan FFRE *cup depth* 0,80 mm tekanan kempa 3 kN diamati pada perbesaran 130x. Tanda panah menunjukkan posisi pelet; (C) adanya partikel *superfine lactose* yang menempel pada permukaan pelet yang dikempa, ditunjukkan oleh tanda panah. Pengamatan pada perbesaran 300x.

Kerusakan pelet berupa pelet yang pecah/retak akibat proses pengempaan pada *punch* FFRE maupun *concave* ditunjukkan pada **Gambar 6A-D**.



Gambar 6. Pengamatan SEM pada potongan membujur tablet MUPS yang dikempa dengan: (A) FFRE *cup depth* 0,36 mm tekanan kempa 3 kN; (B) FFRE *cup depth* 0,80 mm tekanan kempa 5 kN; (C) *concave cup depth* 2,82 mm tekanan kempa 5 kN; (D) *concave cup depth* 2,82 mm tekanan kempa 10 kN. Pengamatan pada perbesaran 100x kecuali pada gambar 6A dilakukan pada perbesaran 130x.

Tanda panah menunjukkan retakan pada pelet yang dikempa.

Pada punch FFRE *cup depth* 0,36 mm, jarak antara permukaan yang terkena tekanan kempa terhadap pelet yang tertanam pada pengisi adalah lebih pendek dibandingkan dengan *cup depth* 0,80 mm. Hal ini menyebabkan tekanan yang diberikan diteruskan lebih dekat pada pelet dan kemungkinan juga jarak yang dekat semakin memperbesar pengaruh luasan tekanan yang diberikan sehingga terjadi keretakan pelet. Selain itu, adanya partikel *superfine lactose* yang menggores permukaan polimer penyalut pelet menambahkan kerusakan yang terjadi pada lapisan polimer penyalut. Pada *cup depth* 0,08 mm, retakan pelet baru teramati ketika tekanan kempa diperbesar. Pada *punch concave*, *cup depth* yang lebih dalam tidak lebih baik dalam melindungi pelet yang dikempa. Pada proses pengempaan *punch concave*, tekanan kempa sebagian besar diberikan pada puncak dan bagian tepi *punch*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Paul dan Tseng, bentuk *punch* yang cenderung membulat (*concave*) menyebabkan distribusi tekanan yang tidak homogen sehingga memfasilitasi kemungkinan adanya *elastic recovery* atau dikenal pula sebagai terjadinya perbedaan dimensi pada saat tablet dikempa dan saat tablet diejeksikan.²⁹ Adanya *elastic recovery* ini dapat menyebabkan kerusakan internal struktur tablet yang lebih besar dibandingkan dengan *punch* FFRE sehingga hal ini mempengaruhi pula keutuhan pelet yang dikempa.

Kesimpulan

Pengempaan tablet MUPS menggunakan *punch FFRE* maupun *concave* dengan variasi *cup depth* yang berbeda secara keseluruhan, belum dapat menghasilkan tablet MUPS yang memenuhi persyaratan *tensile strength* dengan profil pelepasan *metformin* HCl serupa pelet *metformin* HCl lepas lambat. *Punch* FFRE dengan *cup depth* yang lebih dalam menunjukkan adanya kemungkinan untuk dapat melindungi pelet yang dikempa lebih baik dibandingkan dengan *punch concave*. Penggunaan bahan pengisi dengan permukaan halus dan ujung tumpul serta sifat deformasi yang lebih baik daripada *superfine lactose* perlu dipertimbangkan untuk meminimalkan kerusakan pada permukaan pelet dan menghasilkan tablet yang utuh pada kekuatan kempa yang cukup rendah serta bobot pelet yang ideal dalam tablet MUPS yakni setidaknya 50% dari bobot tablet MUPS.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih disampaikan oleh para penulis kepada Natoli Engineering, USA atas donasi *manual tableting hand press* beserta set *punch* dan *die* yang dipergunakan dalam penelitian ini. Terima kasih pula kepada GEA-NUS PPRL Singapura (A/P Paul W.S Heng) atas bantuan dalam preparasi penyalutan pelet dan bahan *superfine lactose*, serta Universitas Airlangga untuk pendanaan penelitian melalui skema Penelitian Kerjasama Luar Negeri tahun 2020/2021.

DAFTAR PUSTAKA

1. Edward MR and Schwartz JB. Oral Solid Dosage Forms. In: Felton LA. Remington the science and practice of pharmacy. 21st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Shargel L and Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 7th ed. New York: McGraw Hill Education; 2016.
3. Chen T, Li J, Chen T, Sun CC, Zheng Y. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery. *J Control Release* 2017 Sep 28;282:222-31.
4. Torrado JJ and Augsburger LL. Tableting of multiparticulate modified release systems. In: Augsburger LL and Hoag SW. Pharmaceutical dosage forms: tablets volume 2: rational design and formulation. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2008.
5. Patel H and Gohel M. A Review on Development of Multifunctional Co Processed Excipient. *J Crit Rev.* 2016;3(2):48-54.
6. Anbalagan P, Sarkar S, Liew CV, Heng, PWS. Influence of the punch head design on the physical quality of tablets produced in a rotary press. *J. Pharm. Sci.* 2017;106(1):356-65.
7. Xu M, Heng P, Liew CV. Formulation and process strategies to minimize Coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: a mechanistic view. *Int. J. Pharm.* 2016;499(1):29-37.
8. Lin X, Chyi CW, Ruan K, Feng Y, Heng P. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co- processing micronized lactose with polymers. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;79(2):406-15.
9. Heng PWS. Compaction of coated multi-particulates. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11(1):1-2.
10. Desai MP, Anbalagan P, Koh CJN, Heng PWS. 2018. Evaluation of Tablet Punch Configuration on Mitigating Capping by a Quality by Design Approach. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(6):1635-43.
11. Dugar RP, Sedlock R, Offenburger C, Dave RH. A mechanistic approach to model the compression cycle of different toolings based on compression roller interactions. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(1):1-24.
12. Kadiri MS, Michrafy A. 2013. The effect of punch's shape on die compaction of pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 2013;239:467-77.
13. Natoli D, Turner B. 2023. Taking shape. Accessed from <https://natoli.com/app/uploads/2015/12/taking-shape.pdf> on Feb, 4th 2023.
14. Natoli, D. 2014. Small changes to tablet shape bring big results. *Int Pharm Ind.* 2014;6(3):114-17.
15. Eiliazadeh B, Pitt K, Briscoe B. Effects of geometry on powder movement during pharmaceutical tableting processes. *Int J Solids Struct.* 2004;41(21):5967-77.
16. Natoli Engineering Company. Understanding the importance of punch length and cup depth. Whitepaper. 2020;1-6.
17. Chowhan ZT, Allen AA, Ong JTH. 1992. Punch geometry and formulation Considerations in reducing tablet friability and their effect on in vitro dissolution. *J Pharm Sci.* 1992;81(3):290-94.
18. Yao T, Yamada M, Yamahara H, Yoshida M. Tableting of coated particles. II. Influence of particle size of pharmaceutical additives on protection of coating membrane from mechanical damage during compression process. *Chem. Pharm. Bull.* 1998;46(5):826-30.

19. United States Pharmacopeia. (1217) Tablet Breaking Force. USP35/NF30. United States: United States Pharmacopeial Convention; 2012.
20. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (1251) Uji Waktu Hancur. Farmakope Indonesia VI. 2020.
21. LeBlond D, Altan S, Novick S, Peterson J, Shen Y, Yang H. In vitro dissolution curve comparisons: a critique of current practice. *Dissolution Technol.* 2016;23(1):14-23.
22. Li X, Xu SD, Li M, Liu L, Heng P. Preparation of co-spray dried cushioning agent containing stearic acid for protecting pellet coatings when compressed. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(5):788-95.
23. Manufacturing Chemist. Reading and understanding vendor-supplied tablet drawings. 2020. https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Reading_and_understanding_vendor-supplied_tablet_drawings/166080. Accessed: 25 June 2023.
24. Siow CRS, Heng PW, Chan LW. A study on the impact of HPMC viscosity grade and proportion on the functional properties of co-freeze-dried mannitol-HPMC cushioning excipients for compacted MUPS. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;151:98-107
25. Jarosz PJ, Parrott EL. Tensile strengths and hardness of tablets. *J Pharm Sci.* 1982;71(6):705-7.
26. Pitt KG, Heasley MG. Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol.* 2013;238:169-75.
27. Dave VS, Fahmy RM, Hoag SW. Investigation of the physical-mechanical properties of Eudragit(®) RS PO/ RL PO and their mixtures with common pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(7):1113-25.
28. Molavi F, Hamishehkar H, Nokhodchi A. Impact of tablet shape on dissolution rate through immediate released tablets. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(4):656-61.
29. Paul, S., & Tseng, Y. C. Insights into the role of tooling characteristics on compressibility evolution in non-flat faced tablets. *Int J. Pharm.* 2023;642:123156.



Learning Medicinus

Continuing Professional Development (CPD)

Saat ini program pembelajaran CPD Medicinus diarahkan seluruhnya secara *online*, dengan tampilan terbaru yang bertajuk **Learning Medicinus**. Pada aplikasi tersebut, para apoteker akan melewati beberapa tahapan, yakni pelajari materi (artikel CPD), mengikuti kuis (pertanyaan yang berkaitan dengan materi CPD) dan mengunduh sertifikat (apabila apoteker sudah selesai mengerjakan kuis dengan capaian nilai lebih dari atau sama dengan 80). Bagi apoteker yang baru bergabung, bisa melakukan registrasi terlebih dahulu dengan cara klik kotak menu "**Daftar**", lalu mengisi beberapa pertanyaan terkait dengan data diri dan keprofesinya sebagai Apoteker.

Dengan tampilan baru ini, diharapkan akan memudahkan para user (Apoteker) agar bisa mengikuti seluruh rangkaian program pembelajaran CPD Medicinus, kapan saja dan di mana saja.

Untuk mengikuti program pembelajaran CPD lebih lanjut, Anda bisa langsung mengaksesnya dengan men-*scan* QR Code atau melalui *link* yang tertera di samping ini:



www.learning.medicinus.co

www.learning.medicinus.co

Fototerapi pada Dermatologi Anak

Wibisono Nugraha, Endra Yustin Ellistasari

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RSUD dr. Moewardi Surakarta

Abstrak

Fototerapi merupakan terapi radiasi sinar ultraviolet (UV) tidak terionisasi yang digunakan sebagai pengobatan pada beberapa kondisi medis. Mekanisme fototerapi adalah sebagai antiproliferatif, bersifat apoptotik, dan memiliki efek immunosupresi. Beberapa modalitas terapi yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada anak antara lain NB-UVB, BB-UVB, ultraviolet A, PUVA, dan laser eksimer. Indikasi penggunaan fototerapi pada anak terutama pada penyakit seperti psoriasis, dermatitis atopik, vitiligo, *pityriasis lichenoides*, dan mikosis fungoides. Penggunaan fototerapi memiliki indikasi, kontraindikasi, dosis, dan efek samping yang perlu dipertimbangkan sehingga tepat dalam pemilihan jenis yang akan digunakan pada anak. Efek samping yang umum dialami adalah eritema, xerosis, sensasi terbakar, dan gatal. Beberapa kelompok pasien dengan keluhan yang refrakter disarankan menggunakan tambahan modalitas fototerapi, baik sebagai monoterapi atau kombinasi dengan terapi topikal maupun sistemik.

Kata kunci: dermatologi anak, fototerapi, sinar ultraviolet

Abstract

Phototherapy is a non-ionizing ultraviolet (UV) radiation therapy used as a treatment for several medical conditions. The mechanism of action of phototherapy is to act as antiproliferative, induce apoptotic, and provide immunosuppressive effect. Several therapeutic modalities that can be used as alternative therapy in children include NB-UVB, BB-UVB, ultraviolet A, PUVA, and excimer laser. Phototherapy in children is indicated especially in diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, *pityriasis lichenoides*, and mycoses fungoides. The use of phototherapy has indications, contraindications, dose, and side effects that should be considered when choosing appropriate phototherapy in children. Common side effects are erythema, xerosis, burning sensation, and itching. Several groups of patients with refractory complaints are advised to use additional phototherapy modalities, either as monotherapy or in combination with topical and systemic therapy.

Keywords: children dermatology, phototherapy, ultraviolet light

Pendahuluan

Fototerapi adalah suatu modalitas terapi yang dilakukan berdasarkan penggunaan sinar ultraviolet (UV) dalam mengobati berbagai kelainan kulit. Efek terapeutik fototerapi diperoleh melalui beberapa mekanisme, antara lain efek antiinflamasi dan imunomodulator pada elemen sistem imun yang beragam, inhibisi sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan proliferasi keratinosit, serta reduksi kolonisasi *Staphylococcus aureus*.¹

Fototerapi memiliki mekanisme kerja sebagai antiproliferatif, bersifat apoptotik, dan memberikan efek immunosupresi.

Beberapa penyakit kulit pada anak yang dilaporkan bersifat fotosensitif terhadap penggunaan fototerapi yaitu psoriasis, dermatitis atopik, vitiligo, *pityriasis lichenoides*, dan *cutaneous T cell lymphoma* (CTCL).⁴ Fototerapi juga dapat diberikan pada bayi *preterm* dan *aterm* yang mengalami hiperbilirubinemia tidak terkonjugasi.³ Fototerapi pada anak dapat berperan sebagai rangkaian dalam terapi lini pertama atau terapi lini kedua bila pengobatan topikal dinilai gagal. Fototerapi dinilai sebagai alternatif yang tergolong aman untuk beberapa kasus tersebut, dengan tingkat keberhasilan sebesar 75-80% pada kasus psoriasis anak.^{1,3}

Fototerapi terbagi menjadi fototerapi tunggal dan fototerapi kombinasi atau fotokemoterapi. Fototerapi tunggal merupakan terapi penyinaran UV pada permukaan tubuh menggunakan satu modalitas tunggal, sedangkan fototerapi kombinasi atau fotokemoterapi merupakan kombinasi dari alat penyinaran radiasi UV dengan *photosensitizer* seperti *psoralen*.⁵ Pilihan fototerapi bagi pasien anak yang dapat digunakan adalah *narrowband-UVB* (NB-UVB), *broadband-UVB* (BB-UVB), fotokemoterapi *psoralen-UVA* (PUVA), dan terapi laser eksimer.⁴

Penggunaan fototerapi masih memerlukan pertimbangan khusus terkait dengan efek samping yang ditimbulkan, terutama pada pasien anak dan remaja.^{1,2,3} Pemilihan modalitas terapi untuk kondisi kulit pada populasi anak, perlu memperhatikan tidak hanya derajat keparahan dan morfologi penyakit yang diderita oleh pasien, tetapi juga mempertimbangkan tingkat keamanan terapi serta efek samping yang dapat terjadi. Populasi anak merupakan populasi khusus yang perlu menghindari pemakaian obat-obatan sistemik beserta risiko potensial terkait yang mungkin muncul.⁴ Efek samping fototerapi yang dapat muncul pada anak di antaranya adalah eritema, rasa terbakar, pruritus, dan pada penggunaan PUVA dapat terjadi gangguan okular pada anak di bawah usia 12 tahun apabila tidak menggunakan pelindung mata.³ Sebuah studi pada 1.380 pasien oleh Stern melaporkan terdapat 1 pasien mengalami karsinoma sel basal pada penggunaan PUVA jangka panjang.³ Kontraindikasi fototerapi pada anak terutama pada anak yang memiliki penyakit yang dicurigai tercurus oleh sinar UV contohnya seperti lupus, dermatomiositis, *xeroderma pigmentosum*, porfiria, dan sindrom nevus sel basal.⁶

Dosis fototerapi berdasarkan pembagian panjang gelombang sinar UV secara umum antara 200-400 nm.⁶ Penentuan dosis fototerapi yang lebih rendah pada kondisi pasien dengan alergi antimikroba, antidepresan, dan antikonvulsan, bertujuan untuk menghindari munculnya gangguan kulit lain akibat terinduksinya sistem imunitas yang berlebihan.³ Tujuan penyusunan makalah ini adalah untuk mengetahui modalitas terapi fototerapi yang dapat diberikan pada pasien anak disertai dengan manfaat, efek samping, dan efek jangka panjang yang dapat terjadi pada populasi tersebut.

Fototerapi dan mekanisme aksinya dalam terapi

a. Definisi

Fototerapi adalah penggunaan radiasi sinar UV tidak terionisasi sebagai pengobatan pada beberapa kondisi medis.⁵ Sinar UV dapat dibagi menjadi 3 subkategori, yaitu gelombang UVC dengan panjang gelombang 200-290 nm, gelombang UVB dengan panjang gelombang 290-320 nm, dan gelombang UVA dengan panjang gelombang 320-400 nm. Sinar ultraviolet terbanyak yang mencapai bumi adalah UVA. Hampir 5% dari UVB ditemukan pada cahaya matahari, sedangkan UVC terhalang oleh lapisan ozon dan tidak mencapai permukaan bumi.⁵ Sinar UVA diklasifikasikan menjadi 2, yaitu UVA₂ dengan panjang gelombang 320-340 nm dan UVA₁ dengan panjang gelombang 340-400 nm. Sinar UVA₂ memiliki sifat seperti UVB dalam hal respons klinis yang muncul pada kulit, seperti eritema, aktivitas imunomodulasi, dan fotokarsinogenesis, yaitu cahaya dapat memicu kaskade biologis yang menginduksi munculnya kanker.⁶

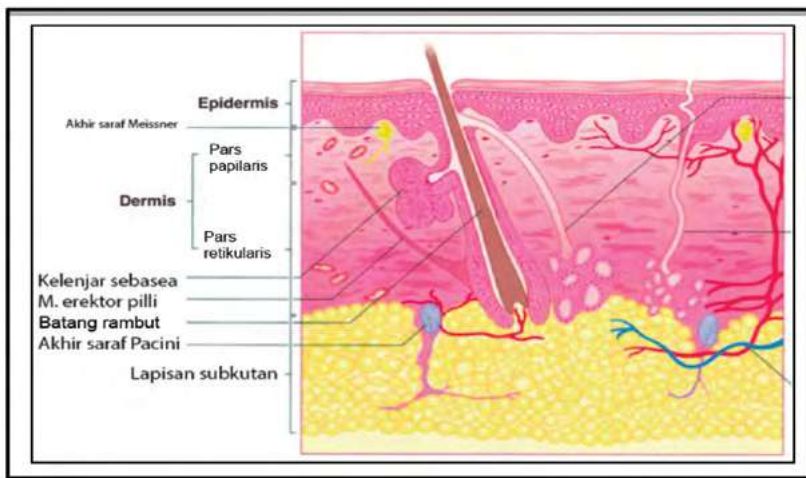
b. Sejarah

Praktik fototerapi dimulai sejak 2.000 tahun sebelum Masehi, saat sinar matahari (helioterapi) digunakan dalam mengobati berbagai kondisi kulit seperti vitiligo di Mesir, Yunani, dan India.⁷ Sejak tahun 1800, fototerapi berperan dalam pengobatan

penyakit kulit dengan memanfaatkan radiasi UVB yang paling sering digunakan, kemudian penggunaan UVA dan PUVA.⁶ Niels Finsen melaporkan bahwa radiasi sinar UV bermanfaat dalam terapi lupus vulgaris yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penggunaan sinar UV dalam penanganan kondisi inflamasi pada kulit seperti psoriasis hingga saat ini menjadi terobosan dalam bidang dermatologi.⁶

c. Anatomi kulit

Kulit merupakan organ terbesar manusia dan penampilan kulit dapat memberikan gambaran tentang keadaan individu tersebut secara umum seperti kondisi kesehatan, etnis atau ras, gaya hidup, dan usia. Kualitas penampilan kulit ditentukan oleh warna kulit, tekstur, dan kelembabannya.⁸ Kulit tersusun atas tiga lapisan yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis (**Gambar 1**). Epidermis terdiri dari 5 lapisan berurutan dari luar ke dalam yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basalis. Batas antara dermis dan epidermis tidak teratur, di mana bagian dermis yang menonjol ke atas disebut papila dermis dan epidermis yang menonjol ke bawah disebut papilla dermis. Perbatasan antara lapisan dermis dan lapisan subkutis tidak tampak garis tegas yang memisahkannya.⁹



Gambar 1. Anatomi Kulit. Kulit tersusun dari lapisan epidermis, lapisan dermis dan lapisan subkutis.¹⁰

d. Mekanisme fototerapi

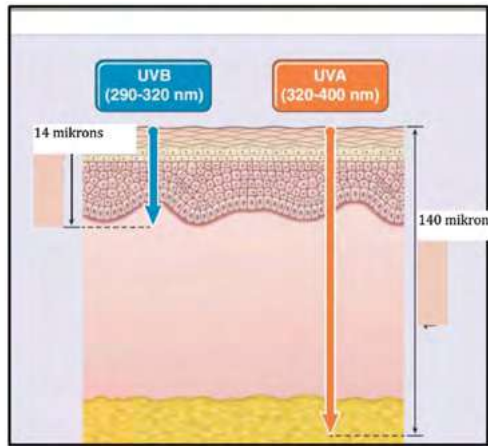
Kedalaman penetrasi merupakan hal yang sangat penting dalam fototerapi (**Gambar 2**). Sinar UVB dapat berpenetrasi hingga lapisan epidermis dan dermis atas sehingga bereaksi dengan lapisan epidermis serta *dermoepidermal junction* (DEJ). Sinar UVA menembus hingga lapisan dermis bagian bawah karena memiliki panjang gelombang yang lebih panjang dan bekerja terutama dengan target pembuluh darah di lapisan dermis.⁶

Saat sinar menembus kulit, molekul yang disebut kromofor pada DNA menyerap sinar dan menimbulkan reaksi kimia, terutama oleh sinar UVB. Efek segera dari fototerapi adalah pembentukan *photoproduct* DNA dan kerusakan DNA, menimbulkan apoptosis sel keratinosit, sel makrofag, limfosit, fibroblast, dan sel endotelial. Efek jangka panjang termasuk induksi prostaglandin sebagai antiinflamasi dan sitokin, supresi aktivitas penyakit melalui hambatan supresi imun sistemik dan lokal, serta terhentinya siklus sel.⁶

Fototerapi memiliki efek sebagai antiinflamasi, antiproliferasi, dan immunosupresan. Sinar UV diketahui menginduksi pergeseran respons imunologis sel T *helper* 1 (Th1) ke sel T *helper* 2 (Th2). Sinar UV akan menginduksi apoptosis limfosit dan menurunkan tahapan sekresi *interleukin* (IL) yaitu IL-10; serta mensupresi IL-17 dan IL-23. Pada pasien psoriasis,

NB-UVB menghambat respons inflamasi lokal terhadap *ribonucleic acid* (RNA) rantai ganda yang diketahui meningkatkan ekspresi dan aktivitas lesi psoriasis serta berperan dalam proses inflamasi.¹¹

Efek imunomodulasi dari fototerapi adalah inhibisi *antigen presenting cell* (APC), sehingga menurunkan presentasi antigen pada sel imun. Sinar UV akan meningkatkan ekspresi asam *cis-ureanik* immunosupresif pada kulit yang akan menekan respons imun seluler dan menghambat fungsi APC pada sel Langerhans.⁵ Efek antiproliferasi fototerapi termasuk inhibisi proliferasi epidermis, apoptosis keratinosit, dan apoptosis sel patogenik. Terapi NB-UVB menunjukkan reinduksi produksi faktor transkripsi GATA3, sebuah faktor transkripsi yang menurun pada penderita psoriasis.⁵



Gambar 2. Penetrasi sinar UV pada kulit manusia. Sinar UVB diabsorpsi hingga lapisan epidermis dan dermis bagian atas, sedangkan sinar UVA dapat mencapai lapisan tengah hingga dermis bagian bawah UVA: ultraviolet A, UVB: ultraviolet B.⁷

Fototerapi akan meningkatkan proliferasi melanosit yang berhubungan dengan penyakit vitiligo. Fototerapi menurunkan pelepasan histamin dari basofil dan sel mast, yang bermanfaat dalam terapi dermatitis atopik dan urtikaria pigmentosa.⁵ Pada penggunaan sinar UV yang dikombinasikan dengan *psoralen* (PUVA), maka *psoralen* akan melakukan fotokonjugasi dengan DNA dan kemudian menekan sintesis DNA dan proliferasi sel. Penambahan *psoralen* akan melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan memicu apoptosis sel Langerhans, keratinosit, dan limfosit, sehingga dapat mengontrol timbulnya penyakit pada kulit yang berhubungan dengan stres oksidatif seperti psoriasis dan vitiligo.⁵

Jenis fototerapi

Terdapat beberapa jenis fototerapi tergantung dari modalitas sinar yang digunakan, yaitu sinar UVB, sinar UVA, atau sinar UVA dengan kombinasi *photosensitizer* (PUVA). Fototerapi juga dibagi menjadi 2 berdasarkan luas lesi yaitu fototerapi konvensional dengan paparannya meliputi seluruh tubuh, baik kulit yang memiliki kelainan maupun kulit yang tampak normal (**Gambar 3**) dan fototerapi tertarget seperti laser eksimer (**Gambar 4**) dengan paparan yang lebih sempit serta disesuaikan pada lokasi kulit yang mengalami kelainan.¹² Fototerapi berdasarkan panjang gelombangnya dibagi menjadi NB-UVB, BB-UVB, ultraviolet A, PUVA, dan laser eksimer.

1. Narrowband-ultraviolet B (NB-UVB)

Narrowband-ultraviolet B (NB-UVB) didefinisikan sebagai cahaya dengan panjang gelombang 311-313 nm.¹³ NB-UVB lebih sering digunakan dalam fototerapi penyakit psoriasis dan berbagai dermatosis, seperti dermatitis atopik rekalsistran

dibandingkan dengan BB-UVB.⁶ NB-UVB semakin sering digunakan pada populasi anak sebagai terapi psoriasis, vitiligo, pityriasis likenoides, mikosis fungoides dan dermatitis atopik. Fototerapi UVB umumnya diberikan dalam kombinasi dengan agen topikal sebelum terapi sistemik, termasuk retinoid, *methotrexate*, *cyclosporine*, dan agen biologis.⁴

Efek samping jangka pendek dari UVB adalah eritema, rasa terbakar, xerosis, pruritus, hiperpigmentasi, dan infeksi berulang *herpes simplex*, sedangkan efek samping jangka panjang dapat berupa *photoaging* dan kanker kulit. Penggunaan NB-UVB pada anak membutuhkan beberapa pertimbangan karena memiliki kemungkinan immunosupresi setelah fototerapi.³ NB-UVB dikontraindikasikan pada pasien dengan lupus, riwayat karsinoma kulit pada keluarga, dan penggunaan terapi dengan *cyclosporine*, karena dapat meningkatkan risiko kanker pada kulit.¹³



Gambar 3. Kabinet fototerapi konvensional UVA dan UVB. Paparan sinar UV meliputi seluruh tubuh terutama pada pasien yang memiliki lesi luas.⁶



Gambar 4. Fototerapi tertarget diberikan pada pasien dengan lesi yang minimal (lokalisata) dengan memaparkan lampu LED pada area tubuh yang spesifik.⁶

2. Broadband-ultraviolet B (BB-UVB)

Broadband-ultraviolet B (BB-UVB) adalah spektrum cahaya dengan panjang gelombang 270-390 nm yang memiliki emisi tertinggi pada panjang gelombang 313 nm. BB-UVB terlebih dulu dikenal dan banyak digunakan sebagai fototerapi sebelum ditemukan NB-UVB.¹³ BB-UVB diindikasikan sebagai terapi untuk psoriasis, *pityriasis lichenoides* kronis, pruritus, dan dermatitis atopik. Kelebihan dari BB-UVB adalah tergolong tidak iritatif bagi pasien, sehingga BB-UVB masih dapat digunakan bagi pasien anak yang tidak dapat menoleransi atau tidak mencapai respons terapi yang adekuat dari fototerapi NB-UVB. Kontraindikasi pemberian BB-UVB yaitu pada pasien dengan fotosensitif dermatosis (*lupus eritematosus sistemik*, *xeroderma pigmentosum*) dan pasien dengan riwayat kanker kulit pada keluarga, sedangkan efek samping yang ditimbulkan sama seperti pada pemberian NB-UVB yaitu eritema pascapenyinaran, pruritus, hiperpigmentasi, dan xerosis.^{4,13}

3. Ultraviolet A (UVA)

Sinar UVA memiliki spektrum panjang gelombang antara 320-400 nm yang terbagi menjadi dua bagian yaitu UVA₁ dan UVA₂. Sinar UVA₂ memiliki kemampuan serupa dengan UVB yang dapat memicu eritema dalam proses imunomodulasi dan adanya risiko fotokarsinogenesis.⁶

Fototerapi UVA konvensional diberikan dengan besaran panas yang luas dengan bantuan sinar inframerah (780-3000 nm) dan membutuhkan sistem pendinginan yang adekuat, namun hal tersebut dapat mengganggu kenyamanan pasien. Fototerapi UVA konvensional telah ditinggalkan dan dimodifikasi menjadi fototerapi kombinasi dengan *photosensitizer* yaitu kombinasi *psoralen* dan UVA (PUVA) yang sudah digunakan selama dua dekade terakhir.¹⁴ Kontraindikasi absolut pada pemberian UVA yaitu *xeroderma pigmentosum*, porfiria, fotosensitif dermatitis atopik, dan fotosensitif terhadap obat, sedangkan kontraindikasi relatif yaitu individu yang memiliki riwayat melanoma, kanker kulit nonmelanoma, dan pasien immunosupresi yang diakibatkan transplantasi organ. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh fototerapi UVA adalah eritema pascapaparan, hiperpigmentasi, dan kemungkinan timbulnya keganasan kulit.¹⁴

4. Psoralen-ultraviolet A (PUVA)

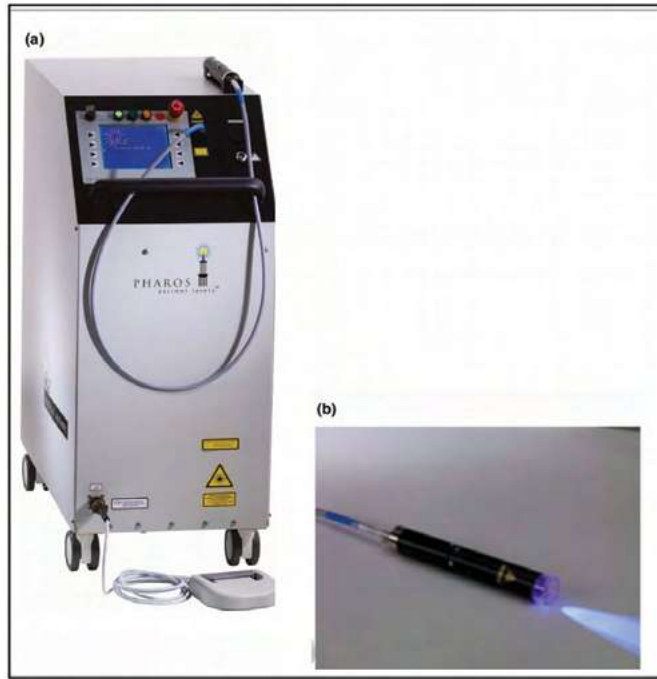
Psoralen-ultraviolet A (PUVA) merupakan fotokemoterapi menggunakan agen fotosensitisasi contohnya *psoralen*, yang dikombinasikan dengan sinar UVA untuk memicu sel target yaitu sel T dan sel Langerhans untuk mengobati kelainan kulit. *Psoralen* adalah bentuk sintetik dari *tricyclic furocoumarin* yang sering ditemukan pada tumbuhan.¹³ *Psoralen* memberikan efek terapi dengan menyisip pada DNA dan membentuk hubungan silang dengan DNA saat terpapar oleh UVA, kemudian efektif menghambat replikasi DNA.⁵ Pemberian PUVA terbagi dalam 3 bentuk, yaitu topikal, perendaman/*bath*, dan oral. *Bath* PUVA sudah jarang digunakan karena efikasinya yang lebih rendah dibandingkan PUVA topikal. PUVA dengan *psoralen* oral secara umum tidak digunakan untuk anak-anak berusia kurang dari 12 tahun karena potensi efek samping berupa keluhan mual, muntah, katarak, toksisitas ocular, dan reaksi fototoksik. PUVA memiliki risiko kanker kulit hingga 24%.⁴

Psoralen dapat diberikan secara topikal, contohnya larutan 8-*methoxypsoralen* (8-MOP) 0,1% yang dioleskan 20 menit sebelum penyinaran bersama dengan emolien. PUVA *bath*, yaitu 8-MOP yang diberikan 0,5 hingga 1 mg/l dilarutkan dalam air lalu dilakukan perendaman kulit selama 30 menit sebelum penyinaran. PUVA oral yaitu 8-MOP dapat dikonsumsi 15 hingga 30 menit sebelum penyinaran dengan UVA.¹³

5. Laser eksimer

Eksimer atau '*excited dimer*' adalah teknologi baru dari sinar UVB monokromatik *xenon-chloride* yang membentuk spektrum cahaya sangat sempit dengan panjang gelombang 308 nm. Teknologi eksimer tersedia dalam bentuk laser maupun nonlaser (**Gambar 5**). Laser eksimer memiliki ukuran paparan yang kecil, sehingga dapat memfasilitasi area

tertentu pada kulit (lokalisata).⁶ Laser eksimer tergolong aman dan bermanfaat dalam terapi pasien anak dengan psoriasis lokalis, vitiligo, dan mikosis fungoides fase awal. Pugashetti (2010) melaporkan penggunaan laser eksimer dapat diberikan pada anak-anak dengan dermatitis atopik dan psoriasis dengan Fitzpatrick tipe II dan III.⁴ Efek samping laser eksimer yang dapat ditimbulkan antara lain eritema, pruritus, edema, dan hiperpigmentasi.⁴ Kontraindikasi eksimer sama dengan penggunaan NB-UVB yaitu riwayat autoimunitas dan riwayat karsinoma pada keluarga.¹³



Gambar 5. (A) Laser eksimer, (B) Laser non-eksimer. Penggunaan direkomendasikan pada lesi dengan luas kurang dari 20% dari tubuh seperti pada psoriasis dan vitiligo.⁶

Indikasi Fototerapi pada Populasi Anak

Terapi pada populasi anak dengan penggunaan obat sistemik perlu memperhatikan profil keamanan dan risiko efek samping yang dapat ditimbulkan. Fototerapi pada anak merupakan pilihan alternatif yang relatif aman, terutama pada beberapa jenis kasus seperti psoriasis, dermatitis atopik, vitiligo, *pityriasis lichenoides*, dan mikosis fungoides.

1. Psoriasis

Psoriasis adalah penyakit inflamasi pada kulit yang bersifat kronis, dimediasi oleh kondisi autoimunitas yang berdampak pada 2-3% populasi di seluruh dunia.¹⁵ Bronckers melaporkan prevalensi psoriasis tahun 2015 pada anak usia 0-9 tahun sebesar 0,55% dan 1,37% pada anak usia 10-19 tahun.¹⁶ Psoriasis disebabkan oleh adanya faktor predisposisi genetik, autoimunitas, kesehatan mental, psikologis, dan faktor lingkungan seperti infeksi, stress, dan trauma.¹⁵ Berbagai jenis fototerapi telah dikembangkan untuk penanganan psoriasis seperti BB-UVB, NB-UVB, laser eksimer, dan PUVA.² NB-UVB dan laser eksimer saat ini digunakan sebagai terapi lini pertama pada psoriasis, disusul oleh PUVA sebagai lini kedua dan BB-UVB sebagai terapi lini ketiga.¹⁵

Fototerapi menjadi pilihan terapi alternatif pada psoriasis dengan keterlibatan lesi yang difus, yaitu terdapat keterlibatan sendi, terutama pada psoriasis plak dan gutata.³ *Narrowband-UVB* diketahui efektif dan dapat ditoleransi dengan baik sebagai terapi alternatif pada pasien anak dengan psoriasis plak dan gutata. Bronckers, dkk. (2011) melaporkan adanya perbaikan lesi secara menyeluruh sebesar 51% dan respons yang baik sebesar 31% pada pasien anak dengan psoriasis.¹⁶ Fototerapi pada anak dapat menjadi pilihan bagi psoriasis refrakter atau psoriasis yang mencakup 15-20% area tubuh. NB-UVB merupakan pilihan terbaik dibandingkan fototerapi lainnya dan dapat digunakan pada pasien di atas 6 tahun.¹⁷ Agen topikal yang menunjukkan efek sinergis dan merupakan terapi ajuvan dari fototerapi termasuk emolien, *corticosteroid* topikal, analog vitamin D, tar, dan *retinoid*.³ Kontraindikasi fototerapi termasuk *xeroderma pigmentosum*, LES, dan sindrom nevus sel basal.⁵ Penggunaan BB-UVB pada pasien psoriasis menunjukkan perbaikan yang lebih lambat dibandingkan dengan NB-UVB dan lebih lambat dalam resolusi histopatologi pada lesi psoriasis (59% dibandingkan 88%) sehingga penggunaan BB-UVB tidak menjadi pilihan dalam terapi psoriasis.¹³ PUVA jarang digunakan untuk pasien anak karena risiko menyebabkan terjadinya karsinoma sel basal yang lebih tinggi pada usia 17 dan 20 tahun dibandingkan penggunaan fototerapi UVB.¹³

Penentuan dosis fototerapi dimulai dengan menentukan *minimal erythema dose* (MED) yang diartikan sebagai dosis fototerapi yang menyebabkan eritema 24 jam setelah paparan sinar UV. Setelah didapatkan nilai MED, terapi dengan NB-UVB diberikan dengan memberikan dosis 0,7 MED, lalu ditingkatkan sesuai dengan eritema pascairadiasi. Teknik lain yang dapat digunakan yaitu menggunakan penentuan tipe kulit menurut Fitzpatrick, dengan tipe kulit I dan II diberikan dosis awal sebesar 0,03 J/cm², sedangkan tipe kulit III dan IV diberikan dosis awal sebesar 0,05 J/cm².⁵

Efek samping fototerapi pada psoriasis dibagi menjadi efek jangka pendek dan jangka panjang. Efek jangka pendek yang ditemukan adalah xerosis, eritema, pruritus, lepuh, dan aktivasi virus *herpes simplex*.⁵ Efek jangka panjang fototerapi yang dapat ditemukan termasuk *premature photoaging*, karsinogenesis, peningkatan insidensi kerutan, keratosis aktinik, lentiginosa, dan teleangiectasis.^{5,18}

2. Dermatitis atopik

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi, pruritik, kronis, atau kambuhan yang terjadi pada riwayat keluarga dengan kecenderungan penyakit atopi (asma bronkiale dan/atau rhinokonjungtivitis alergi). Dermatitis atopik berdampak pada 20% populasi anak di seluruh dunia, dengan prevalensi 8,9-20,4% pada populasi yang lahir setelah tahun 1970. Beberapa penelitian menduga bahwa peningkatan prevalensi berkaitan dengan penggunaan antibiotik yang mengganggu proses sistem imunitas bawaan, paparan asap rokok, dan polusi udara.¹⁹ Penentuan derajat penyakit DA menggunakan perhitungan *scoring of atopic dermatitis* (SCORAD), yaitu: ringan (SCORAD <25/eksema transien), sedang (SCORAD 25-50/eksema rekuren), dan berat (SCORAD >50/eksema persisten). Fototerapi merupakan pilihan bagi pasien anak dengan DA derajat sedang (SCORAD 25-50%).²⁰

Fototerapi dipertimbangkan sebagai terapi lini kedua pada pasien anak dengan DA derajat sedang hingga berat yang tidak responsif terhadap terapi topikal atau *cyclosporine* oral serta pada DA refrakter.²¹ Menurut American Academy of Dermatology, modalitas fototerapi UVB dan UVA tergolong aman dan efektif pada pasien dengan DA, baik sebagai monoterapi atau sebagai terapi ajuvan dengan emolien dan steroid.³ Fototerapi dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat keganasan kulit dalam keluarga dan pasien yang cenderung mengalami efek samping merugikan seperti terbakar atau lepuhan.²¹

Modalitas fototerapi yang dapat digunakan pada DA adalah UVB (terbanyak adalah NB-UVB dengan panjang gelombang 311-313 nm, sedangkan BB-UVB lebih jarang digunakan), UVA (terutama UVA₁ dengan panjang gelombang 340-400), kombinasi UVB, dan fotokemoterapi PUVA.¹⁹ Protokol pemberian dosis terapi pada pasien dengan DA beragam, selalu

berubah dan heterogen. Penentuan dosis pasien anak dengan DA berdasarkan dosis eritema minimal dan/atau tipe kulit menurut Fitzpatrick (**Tabel 1**).²²

Penggunaan NB-UVB menunjukkan adanya perbaikan indeks SCORAD sebesar 50% hingga lebih dan sangat efektif digunakan untuk pasien anak. BB-UVB dengan dosis 0,5-1,0 MED secara signifikan lebih efektif dibandingkan sinar UVA. Penggunaan UVA tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam perbaikan pasien DA. Penggunaan laser eksimer terbukti dapat memberikan perbaikan secara lokal dan meningkatkan kualitas hidup pasien.^{22,23}

Tabel 1. Panduan dosis untuk NB-UVB²²

Berdasarkan tipe kulit			
Tipe kulit	Dosis awal (nm)	Peningkatan dosis UVB (%)	Dosis maksimal (nm)
I	130	15	2000
II	220	25	2000
III	260	40	3000
IV	330	45	3000
V	350	60	5000
VI	400	65	5000

Berdasarkan MED	
UVB inisial	50% dari MED
Terapi 1-20	Peningkatan 10% dari MED inisial
Terapi >21	Peningkatan sesuai saran dokter

Terapi pemeliharaan untuk NB-UVB setelah clearance >95%		
1x/minggu	NB-UVB untuk 4 minggu	Pertahankan dosis
1x/2 minggu	NB-UVB untuk 4 minggu	Turunkan dosis 25 %
1x/4 minggu	NB-UVB	50 % dari dosis maksimal

Pemberian 3 hingga 5 kali per minggu

UVB: ultraviolet B, NB-UVB: narrowband-ultraviolet B, MED: minimal erythema dose

3. Vitiligo

Vitiligo adalah penyakit kulit yang disebabkan oleh destruksi atau kerusakan melanosit yang menyebabkan penurunan atau hilangnya pigmentasi pada kulit, rambut, dan/atau membran mukosa. Vitiligo berdampak pada 0,5% hingga 2% dari seluruh populasi dunia.²⁴ Prevalensi vitiligo berkisar antara 0,4-2% populasi dunia, dengan separuh kasus dimulai pada usia anak.²⁵ Jenis fototerapi yang dapat digunakan yaitu NB-UVB, kombinasi UVA₁ dan UVB, laser eksimer, dan PUVA topikal.³ PUVA sebelumnya merupakan standar baku emas fototerapi pada vitiligo. PUVA sudah jarang digunakan untuk terapi standar vitiligo pada pasien anak karena banyaknya intoleransi pengobatan, kesulitan penggunaan penutup mata,

tidak semua bagian tubuh terkena sinar matahari yang cukup, klaustrofobia, dan risiko jangka panjang kanker kulit. NB-UVB saat ini menjadi pilihan fototerapi utama dalam pengobatan pasien vitiligo dewasa maupun anak.²⁵

Fototerapi diindikasikan pada pasien vitiligo anak yang tidak merespons pengobatan topikal, pasien dengan keterlibatan area tubuh yang luas (30%), atau vitiligo tahap lanjut.³ Koh, dkk. (2015) melaporkan hasil pemberian beberapa modalitas fototerapi pada pasien dengan usia 5-15 tahun dengan tipe kulit Fitzpatrick IV-VI menunjukkan respons terapi yang signifikan. NB-UVB dilaporkan memberikan respons terapi yang baik dalam repigmentasi pasien anak sebesar 37% dibandingkan dewasa sebesar 15,6%. Fototerapi dapat direncanakan hingga 12 bulan pada pasien muda dan dihentikan bila tidak ada perbaikan dalam 6 bulan.²⁵ Laser eksimer lebih diutamakan pada segmental vitiligo dan direkomendasikan pada area lesi kulit yang terbatas (<10% luas permukaan tubuh).²⁶ PUVA topikal dipertimbangkan untuk lesi lokal yang resistan dengan fototerapi lainnya. Kombinasi terapi dengan *tacrolimus* topikal dan *corticosteroid* jangka pendek dapat digunakan untuk pasien yang refrakter.³

Dosis fototerapi yang diberikan dapat mengikuti pemberian NB-UVB dengan panjang gelombang 309-313 nm sesuai pada **Tabel 1**. Fototerapi diberikan pada kabinet fototerapi (**Gambar 3**) dengan dosis awal sebesar 280-300 mJ/cm² yang dapat ditingkatkan dosisnya 10-20% setiap kunjungan hingga mencapai eritema asimtomatik. Laser eksimer dapat diberikan radiasi 150 mW/cm² dengan dosis inisial sebesar 50-100 mJ/cm². Terapi dengan PUVA diberikan 8-*methoxypsoralen* 0,1% secara topikal 20 menit sebelum dipaparkan dengan UVA dan dosis UVA inisial adalah sebesar 0,1-0,25 J/cm².²¹ Terapi dapat diberikan 2 hingga 3 kali seminggu pada fase inisial kemudian diturunkan sekali seminggu pada dosis pemeliharaan. Setiap dilakukan penyinaran, diberikan proteksi dengan penutup mata antiradiasi UV, area genitalia dan area lain yang tidak menjadi target terapi ditutup. Semua pasien diminta untuk menghindari paparan UV langsung dan menggunakan tabir surya selama beraktivitas pada siang hari.^{27,28}

Efek samping yang ditimbulkan oleh NB-UVB pada vitiligo adalah eritema, pruritus, dan xerosis. Risiko terjadinya melanoma dan keganasan kulit pada pasien vitiligo dilaporkan rendah. Efek samping laser eksimer hampir sama seperti NB-UVB yaitu eritema, pruritus dan lepuh.²⁶

4. *Pityriasis lichenoides*

Pityriasis lichenoides (PL) adalah penyakit kulit didapat dengan penyebab yang masih belum diketahui secara pasti. *Pityriasis lichenoides* memiliki spektrum manifestasi klinis dengan lesi awal papular yang berlanjut menjadi pseudovesikel dengan nekrosis sentral (*pityriasis lichenoides et varioliformis/PLEVA*) hingga munculnya papul kecoklatan (*pityriasis lichenoides chronica/PLC*), termasuk dengan bentuk *intermediate* dan karakteristik yang bercampur.²⁹ Fototerapi maupun fotokemoterapi menunjukkan respons yang baik pada PL dengan perbaikan lesi mencapai lebih dari 75%. Modalitas paling sering digunakan adalah NB-UVB dengan panjang gelombang 311 nm.²⁹

Mekanisme kerja fototerapi pada PL belum sepenuhnya dimengerti, karena etiologi dan patogenesis PL belum diketahui secara pasti. Namun, fototerapi bekerja dengan memodulasi dan menekan respons autoimunitas yang bertanggung jawab pada munculnya lesi pada PL.²⁹ NB-UVB dengan spektrum cahaya terbatas dinilai merupakan fototerapi yang paling efektif untuk penyakit ini.³⁰ Fototerapi pada PL diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada PL generalisata atau *recurrent*, serta terapi pada PL yang tidak merespons baik pada pengobatan *corticosteroid* topikal atau sistemik seperti *erythromycin* dan *azithromycin*.^{3,31}

Penentuan dosis inisial fototerapi pasien anak dengan PL berdasarkan perhitungan MED. Pada pasien dengan keterlibatan *pityriasis* generalisata >60% dari luas permukaan tubuh, dapat diberikan dosis awal sebesar 200 mJ/m² untuk dosis inisial dan dinaikkan 10% setiap sesi, dengan kunjungan sesi 3 kali setiap minggu.³² Pada beberapa kasus bila pasien mengalami

eritema dengan derajat keparahan sedang atau rasa terbakar, maka dosis NB-UVB dapat diturunkan sebesar 50%. Bila satu atau dua sesi terlewat, maka dosis tidak diubah dan bila lebih dari tiga sesi terlewat maka dosis diturunkan sebesar 50%.

Bila pasien yang mendapatkan fototerapi NB-UVB mengalami efek samping cukup berat seperti eritema berat, terbakar atau fotosensitif, maka terapi harus dihentikan. Efek samping ringan yang sering terjadi adalah eritema, pruritus, dan rasa terbakar pada kulit.³² Penggunaan eksimer dapat diberikan pada pasien dengan lesi PL yang lokal.³⁰

5. Mikosis fungoides

Mikosis fungoides (MF) adalah bentuk terbanyak dari *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) dan sering dialami pada pasien berusia 55-60 tahun. CTCL atau MF jarang terjadi pada anak-anak, tetapi telah dilaporkan kasus pada anak berusia 10 bulan berupa *patch* hipopigmentasi.³³ Tinjauan retrospektif terkini mengemukakan bahwa PUVA (topikal dan sistemik) efektif dan efisien untuk pasien anak dengan MF/CTCL stadium I. NB-UVB lebih banyak digunakan untuk CTCL/MF karena mudah dalam penggunaannya.³

Fototerapi digunakan sebagai terapi lini pertama untuk penanganan MF baik pada anak-anak maupun dewasa. Indikasi pemberian NB-UVB paling sering digunakan untuk MF dengan stadium *patch*, sedangkan PUVA digunakan bagi pasien MF dengan stadium *patch* maupun plak.³⁴ Crall, dkk. melaporkan bahwa terapi NB-UVB dan PUVA terhadap MF memberikan respons yang lengkap atau sebagian sebesar 86% (19 pasien) dari 22 pasien yang diteliti.³

Koh dan Chong melaporkan studi analisis retrospektif pada pasien MF anak di Singapura, pada pasien dengan tipe kulit Fitzpatrick IV dan V yang menerima dosis inisial berkisar dari 300-400 mJ/cm² yang dinaikkan secara bertahap setiap sesi sebesar 10-20% dari dosis sebelumnya bila pasien hanya mengalami eritema minimal. Terapi dapat diberikan 2-3 kali seminggu hingga tampak perbaikan klinis, selanjutnya dosis dapat diturunkan hingga mencapai remisi.³⁴

Efek samping NB-UVB pada pasien anak dengan MF tidak terlalu banyak ditemukan.²⁸ Efek samping antara lain eritema, pruritus, rasa terbakar, lepuhan, dan xerosis. Penggunaan PUVA dapat memicu mual, eritema, fotosensitivitas, dan perubahan warna kulit. Efek jangka panjang fototerapi pada pasien MF adalah karsinogenesis.³⁰ Efikasi laser eksimer pada MF lokalis dan MF palmoplantar tidak sebaik pada penggunaan NB-UVB namun masih dapat digunakan karena lebih mudah digunakan untuk pasien dengan lesi lokal.³⁶

Kesimpulan

Fototerapi merupakan modalitas terapi yang efektif digunakan untuk menangani berbagai penyakit kulit pada anak seperti psoriasis, dermatitis atopik, vitiligo, *pityriasis lichenoides*, mikosis fungoides, dan beberapa dermatosis lainnya. Fototerapi diketahui aman dan efektif digunakan bagi pasien populasi anak. Pilihan modalitas fototerapi bagi anak yaitu NB-UVB, BB-UVB, UVA, PUVA, dan fototerapi target seperti laser eksimer. NB-UVB saat ini merupakan pilihan fototerapi terbanyak bagi anak karena mudah digunakan, efektif, memiliki tingkat keamanan yang baik, dan efek samping relatif rendah.

Fototerapi dapat menjadi terapi lini pertama atau lini kedua pada berbagai penyakit kulit bergantung pada stadium klinis masing-masing penyakit yang dialami pasien. Beberapa kelompok pasien dengan keluhan yang refrakter disarankan menggunakan tambahan modalitas fototerapi, baik sebagai monoterapi atau kombinasi dengan terapi topikal dan sistemik. Efek samping yang umum dialami adalah eritema, xerosis, sensasi terbakar, dan gatal. Penggunaan PUVA direkomendasikan untuk anak berusia di atas 12 tahun dan perlu pertimbangan dalam memberikan fototerapi jangka

DAFTAR PUSTAKA

panjang terkait dengan risiko karsinogenesis.

1. Jorge MT, Jose Maria OS, Onate V, Pedro CMC, Altea EM, Amparo PF. Comparison of phototherapy in pediatric and adult patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(1):41-6.
2. Evans SE, Altaykan A, Sahin S, Kolemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(6):599-605.
3. Crall CS, Rork JF, Delano S, Huang JT. Phototherapy in children: Considerations and indications. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):633-9.
4. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: Choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(2):115-20.
5. Corrales IL, Ramnarine S, Lansang P. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights: Ped.* 2013;7:25-33.
6. Vangipuram R, Feldman SR. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: A concise review. *Oral Dis.* 2016;22(4):253-9.
7. Jaleel T, Pollack BP, Elmets CA. Phototherapy. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology.* Edisi ke-9. New York: McGrawHill Education. 2019;9:3636-63.
8. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao Y, Cho M K, He T, dkk. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol.* 2009;174(1):101-14.
9. Wasitaatmadja S. Anatomi dan Faal Kulit. Dalam: Adhi Djuanda, M. Hamzah & Siti Aisah, penyunting. *Ilmu Penyakit kulit dan Kelamin.* Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2007;5:7-8
10. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. Dalam: Moehlbauer P, McGowan C, penyunting. *Skin Cancer.* Pittsburg, Oncology Nursing Society. 2011;3:203-13.
11. Bolognia J, Jorizzo J, Schaffer J. Ultraviolet therapy. Dalam: Honigsmann H, Schwarz T. *Dermatology.* Edisi ke-3. Elsevier: New York, NY. 2012;3:2219-35.
12. Alshiyab D, Edwards C, Chin MF, Anstey AV. Targeted ultraviolet B phototherapy: definition, clinical indications, and limitations. *Clin Experiment Dermatol.* 2015;40(1):1-5.
13. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, dkk. Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):775-804.
14. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: A research based review. *BMC Dermatol.* 2004;4(11):1-14.
15. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Laser Med Sci.* 2017;33(1):173-80.
16. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in children and adolescent: Diagnosis, management, and comorbidities. *Pediatr Drugs.* 2015;17(5):373-84.
17. Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: Challenges and solutions. *Pediatr Health Med Ther.* 2016;7:25-38.
18. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Lernia VD, Hachem ME, dkk. Treatment of severe psoriasis in children: Recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1339-54.

19. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, dkk. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV*. 2018;32(5):657-82.
20. Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, SIDeMaST, dkk. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis - Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther*. 2019;32(6):1-9.
21. Carbone A, Siu A, Patel R. Pediatric atopic dermatitis: A review of the medical management. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1448-58.
22. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, dkk. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;3(30):1-23.
23. Dayal S, Sahu P, Pathak K, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: Efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):801-6.
24. Silverberg NB. Pediatric vitiligo. *Pediatr Clin N Am*. 2014;61(2):347-66.
25. Van Driessche F, Silverberg N. Current management of pediatric vitiligo. *Pediatr Drugs*. 2015;17(4):303-13.
26. Nicoulaidou E, Mastrafitsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood Vitiligo. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(4):515-26.
27. Koh MJA, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(2):192-7.
28. Dayal S, Sahu P, Gupta N. Treatment of childhood vitiligo using tacrolimus ointment with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):646-51.
29. Brazzelli V, Carugno A, Rivetti N, Cananzi R, Barruscotti S, Boroni G. Narrowband UVB phototherapy for pediatric generalized pityriasis lichenoides. *Photodermatol photoimmunol photomed*. 2013;29(6):330-3.
30. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis lichenoides in childhood: Review of clinical presentation and treatment options. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):579-92.
31. Farnaghi F, Seirafi H, Ehsani AH, Agdari ME, Noormohammadpour P. Comparison of the therapeutic effects of narrow band UVB vs PUVA in patient with pityriasis lichenoides. *JEADV*. 2011;25(8):913-6.
32. Maranda EL, Smith M, Nguyen AH, Patel VN, Schachner LA, Joaquin JJ. Phototherapy for pityriasis lichenoides in the pediatric Population: A review of the published literature. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):583-91.
33. Laws PM, Shear NH, Pope E. Childhood mycosis fungoides: Experience of 28 patients and response to phototherapy. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):459-64.
34. Koh MJA, Chong WS. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Experiment Dermatol*. 2014;39(4):474-8.
35. Heng YK, Aan MJ, Giam YC, Tang MBY, Chong WS, Tan SH. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: A series of 46 children. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):477-82.
36. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, dkk. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):27-58.



Learning Medicinus

Continuing Medical Education (CME)

Saat ini, program pembelajaran CME Medicinus diarahkan seluruhnya secara *online*, dengan tampilan terbaru yang bertajuk **Learning Medicinus**. Pada aplikasi tersebut, para dokter akan melewati beberapa tahapan, yakni pelajari materi (artikel CME), mengikuti kuis (pertanyaan yang berkaitan dengan materi CME) dan mengunduh sertifikat (apabila dokter sudah selesai mengerjakan kuis dengan capaian nilai lebih dari atau sama dengan 60). Bagi dokter yang baru bergabung, bisa melakukan registrasi terlebih dahulu dengan cara klik kotak menu "**Daftar**", lalu mengisi beberapa pertanyaan terkait dengan data diri dan keprofesiannya sebagai Dokter.

Dengan tampilan baru ini, diharapkan akan memudahkan para user (Dokter) agar bisa mengikuti seluruh rangkaian program pembelajaran CME Medicinus, kapan saja dan di mana saja.

Untuk mengikuti program pembelajaran CME lebih lanjut, Anda bisa langsung mengaksesnya dengan men-*scan* QR Code atau melalui *link* yang tertera di samping ini:



www.learning.medicinus.co

www.learning.medicinus.co

Terapi Zink Oral pada Vitiligo

Eka Devinta Novi Diana, Muhammad Eko Irawanto

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

ABSTRAK

Latar belakang: World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 2 miliar dari seluruh populasi dunia mengalami defisiensi zink. Manifestasi klinis dari defisiensi zink di antaranya adalah disfungsi sistem imun, serta peningkatan stres oksidatif dan sitokin inflamasi. Stres oksidatif merupakan salah satu faktor yang berperan penting terhadap berbagai penyakit autoimun, salah satunya vitiligo. **Diskusi:** Vitiligo adalah penyakit depigmentasi yang paling sering dijumpai, yang disebabkan oleh kerusakan melanosit dan memberikan gambaran klinis berupa makula serta bercak depigmentasi pada kulit dan mukosa. Pengobatan vitiligo masih merupakan suatu tantangan dan berbagai modalitas terapi yang tersedia memberikan hasil yang bervariasi. Zink merupakan salah satu mikronutrien dan antioksidan yang berperan sebagai antiapoptotik dengan cara memengaruhi proses melanogenesis serta eliminasi radikal bebas. Zink diduga menghambat stres oksidatif dan mencegah kerusakan melanosit sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi alternatif pada vitiligo. **Kesimpulan:** Zink bersifat antiapoptotik yang dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada pasien vitiligo.

Kata kunci: antiapoptotik, antioksidan, vitiligo, zink

ABSTRACT

Background: World Health Organization (WHO) estimates that 2 billion people in the world have zinc deficiency. Clinical manifestation of zinc deficiency includes immune system dysfunction, increase of oxidative stress, and release of proinflammatory cytokines. Oxidative stress is one of main factors that plays important role in various autoimmune diseases such as vitiligo. **Discussion:** Vitiligo is the most common depigmentation disease caused by melanocyte damages which characterized by depigmentation macule or patch on the skin or mucous membranes. Treatment of vitiligo is still considered a challenge, and various treatment modalities show varying results. Zinc is a micronutrient and antioxidant that possesses antiapoptotic activity by influencing melanogenesis and eliminating free radicals. **Conclusion:** Zinc inhibits oxidative stress and prevent melanocyte damage so it can be considered as an adjuvant treatment for vitiligo.

Keywords: antiapoptotic, antioxidant, vitiligo, zinc

Pendahuluan

Zink adalah mikronutrien dan salah satu komponen penting dari berbagai enzim. Metaloenzim adalah enzim pada protein dengan kandungan ion logam di dalamnya (kofaktor logam). Zink merupakan salah satu komponen penting dari berbagai metaloenzim yang berperan pada fungsi seluler, metabolik, serta sintesis protein dan asam nukleat. Kadar zink yang normal (70-250 mcg/dl) diperlukan untuk proses penyembuhan luka dan mendukung fungsi sel T, neutrofil, dan sel *natural killer* (NK).¹ World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 2 milyar dari seluruh populasi dunia mengalami defisiensi zink.² Manifestasi klinis dari defisiensi zink antara lain disfungsi pada fungsi sistem imun serta peningkatan stres oksidatif

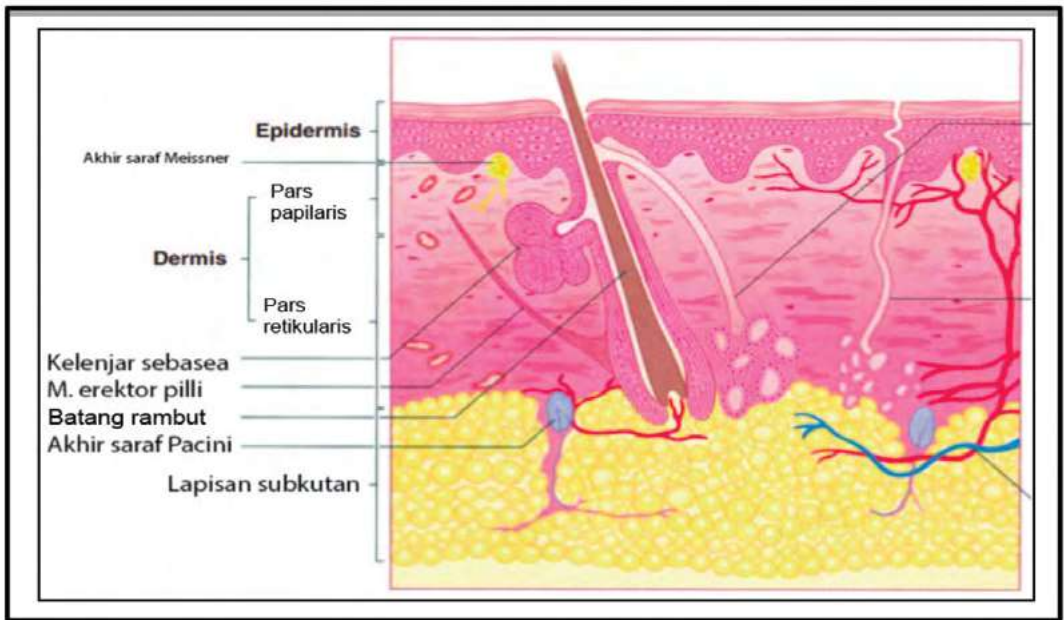
dan produksi sitokin inflamasi.³ Stres oksidatif merupakan salah satu faktor yang berperan penting terhadap berbagai penyakit autoimun, salah satunya vitiligo.²

Prevalensi vitiligo dilaporkan berbeda di berbagai wilayah dunia. Prevalensi vitiligo secara global diperkirakan adalah 0,5-1%; yang terutama dijumpai pada perempuan.⁴ Kumar, dkk. (2014) melaporkan prevalensi vitiligo di India pada tahun 2012 adalah 9,98%.⁵ Lukas, dkk. (2015) melaporkan jumlah penderita vitiligo di Rumah Sakit Umum Pusat Muhammad Hoesin pada tahun 2011 adalah sebanyak 29 kasus.⁶

Pengobatan vitiligo masih merupakan suatu tantangan dan berbagai jenis terapi yang tersedia memberikan hasil yang bervariasi. Zink merupakan salah satu mikronutrien dan antioksidan yang berperan sebagai antiapoptotik dengan cara memengaruhi proses melanogenesis dan eliminasi radikal bebas. Zink diduga menghambat stres oksidatif pada pasien vitiligo.⁷ Beberapa penelitian juga melaporkan adanya defisiensi antioksidan, salah satunya zink pada kulit pasien vitiligo.⁸ Zink merupakan terapi tambahan yang digunakan pada terapi vitiligo. Makalah ini akan membahas tentang terapi zink oral sebagai salah satu alternatif terapi pada kasus vitiligo.

Vitiligo

Vitiligo adalah suatu penyakit autoimun pada kulit yang menyebabkan depigmentasi akibat adanya destruksi pada melanosit yang dimediasi oleh sel T. Vitiligo ditandai dengan adanya bercak putih berbatas tegas, dan dapat meluas serta mengenai seluruh bagian tubuh yang mengandung sel melanosit. Vitiligo dapat terjadi pada area rambut dan memberikan gambaran klinis berupa rambut putih serta poliosis. Poliosis didefinisikan sebagai tidak ada atau berkurangnya pigmen melanin pada area rambut, tersering dijumpai pada kulit kepala tetapi dapat juga mengenai bulu mata dan alis.²



Gambar 1. Patogenesis vitiligo. Stres melanosit dipengaruhi oleh faktor intrinsik (genetik) dan faktor ekstrinsik yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif, tirosinase TYRP-1, serta ROS berlebih hingga menyebabkan sel CD8 menjadi autoreaktif dan terjadi kerusakan pada keratinosit.¹⁰

Terdapat 2 jenis melanin yang disintesis di dalam melanosom yaitu eumelanin yang memberikan warna coklat kehitaman serta pheomelanin yang memberikan warna kuning kemerahan dan mengandung sulfur. Berzelius pada tahun 1840 pertama kali memperkenalkan istilah melanin yang merujuk pada bulu hewan yang mempunyai pigmen berwarna hitam atau coklat kehitaman. Fungsi utama melanin adalah melindungi kulit dari paparan sinar ultraviolet (UV) yang dapat menginduksi kerusakan DNA. Melanin juga memberikan warna pada kulit, rambut dan mata. Pada vitiligo terjadi gangguan pada sintesis melanin akibat destruksi pada melanosit yang memberikan gambaran klinis berupa bercak depigmentasi.⁹

Diagnosis vitiligo

Diagnosis vitiligo dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinis berupa makula atau bercak depigmentasi dengan batas tegas yang dapat mengenai bagian tubuh manapun, sering dijumpai pada wajah (terutama area periorifisial), genital, dan akral. Halo nevus adalah nevus melanositik yang dikelilingi oleh lingkaran depigmentasi putih. Poliosis adalah bercak putih pada rambut karena jumlah melanin yang berkurang.⁷ Lesi pada vitiligo segmental adalah unilateral, umumnya tidak melewati bagian tengah tubuh. Pola depigmentasi ini menggambarkan area kulit dengan distribusi melanosit yang tidak normal. Vitiligo segmental dibedakan berdasarkan onset penyakit yang akut dan progresif dalam waktu 6 sampai 12 bulan sebelum lesi menjadi stabil.⁷ Vitiligo sering terkait dengan penyakit autoimun lain misalnya penyakit tiroid sehingga perlu dilakukan pemeriksaan *thyroid stimulating hormone* (TSH) untuk menyingkirkan kecurigaan adanya tiroiditis Hashimoto.⁷

Pemeriksaan penunjang dengan lampu wood pada ruangan yang gelap dapat membantu membedakan lesi depigmentasi vitiligo dari lesi hipopigmentasi yang lain. Pemeriksaan lampu wood pada kulit normal akan menampilkan warna ungu pada kulit dan tidak tampak fluoresensi, sedangkan pada kulit pasien vitiligo akan memberikan gambaran lesi depigmentasi berwarna putih terang karena tidak adanya pigmen melanin.⁷

Peran zink pada vitiligo

Zink adalah salah satu mikronutrien penting bagi manusia. Zink merupakan komponen penting yang melibatkan lebih dari 300 metaloenzim dan lebih dari 2.000 faktor transkripsi yang dibutuhkan untuk regulasi lipid, metabolisme protein dan asam nukleat, serta transkripsi gen.¹¹ Zink merupakan komponen katalitik yang penting untuk berbagai enzim, di antaranya enzim *alkaline phosphatase* dan *matrix metalloproteinase* (MMP) yang bersifat krusial dalam proses penyembuhan luka. Zink merupakan komponen struktural reseptor asam retinoat, reseptor vitamin D, reseptor hormon steroid, dan protein pengatur gen yang berikatan secara spesifik dengan DNA (*zinc-finger protein*). Zink berperan sebagai sinyal ionik antarsel dan dapat berikatan dengan elemen respons logam pada faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi gen. Zink ditemukan di semua jaringan tubuh termasuk pada kulit, sehingga defisiensi zink juga dapat menimbulkan manifestasi pada kulit di antaranya akrodermatitis enteropatika dan penyembuhan luka terhambat.¹²

Zink berperan penting pada perkembangan dan fungsi sistem imun karena zink merupakan kofaktor berbagai protein yang berperan pada regulasi sistem imun.¹³ Homeostasis zink yang terganggu akan meningkatkan risiko infeksi. Defisiensi zink akan memengaruhi timus, menurunkan maturasi dan aktivasi sel T sehingga memengaruhi respons terhadap T *helper* 1 (Th1) dan T *helper* 2 (Th2). Defisiensi zink juga memberikan efek negatif pada imunitas humoral akibat terganggunya perkembangan dan diferensiasi sel B.¹⁴ Defisiensi zink dapat menyebabkan akrodermatitis enteropatika dengan manifestasi klinis berupa alopesia, diare, dan dermatitis pada area akral.¹⁵ Penurunan kadar zink serum juga dijumpai pada pasien vitiligo dan pemberian suplemen zink dilaporkan dapat membantu memperbaiki kondisi tersebut.¹⁶

Berikut ini adalah beberapa hipotesis mekanisme zink untuk membantu terapi vitiligo:

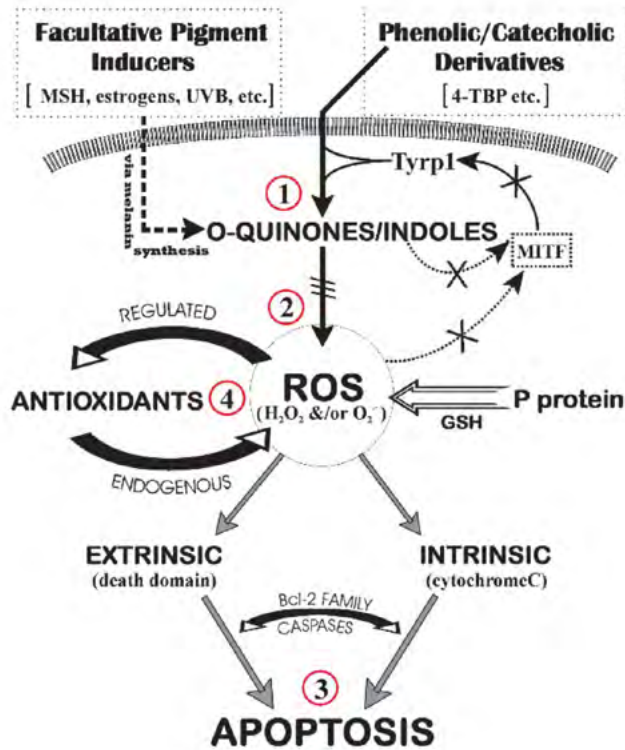
a) Mencegah apoptosis melanosit. Apoptosis adalah mekanisme utama destruksi melanosit karena keterlibatan *reactive oxidative species* (ROS) pada vitiligo. Zink yang memiliki aktivitas antioksidan dapat menurunkan ROS sehingga

menghambat proses apoptotik pada vitiligo (**Gambar 2**).¹⁴

b) Menghambat stres oksidatif. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa stres oksidatif adalah salah satu faktor yang berperan pada patogenesis vitiligo. Akumulasi radikal bebas bersifat toksik dan menyebabkan kerusakan pada melanosit.¹⁷ Zink bekerja dengan menghambat stres oksidatif sehingga kerusakan melanosit dapat dicegah.⁹

c) Memicu melanogenesis. Kematian melanosit akibat destruksi melanosit yang berlebihan merupakan patogenesis vitiligo yang telah diketahui. Beberapa gen yang berperan pada proses melanogenesis mengalami *down-regulation* pada kasus vitiligo, di antaranya *tyrosinase related protein 1* (TYRP1), *premelanosome protein* (PMEL), melanoma antigen (MLANA), *dopachrome tautomerase* (DCT), dan *proteolipid protein 1* (PLP1) lebih prominen setelah 48 jam terapi dengan H₂O₂ memperkuat dugaan bahwa penyimpangan terhadap gen-gen tersebut meregulasi stres oksidatif.¹⁴ Degenerasi melanosit yang berlebihan dijumpai pada lesi vitiligo aktif.¹¹ Melanin adalah pigmen koloidal yang mempunyai afinitas tinggi terhadap ion-ion logam.¹¹ Pada level subseluler, melanosom akan bertindak sebagai tempat penyimpanan zink dengan kadar zink paling tinggi terdapat di melanosom rambut manusia dibandingkan dengan bagian tubuh lain. Kadar zink yang cukup diperlukan untuk sintesis melanin. Zink berperan pada melanogenesis melalui fungsi katalitik pada sintesis 5,6-*dihydroxindole* yang meningkatkan pigmen polimer. Zink menghambat aktivitas tirosinase dan *glutathione reductase* secara *in vitro*, mengubah aktivitas DCT dan mempunyai efek agonis terhadap *melanocortin receptor signaling*. Zink merupakan antioksidan yang melindungi melanosit dari kerusakan akibat radikal bebas. Defisiensi zink akan menghambat melanogenesis.¹⁸

d) Ketidakseimbangan antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi. Salah satu dugaan lain peran zink pada vitiligo adalah adanya ketidakseimbangan antara senyawa oksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Kulit pasien vitiligo memiliki pertahanan antioksidan yang lebih rendah, termasuk di dalamnya zink (Zn) dan tembaga (Cu). Zink merupakan kofaktor enzim tirosinase yang berperan penting pada proses melanogenesis. Defisiensi antioksidan berdampak pada tingginya radikal bebas yang bersifat sitotoksik terhadap sel melanosit dan menghambat enzim tirosinase. Defisiensi zink juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang akan mengakibatkan kerusakan pada DNA, protein, dan lipid.⁴⁸ Defisiensi zink pada vitiligo menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif akibat terganggunya *cofactor-6-tetrahydrobiopterin* (6-BH4) yang menghambat konversi 1-*phenylalanine* menjadi *tyrosine* pada melanogenesis.²⁰



Gambar 2. Titik tangkap zink pada vitiligo. Zink merupakan antioksidan yang dapat mengurangi produksi ROS dan H₂O₂, memengaruhi kaspase dan mencegah apoptosis melanosit.²

e) Pelepasan α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH). Produksi dan sekresi melanin dipengaruhi oleh α -MSH melalui reseptor melanocortin 1 (MC1R). Reseptor melanocortin 1 yang diekspresikan pada melanosit akan terikat dengan α -MSH, *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan *Agouti-signaling protein* (ASP). Aktivasi dari MC1R oleh α -MSH (M) atau ACTH akan merangsang sintesis eumelanin dan meningkatkan pembentukan eumelanosom (E) pada melanosit (MC) serta meningkatkan transfer melanosom ke keratinosit (KC). Ikatan ASP dengan MC1R menghambat sintesis eumelanin dan merangsang sintesis pheomelanin pada pheomelanosome (P). Radiasi ultraviolet (UV) mengakibatkan kerusakan DNA dan meningkatkan sintesis α -MSH serta ACTH oleh melanosit dan keratinosit.⁵¹ Zink berperan pada sintesis α -MSH pada hewan coba.¹⁶ Zink diduga juga efektif memicu melanogenesis pada manusia karena peran α -MSH ini.¹¹

f) Regulasi sintesis melanin oleh Zn- α 2- glycoprotein (ZAG) pada lesi vitiligo *Zinc- α 2-glycoprotein* (ZAG) merupakan suatu *adipokine* dengan berat molekul 41,000 Da yang disekresikan oleh sel keratinosit yang normal.^{17,18} Ekspresi ZAG akan meningkatkan diferensiasi sel normal. ZAG merupakan *keratinocyte derived factors* yang memengaruhi aktivitas melanosit seperti proliferasi melanosit, dendrit, dan sintesis melanin. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) juga menghambat sintesis melanin oleh *human primary melanoma*, dan ZAG diduga menghambat produksi melanin akibat adanya hambatan pada TNF- α ini.¹³

Peran zink pada autoimun

Penyakit autoimun umumnya berhubungan dengan gangguan pada fungsi sel Th2, adanya deposisi autoantibodi, dan

aktivasi komplemen yang berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan pada sel pejamu. Sel T autoreaktif dapat mengaktifasi Fas dan Fas ligand yang memicu terjadinya apoptosis pada penyakit autoimun. Supresi pada sel T autoreaktif dapat mencegah terjadinya penyakit autoimun.¹⁹ Defisiensi zink memengaruhi ekspresi gen yang berperan pada kemampuan bertahan hidup, proliferasi, dan diferensiasi sel T.²¹

Zinc chloride (ZnCl₂), *zinc oxide* (ZnO), dan *zinc sulfate* (ZnSO₄) menurunkan proliferasi dan produksi sitokin seperti IL-2, IL-6; dan IL-10.²² *Zinc aspartate* menghambat proliferasi dan produksi sitokin dari sel T pada penelitian secara *in vitro* dan mungkin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi pada penyakit autoimun yang diperantarai sel T.²³

Dosis dan efek samping suplemen zink oral

Suplemen zink tersedia dalam beberapa bentuk meliputi *zinc gluconate*, *zinc sulfate*, dan *zinc acetate*. Sediaan zink yang tersedia di Indonesia adalah dalam bentuk *zinc sulfate* dengan dosis 20 miligram, dan dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada penyakit vitiligo. Dosis harian zink oral yang direkomendasikan untuk orang sehat adalah 11 miligram per hari untuk laki-laki dan 8 miligram per hari untuk perempuan. Dosis zink yang dikonsumsi untuk laki-laki usia 14-18 tahun disarankan tidak melebihi 34 miligram/hari dan laki-laki usia lebih dari 19 tahun tidak melebihi 40 miligram/hari.²⁶ Yaghobi, dkk. (2011) di Iran melaporkan pemberian *zinc sulfate* 220 miligram per hari selama dua kali sehari pada pasien vitiligo dewasa dengan kadar serum zink rendah dan normal. Pada anak-anak diberikan zink dengan dosis 10 mg/kgBB/hari.¹¹ Efek samping konsumsi zink meliputi gangguan pada saluran pencernaan seperti mual, muntah, kram perut, dan diare.²⁷

Tabel 1. Dosis zink yang direkomendasikan oleh The International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG)

Kelompok usia	Dosis zink yang direkomendasikan per hari
Bayi	4-5 mg
1-3 tahun	3 mg
4-8 tahun	4-5 mg
Perempuan (tidak hamil)	8-9 mg
Hamil atau menyusui	9-13 mg
Laki-laki	13-19 mg

Kesimpulan

Vitiligo adalah penyakit depigmentasi yang paling sering dijumpai dan disebabkan oleh kerusakan melanosit dengan gambaran klinis berupa makula dan bercak depigmentasi pada kulit dan mukosa. Modalitas terapi pada vitiligo belum memberikan hasil yang memuaskan. Zink merupakan salah satu terapi tambahan yang dapat diberikan pada pasien vitiligo. Meskipun penelitian lanjutan masih perlu dilakukan, namun berbagai penelitian sebelumnya telah menunjukkan peran zink sebagai agen antiapoptotik yang dapat mencegah kerusakan melanosit sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif terapi pada kasus vitiligo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yan A. Cutaneous changes in nutritional disease. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, et al., editor. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies; 2019. h.2224-6.
2. Prasad A. Zinc is antioxidant and antiinflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014;1(14):1-10.
3. Prasad A, Beck F, Bao B, Fitzgerald J, Snell D, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):837-44.
4. Alikhan A, Felsten L, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):473-91.
5. Kumar S, Nayak C, Padhi T, Rao G, Rao A, et al. Epidemiological pattern of psoriasis, vitiligo and atopic dermatitis in India: Hospital-based point prevalence. *Indian dermatol Online J.* 2014;5(1):6-8.
6. Lukas R, Sibero H. Vitiligo. *Juke Unila.* 2015;5(9):94-103.
7. Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, Geel Nv, Naeyaert J. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *J Clin Lab Invest.* 2005;210(4):279-85.
8. Bagherani N, Yaghoobi R, Omidian M. Hypothesis: Zinc can be effective in treatment of vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):480-4.
9. Ostrowski S, Fisher D. Pigmentation and Melanocyte Biology. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, Orringer J, penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Companies; 2019. h.328-50.
10. Passeron T, Ortonne J. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. Dalam: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, penyunting. *Dermatology.* Edisi ke-4. USA: Elsevier; 2018. h.1087-114.
11. Bagherani N, Smoller B. An overview of zinc and its importance in dermatology part II: The association of zinc with some dermatologic disorders. *Glob Dermatol.* 2016;3(5):337-50.
12. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys.* 2016;30(1):1-7.
13. Haase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics.* 2014;6(2):1175-80.
14. Miyai T, Hojyo S, Ikawa T, Kawamura M, Irie T, et al. Zinc transporter SLC39A10/ ZIP10 facilitates antiapoptotic signaling during early B-cell development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(32):11780-5.
15. Satria B, Chen W, Soebono H, Radiono S, Danarti R. Concurrence of acrodermatitis enteropathica and eczema herpeticum in a child with atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol.* 2019;11(1):240-8.
16. Zatt P, Zambenedetti P, Witkowski W, Carpena E. Localization of metallothionein I-II immunoreactivity in bovine pituitary gland. *Life Sci.* 2001;70(1):659-67.
17. Arora P, Dhillon K, Rajan S, Sayal S, Das A. Serum zinc level in cutaneous disorders. *Med J Armed Forces India.* 2002;58(1):304-6.
18. Hale L, Price D, Sanchez L, Demark-Wahnefried W, Madden J. Zinc α -2-glycoprotein is expressed by malignant prostatic epithelium and may serve as a potential serum marker for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(4):1-8.

DAFTAR PUSTAKA

19. Delgoffe G, Powell A. The metabolism of T cells in activation, anergy, and exhaustion. *Mol Immunol*. 2015;68(2):492-6.
20. Fisher H, White A, Walter L, Grone H, Brandt Jvd, et al. Distinct roles of T-cell lymphopenia and the microbial flora for gastrointestinal and CNS autoimmunity. *FASEB J*. 2016;30(5):1724-32.
21. Wessels I, Rink L. Micronutrients in autoimmune diseases: Possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *J Nutr Biochem*. 2020;77(1):1-23.
22. Campo C, Wellinghausen N, Faber C, Fischer A, Rink L. Zinc inhibits the mixed lymphocyte culture. *Bio Trace Elem Res*. 2001;79(1):15-22.
23. Guttek K, Wagebrett L, Reinhold A, Grungreff K, Reinhold D. Zinc aspartate suppresses proliferation and Th1/Th2/Th17 cytokines production of pre-activated human T cells in vitro. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;49(1):86-90.
24. Prasad A. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000;182(1):62-8.
25. Lee H, Kim B, Choi Y, Hwang Y, Kim D, et al. Inhibition of interleukin-1 β mediated interleukin-1 receptor-associated kinase 4 phosphorylation by zinc leads to repression of memory T helper type 17 response in humans. *J Immunol*. 2015;146(1):645-56.
26. Maret W, Sandstead H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Bio*. 2006;20(1):3-18.
27. Plum L, Rink L, Haase H. The essential toxin: Impact of zinc in human health. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1342-65.

Perlemakan Hati: Penyakit yang Perlu Diwaspadaai Saat Berat Badan Berlebih

Kosmas Nurhadi Indrawan

Abstrak:

Obesitas telah menjadi suatu permasalahan kesehatan global dengan prevalensi yang semakin mengkhawatirkan. Obesitas tidak hanya berdampak pada peningkatan prevalensi penyakit tidak menular yang terkait dengan kelebihan berat, seperti penyakit diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular, namun juga menjadi faktor risiko mayor penyakit perlemakan hati. *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) memiliki rentang kelainan patologis hati mulai dari *simple steatosis* yang bersifat jinak (*benign*) yang kemudian dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih agresif seperti steatohepatitis non-alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis*/NASH), *hepatocellular carcinoma* (HCC), dan sirosis. Perkembangan penyakit steatohepatitis non-alkoholik (NASH) merupakan suatu proses yang kompleks dan sampai saat ini belum dapat dipahami secara jelas, namun berbagai faktor diketahui terlibat di dalamnya, seperti predisposisi genetik, jenis kelamin dan usia, pola diet/makanan, dan aktivitas fisik. Penegakan diagnosis NAFLD membutuhkan pemeriksaan radiografi dan histologi hati, sementara penegakkan diagnosis NASH memerlukan hasil biopsi yang menunjukkan adanya >5% steatosis hati, terjadinya degenerasi sel hepatosit akibat pembesaran sel atau *hepatocyte ballooning degeneration*, dan adanya tanda inflamasi pada lobular hati. Penanganan dan manajemen NAFLD meliputi 3 hal utama yaitu, perubahan gaya hidup, manajemen risiko kardiovaskular, dan terapi farmakologis. NAFLD memiliki prevalensi yang cukup tinggi, namun demikian, tingkat kewaspadaan pasien maupun petugas kesehatan masih kurang, termasuk pemerintah selaku penentu kebijakan. Oleh karena itu, diperlukan suatu kebijakan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat tentang NAFLD serta menghubungkan pasien NAFLD dengan pengobatan yang sesuai yang bertujuan untuk mencegah perkembangan NAFLD ke tahap yang lebih berat.

Kata kunci: NAFLD; NASH, perlemakan hati, sirosis hati, steatohepatitis, steatosis.

Abstract:

Obesity has become a global health concern with an increasingly alarming prevalence. It not only leads to an elevated risk of non-communicable diseases, such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disorders, but is also a major risk factor for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a range of liver pathological abnormalities, beginning with benign simple steatosis and advancing to more aggressive conditions like nonalcoholic steatohepatitis (NASH), hepatocellular carcinoma (HCC), and cirrhosis. The development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a complex process that is not entirely understood to date. Nevertheless, it involves various factors, including genetic predisposition, gender, age, dietary patterns, and physical activity. An NAFLD diagnosis

requires radiographic and histological examinations. In contrast, diagnosing NASH requires a biopsy with the histologic demonstration of more than 5% hepatic steatosis, hepatocyte ballooning degeneration, and hepatic lobular inflammation. The management of NAFLD comprises three fundamental factors: lifestyle changes, cardiovascular risk management, and pharmacological therapy. The prevalence of NAFLD is relatively high. However, patient, healthcare provider, and government awareness remains low. Therefore, there is a necessity for policies aimed at both raising public awareness of NAFLD and linking NAFLD patients with suitable treatment and management in order to prevent its progression to more severe stages.

Keywords: NAFLD, NASH, liver disease, cirrhosis, steatohepatitis, steatosis.

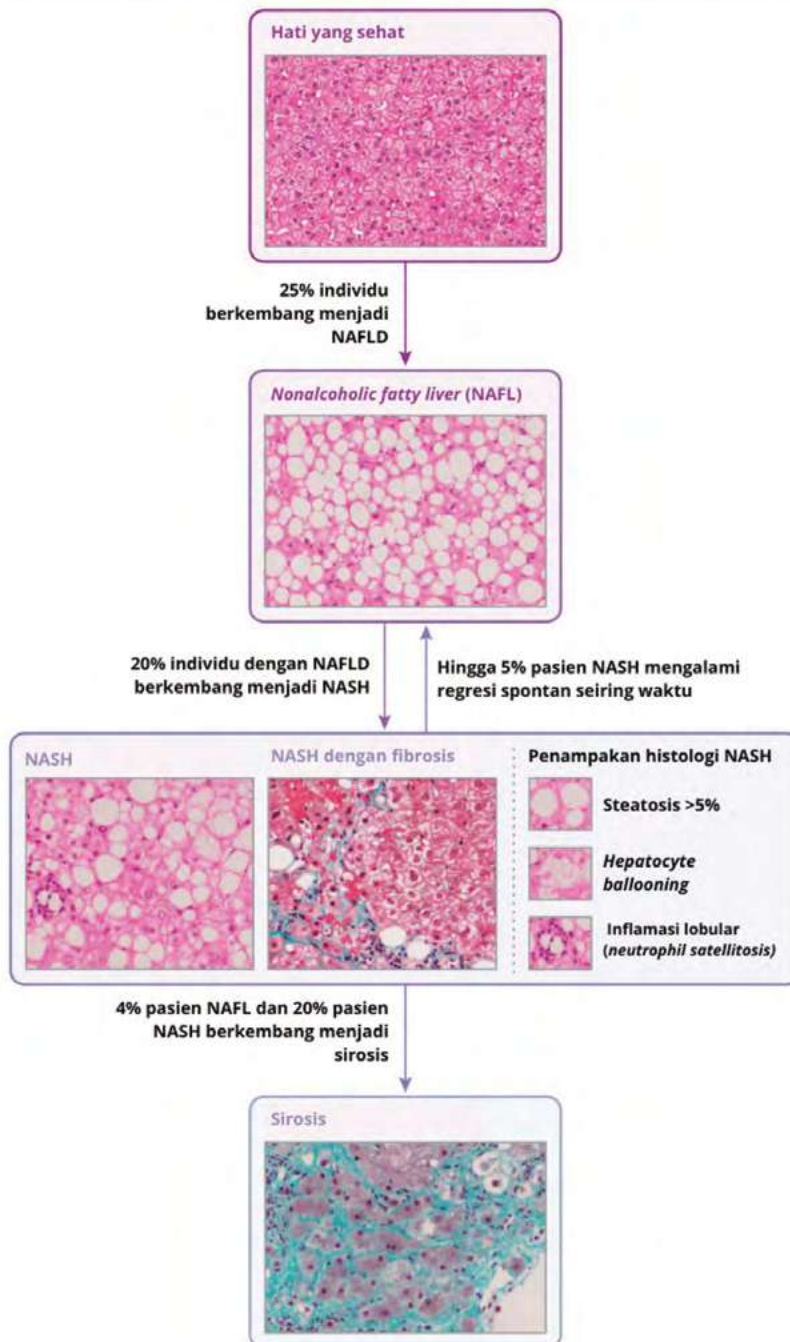
Pendahuluan

Kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas merupakan salah satu permasalahan kesehatan global yang peningkatan prevalensinya semakin mengkhawatirkan. Saat ini, lebih dari dua pertiga penduduk usia dewasa di negara maju dikategorikan ke dalam berat badan berlebih (*overweight*), dan lebih dari sepertiganya masuk dalam kategori obesitas. Faktor gaya hidup seperti perubahan diet atau pola makan serta kurangnya aktivitas fisik berkontribusi terhadap peningkatan kasus obesitas secara global. Dampak dari fenomena ini tampak dari meningkatnya prevalensi penyakit tidak menular yang terkait dengan kelebihan berat, di antaranya diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Bukti klinis juga menunjukkan bahwa obesitas menjadi faktor risiko mayor penyakit perlemakan hati, karsinoma sel hati, serta tumor solid lain.¹

Obesitas ditandai dengan penumpukan lemak di dalam tubuh yang dapat meningkatkan risiko gangguan kesehatan yang serius. Istilah perlemakan hati sendiri merujuk pada ditemukannya akumulasi lemak (steatosis) pada lebih dari 5% sel hepatosit.² Penyakit *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) memiliki rentang kelainan patologis hati mulai dari *simple steatosis* yang bersifat jinak (*benign*) kemudian berkembang hingga kondisi yang lebih agresif seperti steatohepatitis non-alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis*/NASH), *hepatocellular carcinoma* (HCC), dan sirosis.^{1,2,3,4}

Gangguan kesehatan yang disebabkan oleh kondisi NAFLD diawali dengan peningkatan aktivitas proinflamasi. Sekitar 20% dari seluruh kasus NAFLD akan berkembang menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH). Steatohepatitis non-alkoholik merupakan subtipe NAFLD yang ditandai dengan adanya degenerasi hepatosit (*hepatocyte ballooning degeneration*) dan inflamasi lobular, dengan atau tanpa fibrosis (**Gambar 1**). Baik NAFLD maupun NASH dapat mengalami progresivitas ke arah sirosis, namun risiko ini signifikan lebih besar pada pasien dengan NASH.^{1,4,5}

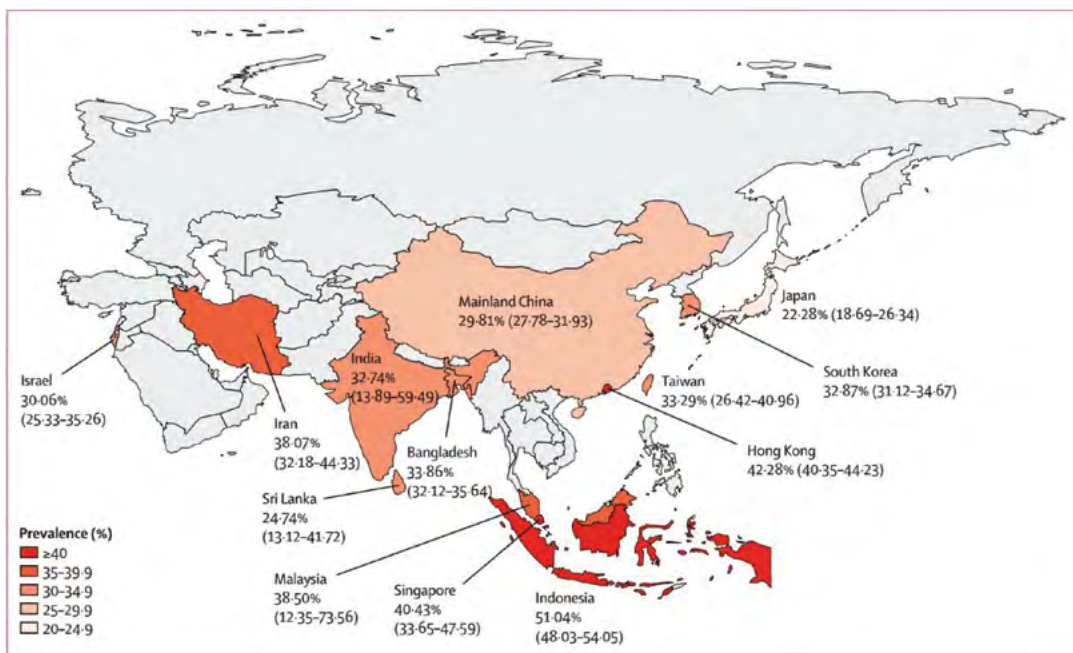
Penampakan histologi dan epidemiologi NASH



Gambar 1. Gambaran histologi dan epidemiologi NAFLD (Dimodifikasi dari Sheka, *et al.*, 2020)⁴

Prevalensi NAFLD global dan di Indonesia

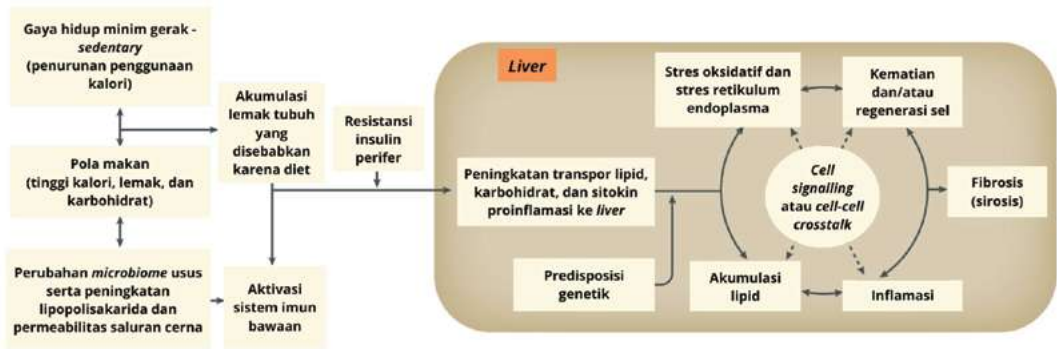
Berdasarkan tinjauan sistematis dan metaanalisis yang dirilis oleh The Lancet pada tahun 2019, kawasan Asia Tenggara dilaporkan memiliki prevalensi NAFLD yang tertinggi di Asia, yaitu sebesar 42,04%. Indonesia menduduki peringkat pertama dengan angka prevalensi sebesar 51,04% (**Gambar 2**). Hasil dari studi tersebut menunjukkan adanya kemiripan tren prevalensi NAFLD dengan data prevalensi di negara-negara barat, yang mengindikasikan bahwa NAFLD merupakan salah satu ancaman kesehatan global yang memerlukan perhatian berbagai pihak, baik para dokter di layanan kesehatan primer, para spesialis, bahkan pemerintah selaku pembuat kebijakan.³



Gambar 2. Prevalensi NAFLD di Asia (95% CI) berdasarkan hasil ultrasonografi (USG)³

Patofisiologi NAFLD/NASH

Perkembangan penyakit steatohepatitis non-alkoholik (NASH) merupakan suatu proses yang kompleks dan sampai saat ini belum dapat dipahami secara jelas meskipun telah dilakukan berbagai studi pada model hewan uji. Berdasarkan studi, diketahui bahwa perkembangan NASH terjadi dalam dua tahapan proses. Tahap pertama ditandai dengan terjadinya deposisi lemak di dalam hati yang berdampak pada peningkatan resistansi insulin. Selanjutnya, tahap kedua dari proses tersebut berupa perubahan selular dan molekular yang melibatkan stres oksidatif, dan oksidasi asam lemak di *liver* yang diakibatkan oleh beragam faktor seperti: *cytokine injury*, hiperinsulinemia, peroksidasi lemak dan/atau zat besi dalam hati, variasi matriks ekstraselular, homeostasis energi, dan perubahan pada fungsi sistem imun.⁵ Sanyal (2019) menyusun suatu model yang menjelaskan berbagai faktor yang terlibat dalam patofisiologi dan perkembangan penyakit NAFLD dan NASH (**Gambar 3**).⁶



Gambar 3. Model perkembangan penyakit NASH (gambar diambil dan dimodifikasi dari Sanyal AJ. 2019)⁶

Faktor risiko NAFLD/NASH⁷

1. Predisposisi genetik

Varian genetik tertentu diketahui berperan penting dalam kejadian dan tingkat keparahan NAFLD. Polimorfisme nukleotida tunggal dari *patatin-like phospholipase domain-containing 3* (PNPLA-3) dan *transmembrane 6 superfamily, member 2* (TM6SF2) berperan dalam memengaruhi perkembangan dan progresivitas NAFLD. Suatu studi metaanalisis menunjukkan bahwa PNPLA-3 tidak hanya menyebabkan 73% akumulasi lemak hepatic yang lebih tinggi, tetapi juga perkembangan penyakit yang lebih agresif pada kelompok homozigot. Studi yang dilakukan di Korea melaporkan bahwa PNPLA-3 serta *sorting and assembly machinery component 50* (SAMM-50) terlibat dalam perkembangan dan keparahan NAFLD. Selain itu, *farnesyl diphosphate farnesyl transferase 1* (FDFT1) juga dikaitkan dengan meningkatnya keparahan NAFLD, *collagen type XIII alpha 1* (COL13A1) dikaitkan dengan meningkatnya keparahan fibrosis, sedangkan *neurocan* (NCAN) dan *glucokinase regulatory protein* (GCKR) dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya steatosis hati. Salah satu studi terkini menunjukkan bahwa *sterol regulatory element binding transcription factor 2* (SREBF2) rs133291, *membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7 transmembrane channel-like 4* (MBOAT7-TMC4) rs641738, dan *17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 13* (HSD17B13) rs72613567 berhubungan dengan meningkatnya risiko NASH.

2. Jenis kelamin dan usia

Secara umum, prevalensi NAFLD dilaporkan lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Pada pria, prevalensi NAFLD cenderung meningkat terutama pada usia paruh baya, kemudian menurun setelah memasuki usia di atas 50 tahun. Sebaliknya, prevalensi NAFLD pada wanita relatif lebih rendah sebelum usia 50 tahun, kemudian meningkat setelah menopause dengan titik puncaknya adalah pada usia 60 tahun. Pria juga memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami fibrosis hati derajat berat dibandingkan dengan wanita pramenopause, namun setara dengan wanita pascamenopause. Hal ini menguatkan dugaan bahwa hormon estrogen memiliki peran protektif terhadap fibrogenesis hati. Risiko NAFLD juga meningkat seiring bertambahnya usia akibat adanya peningkatan prevalensi faktor risiko seperti sindrom metabolik, diabetes melitus tipe 2, dan hipertensi.

3. Diet/makanan

Faktor nutrisi juga berkontribusi pada perkembangan NAFLD. Asupan makanan atau minuman yang tinggi kandungan fruktosa, baik yang bersumber dari sukrosa maupun *high fructose corn syrup* dapat meningkatkan risiko perlemakan hati serta progresivitasnya ke arah NASH. Gula meningkatkan proses lipogenesis *de novo* dan memicu respons inflamasi yang mengakibatkan apoptosis hepatosit melalui jalur c-Jun-N-Terminal. Suatu metaanalisis dari 10 studi klinis menunjukkan

bahwa asam lemak omega-3 efektif dalam menurunkan kadar lemak hepatic pada pasien dengan NAFLD dan NASH. Studi yang lain yang melibatkan 584 pasien menunjukkan bahwa diet Mediteranian, suatu pola makan yang tinggi asam lemak omega-3 dan antioksidan, dapat menurunkan resistansi insulin dan NAFLD. Oleh karena itu, diet Mediteranian juga direkomendasikan oleh sebagian dokter sebagai salah satu pendekatan diet untuk pencegahan dan penanganan NAFLD.

4. Ras atau etnis

Prevalensi tertinggi dari NAFLD dilaporkan terjadi pada ras *Hispanic*, kemudian diikuti oleh ras *Caucasian* dan Afrika-Amerika, sekalipun ras Afrika-Amerika memiliki tingkat prevalensi obesitas tertinggi. Hal ini diduga akibat pengaruh predisposisi genetik. Ras *Hispanic* Amerika memiliki prevalensi paling tinggi predisposisi genetik PLPLA-3 varian I148M, yang berhubungan dengan penumpukan lemak hepatic dan NAFLD, diikuti oleh ras kulit putih non-*Hispanic*, Asia-Amerika, dan kulit hitam non-*Hispanic*. Studi lainnya juga menunjukkan adanya peningkatan prevalensi varian I148M dan NAFLD pada ras India-Asia.

5. Aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas fisik meningkatkan risiko NAFLD. Aktivitas fisik berdampak terhadap sensitivitas insulin dan kadar *adiponectin* yang bersirkulasi dalam tubuh. Hubungan antara penurunan kandungan lemak intrahepatik dengan peningkatan aktivitas fisik kemungkinan disebabkan oleh efek dari tingkat kebugaran terhadap sensitivitas insulin serta kadar *adiponectin*. Studi menunjukkan bahwa olahraga aerobik secara rutin selama 6-12 minggu bermanfaat dalam menurunkan steatosis hepatic dan akumulasi lemak viseral pada remaja dengan NAFLD. Akan tetapi, beberapa studi menyatakan bahwa olahraga jangka pendek tidak memengaruhi kandungan lemak di hati.

6. Tidur

Studi menunjukkan bahwa kualitas dan kuantitas tidur yang buruk berhubungan dengan kejadian obesitas, yang berkontribusi dalam patogenesis NAFLD. Hubungan ini melibatkan peranan dari sitokin inflamasi seperti *interleukin-6* dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) yang meningkat akibat terganggunya pola tidur. Kedua sitokin tersebut dapat meningkatkan proses lipolisis sel adiposit yang berakibat pada peningkatan kadar asam lemak bebas di hati. Selain itu, kurang tidur juga memengaruhi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dan metabolisme kortisol yang dapat meningkatkan proses penimbunan lemak di hati.

7. Mikrobiota usus dan stres oksidatif

Pasien NAFLD memperlihatkan peningkatan pertumbuhan bakteri usus halus (*small intestine bacterial overgrowth*/SIBO) serta kenaikan kadar TNF- α . Ketidakseimbangan mikrobiota normal di saluran pencernaan dapat memengaruhi fungsi homeostasis berikut fungsi barier epitel saluran cerna. Produksi endotoksin pada kondisi *bacterial overgrowth* diduga berperan dalam meningkatkan risiko steatosis hepatic. Stres oksidatif juga dihubungkan dengan peningkatan risiko NAFLD. Resistansi insulin dapat menyebabkan hiperinsulinemia yang berdampak pada terganggunya proses oksidasi asam lemak oleh mitokondria, sehingga proses metabolismenya sebagian harus dilakukan oleh peroksisom dan mikrosom. Proses ini menghasilkan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) dan peroksidasi lemak yang dapat menurunkan kadar antioksidan enzimatik serta meningkatkan kerentanan hepatosit terhadap kerusakan. Riset menunjukkan bahwa konsumsi antioksidan seperti vitamin E dapat memberikan manfaat pada pasien dengan steatohepatitis.

8. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko tetap NAFLD dan prevalensi NAFLD meningkat seiring dengan meningkatnya indeks masa tubuh (BMI). Prevalensi NAFLD pada pasien obesitas adalah 50-90% dan prevalensi obesitas pada pasien NAFLD adalah 51%. Obesitas abdominal berhubungan dengan resistansi insulin dan peningkatan kandungan lemak hepatic. Jaringan lemak viseral melepaskan TNF dan leptin, yang dapat meningkatkan risiko fibrosis. Salah satu studi klinis

melaporkan bahwa penumpukan lemak visceral berkaitan dengan kejadian NAFLD dan fibrosis akibat NAFLD, sementara jenis lemak abdominal lainnya seperti lemak subkutan dikaitkan dengan remisi NAFLD. Oleh karena itu, penurunan berat badan merupakan salah satu metode yang terbukti untuk perbaikan dan resolusi NAFLD. Meskipun obesitas memiliki hubungan yang bermakna dengan NAFLD, namun NAFLD juga dapat terjadi pada *lean population*. Secara khusus, prevalensi *lean* NAFLD (NAFLD pada pasien bertubuh kurus) ditemukan cukup tinggi pada populasi Asia, yang diduga akibat tingginya prevalensi obesitas abdominal meskipun berat badan normal.

9. Resistansi insulin dan diabetes melitus tipe 2

Resistansi insulin memegang peranan penting dalam proses terjadinya NAFLD. Resistansi insulin meningkatkan proses lipolisis dari jaringan adiposa yang berakibat pada pelepasan asam lemak bebas dan peningkatan deposisi lemak di hati yang berujung pada steatohepatitis. Beberapa studi klinis pada pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan bahwa prevalensi NAFLD lebih tinggi pada pasien DM tipe 2, yaitu berkisar antara 30-70%. Begitu pula sebaliknya, prevalensi DM tipe 2 juga didapati lebih tinggi pada pasien dengan NAFLD dan insidensi DM tipe 2 dilaporkan meningkat seiring dengan perkembangan fibrosis hati. Pasien DM tipe 2 juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami NASH dan komplikasi hepatic lainnya, seperti kematian yang berkaitan dengan sirosis hati, serta memiliki risiko kematian yang terkait NAFLD 3-5 kali lipat dibandingkan dengan individu nondiabetes. Sampai saat ini, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa beberapa obat antidiabetes memberikan manfaat pada NAFLD/NASH. Salah satu obat antidiabetes, yaitu *pioglitazone*, sudah direkomendasikan oleh American Assosiation for the Study of Liver Diseases (AASLD) sebagai salah satu terapi pada pasien yang terbukti secara histologi mengalami NASH.

10. Dislipidemia

Lipotoksisitas mengacu pada kadar yang tinggi dari lemak toksik dan turunannya yang disebabkan akumulasi lemak pada jaringan nonadiposa. Hal ini mengakibatkan aktivasi jalur inflamasi, disfungsi selular, dan lipoapoptosis pada pasien NAFLD. Lipotoksisitas berperan penting dalam progresivitas NAFLD dari derajat ringan menjadi steatohepatitis. Oleh karena itu, pasien NAFLD akan memiliki kadar trigliserida, asam lemak bebas dan beberapa jenis lemak yang lain seperti asam empedu, kolesterol bebas, *lysophosphatidylcholines*, dan *ceramides*, yang lebih tinggi. Hipertrigliseridemia merupakan suatu prediktor independen NAFLD dan juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis. Sel hepatosit melepaskan *pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) yang menghambat *uptake low-density lipoprotein* (LDL). Kadar PCSK9 berkaitan dengan derajat keparahan steatosis dan akan meningkat seiring terjadinya akumulasi lemak hepatic. Studi menunjukkan bahwa beberapa obat penurun kolesterol, khususnya golongan statin, memberikan perbaikan histologi pada pasien NASH. Statin dapat menurunkan progresivitas fibrosis hati, kemungkinan dekompensasi hepatic, serta risiko kematian karena berbagai sebab pada pasien dengan penyakit hati kronis.

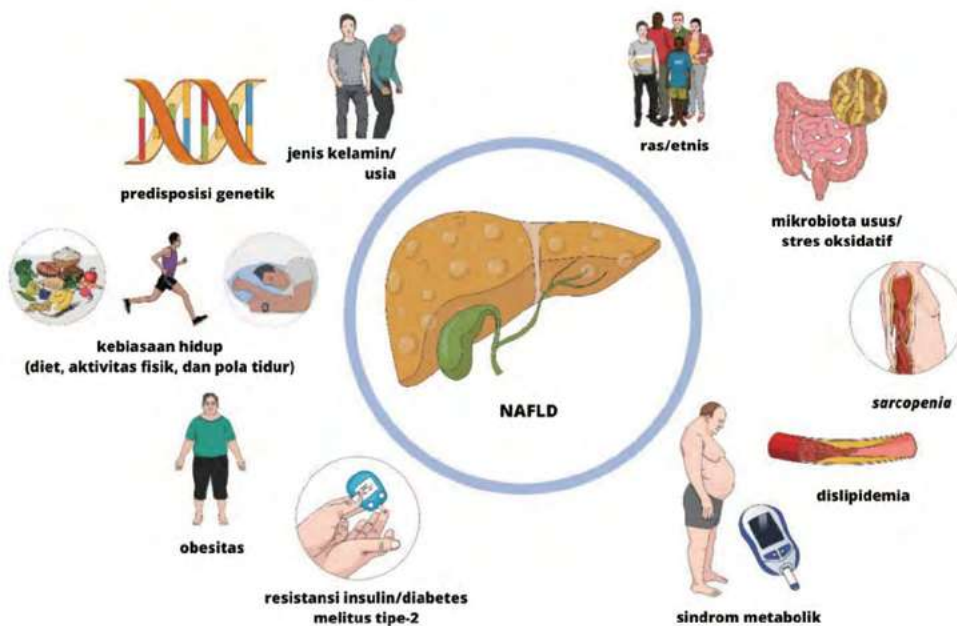
11. Sindrom metabolik

Sindrom metabolik mencakup adanya kondisi obesitas abdominal, hipertrigliseridemia, kadar HDL yang rendah, hiperglikemia, dan tekanan darah tinggi pada seseorang. Komponen-komponen sindrom metabolik seringkali dikaitkan dengan NAFLD, sehingga NAFLD juga dikenal sebagai manifestasi hepatic dari sindrom metabolik. Prevalensi NAFLD meningkat 4 kali lipat pada pasien dengan sindrom metabolik dan keberadaan komponen sindrom metabolik yang lebih banyak dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit hati yang lebih berat. Saat ini semakin banyak bukti yang menunjukkan adanya hubungan dua arah antara sindrom metabolik dan NAFLD, di mana masing-masing kondisi dapat memicu atau memperberat kondisi lainnya.

12. Sarcopenia

Otot skeletal memegang peranan yang sangat krusial di dalam proses transpor dan pembuangan glukosa, oksidasi lemak hati, dan homeostasis energi yang merupakan penentu utama dalam patofisiologi NAFLD. *Sarcopenia* merupakan

penyakit yang ditandai dengan adanya penurunan massa, kekuatan, serta fungsi otot skeletal, dan umumnya didiagnosis berdasarkan hilangnya massa otot apendikular. Telah dilaporkan bahwa *sarcopenia* sering dijumpai pada pasien NAFLD/ NASH (20%) dan sirosis (40-70%). *Sarcopenia* dan NAFLD memiliki mekanisme patologis yang serupa, seperti resistansi insulin, inflamasi kronis, perubahan hormon pertumbuhan, defisiensi nutrisi, serta kurangnya aktivitas fisik, yang mana faktor-faktor ini saling berhubungan melalui aksis otot-hati-jaringan adiposa.



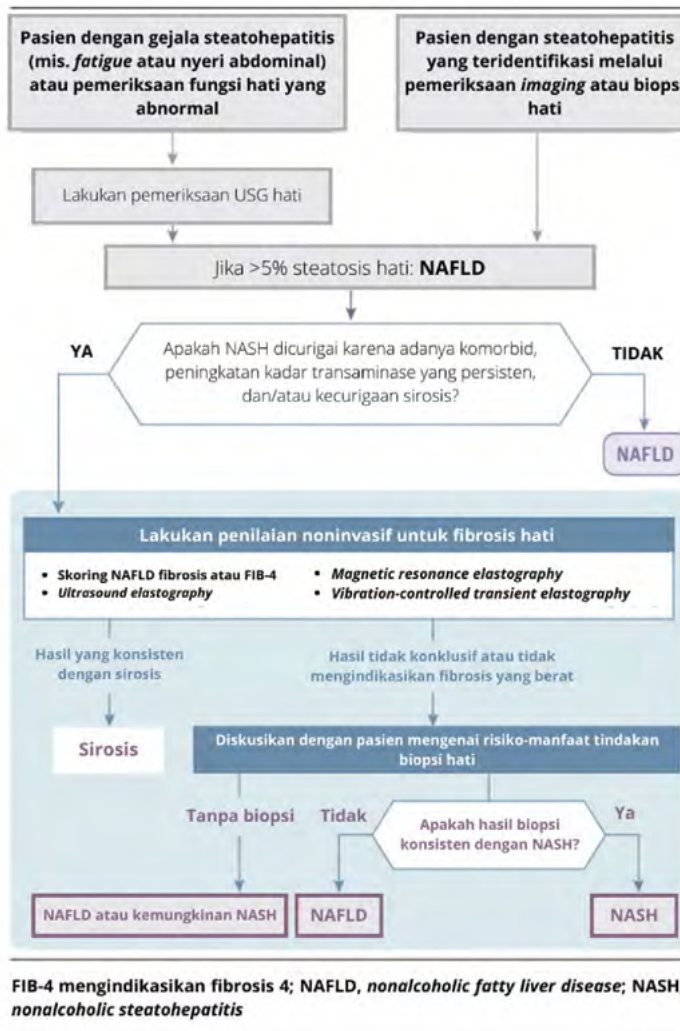
Gambar 4. Berbagai faktor risiko NAFLD (Dimodifikasi dari Huh, et al. 2022)⁷

Diagnosis dan pemeriksaan klinis NAFLD/NASH⁴

Sebagian besar kasus NASH bersifat asimtomatis atau menunjukkan gejala yang tidak spesifik seperti *fatigue* atau nyeri abdominal yang sulit dijelaskan. Pada umumnya, pasien NASH justru teridentifikasi secara tidak sengaja pada pemeriksaan lain. Pemeriksaan dengan USG atau CT scan pada kuadran kanan atas abdominal yang menunjukkan adanya steatosis atau hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan peningkatan kadar *transaminase* dapat menjadi dasar kecurigaan untuk NAFLD atau NASH. Pemeriksaan USG hati harus dilakukan terutama pada pasien yang memiliki hasil pemeriksaan fungsi hati yang abnormal dan adanya kecurigaan steatosis hati. Pasien steatosis dengan obesitas, prediabetes atau diabetes melitus tipe 2, hipertensi, hipertrigliseridemia, atau sindroma metabolik memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami NASH. Pasien lanjut usia juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami NASH dibandingkan pasien usia muda. Walaupun demikian, NASH juga dapat ditemukan di luar keberadaan berbagai faktor risiko tersebut.

Untuk menegakkan diagnosis NAFLD, dibutuhkan pemeriksaan radiografi atau pemeriksaan histologi yang menunjukkan adanya >5% steatosis hepatik dengan tanpa riwayat konsumsi alkohol yang berlebihan. Sedangkan penegakan diagnosis NASH memerlukan hasil biopsi di mana pemeriksaan histologi menunjukkan adanya >5% steatosis hati, terjadinya degenerasi sel hepatosit akibat pembesaran sel atau *hepatocyte ballooning degeneration*, dan adanya tanda inflamasi pada lobular hati (**Gambar 1**).

Berikut merupakan salah satu algoritma diagnostik yang diusulkan berdasarkan pengalaman klinis serta panduan dari American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) untuk pasien dengan dugaan NAFLD/NASH.



Gambar 5. Algoritma pendekatan diagnostik pasien NAFLD atau NASH (Dimodifikasi dari Sheka AC, et al. 2020)⁴

Penanganan dan manajemen NAFLD

Pada tahun 2022, American Association of Clinical Endocrinology (AAACE) bersama American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) mengeluarkan pedoman tata laksana untuk diagnosis dan penanganan NAFLD. Tujuan utama penanganan NAFLD adalah menurunkan risiko progresivitas penyakit yang dapat menyebabkan komplikasi hepatic yang serius. Perbaikan kondisi kardiometabolik yang mencakup obesitas, diabetes, hipertensi, maupun dislipidemia aterogenik juga dapat menjadi bagian dalam tujuan manajemen NAFLD.⁸

Manajemen pasien NAFLD meliputi 3 hal utama, yaitu perubahan gaya hidup, manajemen risiko kardiovaskular, serta terapi farmakologis.

a. Perubahan gaya hidup

Perubahan gaya hidup, khususnya pola makan dan aktivitas fisik menjadi hal penting dalam penanganan NAFLD. Berbagai pedoman tata laksana merekomendasikan untuk menurunkan berat badan dengan pengaturan diet maupun olahraga.⁹ Perbaikan pada pengaturan komposisi diet dan menurunkan berat badan antara 5-10% yang disertai dengan latihan fisik intensitas sedang dapat memberikan perbaikan gambaran histologi pasien NASH.⁹

b. Manajemen risiko kardiovaskular

NAFLD berkaitan dengan penyakit sindrom metabolik sehingga berhubungan juga dengan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, optimalisasi terapi dan pengendalian pada faktor risiko penyakit kardiovaskular diketahui juga memberikan manfaat yang baik pada NAFLD, seperti manajemen hipertensi, diabetes melitus maupun dislipidemia, termasuk berhenti merokok serta menurunkan berat badan.⁸

c. Terapi farmakologis

Sampai saat ini, belum ada obat spesifik yang diindikasikan untuk penanganan NAFLD/NASH. Obat-obatan yang digunakan pada umumnya adalah obat-obatan yang dapat mengontrol berbagai faktor risiko NAFLD/NASH. Seperti yang direkomendasikan dalam pedoman diagnosis dan tatalaksana NALFD oleh AACE/AASLD tahun 2022, terapi farmakologis diberikan berdasarkan komorbiditas dan stratifikasi risiko terjadinya fibrosis (Tabel 1) berikut ini:⁸

Penurunan berat badan

Pasien NAFLD dengan overweight/obesitas


- Penurunan berat badan 5-10% yang tercapai melalui diet sehat apapun yang dapat dijalankan oleh pasien secara konsisten dalam jangka panjang

Pasien NAFLD tanpa obesitas

- Penurunan berat badan 3-5% meskipun indeks massa tubuh normal (terutama jika baru saja mengalami kenaikan berat badan atau jika terdapat obesitas abdominal)


Perubahan gaya hidup pada semua pasien NAFLD

makanan yang direkomendasikan




- asam lemak omega-3 yang diperoleh dari ikan dan walnut
- minyak zaitun (*olive oil*)
- buah-buahan, sayuran, polifenol
- masakan rumahan
- pola diet Mediteranian

makanan yang tidak direkomendasikan atau diminimalkan



- gula tambahan (mis. mengurangi makanan manis, makanan olahan, produk susu maupun minuman dengan pemanis tambahan)
- lemak jenuh dan kolesterol (mis. mengonsumsi daging rendah lemak dan produk susu rendah lemak)
- berbagai makanan dan minuman olahan, daging merah dan daging olahan

aktivitas yang direkomendasikan



- olahraga aerobik ≥3 hari/minggu (≥150 menit/minggu dengan intensitas sedang)
- latihan kekuatan ≥2 hari/minggu
- mengurangi kebiasaan minim gerak (*sedentary*)

Gambar 6. Rekomendasi gaya hidup pada pasien NALFD (Dimodifikasi dari Dufour, et al. 2022)⁹

Tabel 1. Terapi farmakologis pasien NAFLD berdasarkan *guideline* AACE/AASLD 2022⁸

TERAPI FARMAKOLOGI PASIEN NAFLD

Stratifikasi risiko fibrosis			
	risiko rendah (FIB-4: <1,3)	risiko tidak dapat ditentukan (FIB-4: 1,3-2,67)	risiko tinggi (FIB-4: >2,67)
Terapi medis untuk obesitas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Phentermine, phentermine/topiramate ER, naltrexone/bupropion, orlistat, liraglutide 3 mg/hari, semaglutide 2,4 mg/minggu</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 RA lebih direkomendasikan pada NASH 	<ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 RA lebih direkomendasikan pada NASH
Manajemen diabetes melitus (preferred pharmacotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> • Pertimbangkan obat yang dapat menurunkan lemak hati (<i>pioglitazone, GLP-1 RA, SGLT2i</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangat dipertimbangkan obat-obatan yang memiliki efikasi pada NASH (<i>pioglitazone dan/atau GLP-1 RA</i>) • Tidak ada bukti klinis SGLT2i dapat memperbaiki steatonefritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangat dipertimbangkan obat-obatan yang memiliki efikasi pada NASH (<i>pioglitazone dan/atau GLP-1 RA</i>) • Tidak ada efikasi klinis pada sirosis
Manajemen diabetes melitus (metformin, sulfonilurea, DPP-4i, acarbose dan insulin)	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat dilanjutkan namun menunjukkan manfaat yang terbatas pada histologi hati NAFLD 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat dilanjutkan namun menunjukkan manfaat yang terbatas pada histologi hati NAFLD 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat dilanjutkan namun hindari obat oral jika sirosis berat telah terjadi • Penggunaan insulin pada pasien sirosis hati berat tidak dapat dihindari - seringkali merupakan pilihan tunggal
Manajemen hipertensi (farmakoterapi hipertensi)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi lini pertama: ACEi dan ARB 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi lini pertama: ACEi dan ARB 	<ul style="list-style-type: none"> • Sama, namun hindari ACEi atau ARB jika terjadi sirosis dekompensata
Manajemen hipertensi (intensifikasi terapi)	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi lini kedua: CCB, BB atau diuretik thiazide (sebagai agen tambahan jika dibutuhkan) 		<ul style="list-style-type: none"> • Sama namun lakukan individualisasi terapi jika terjadi sirosis dekompensata • Hati-hati: penggunaan diuretik (risiko diuresis berlebihan)
Manajemen hipertensi (pilihan terapi tambahan)	<ul style="list-style-type: none"> • Pilihan agen antihipertensi: tambahan: <i>alpha blockers, central agents, vasodilator, antagonis aldosteron</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • Sama namun lakukan individualisasi terapi jika terjadi sirosis dekompensata

FIB-4: Fibrosis-4 index; GLP-1 RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; DPP-4i: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; CCB: calcium channel blocker; BB: beta blocker

Terapi farmakologi pasien NAFLD dengan dislipidemia aterogenik secara umum didasarkan pada risiko kardiovaskular yang dimiliki oleh setiap pasien. Pasien NAFLD dengan dislipidemia aterogenik dapat digolongkan menjadi tiga kategori yaitu:⁸

- Risiko kardiovaskular tinggi: ≥ 2 faktor risiko kardiovaskular dan kalkulasi risiko 10 tahun 10-20%, diabetes, atau penyakit ginjal kronis (PGK) stadium ≥ 3 tanpa ada faktor risiko lain
- Risiko kardiovaskular sangat tinggi: terbukti memiliki penyakit kardiovaskular atau kalkulasi risiko 10 tahun $>20\%$, diabetes dengan >1 faktor risiko, PGK stadium ≥ 3 , *heterozygous familial hypercholesterolemia* (HeFH)
- Risiko kardiovaskular ekstrim: penyakit kardiovaskular progresif, penyakit kardiovaskular + diabetes atau PGK stadium ≥ 3 atau HeFH, riwayat penyakit kardiovaskular dini dalam keluarga (<55 tahun pada pria; <65 tahun pada wanita).

Ketiga kriteria risiko kardiovaskular tersebut secara umum mendapatkan pengobatan yang sama disertai dengan pendekatan diet berupa konsumsi serat pangan >25 gram/hari, konsumsi lebih banyak buah, sayuran, dan kacang-kacangan, serta mengurangi lemak jenuh dan gula tambahan, seperti dalam metode diet Mediterania.

Terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk pasien NAFLD dengan dislipidemia adalah statin intensitas sedang hingga tinggi, kecuali jika terdapat kontraindikasi. Statin menunjukkan profil keamanan yang baik pada pasien NAFLD/NASH, namun tidak dianjurkan untuk digunakan pada sirosis hati dekompensata (skor Child-Pugh C). Apabila target penurunan kadar LDL tidak tercapai, dianjurkan untuk meningkatkan dosis statin atau menggunakan jenis statin dengan intensitas kerja yang lebih tinggi. Obat lain seperti obat seperti *ezetimibe*, penghambat *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9), *bempedoic acid*, *colesevelam*, dan *inliciran* dapat ditambahkan apabila pasien intoleran terhadap

statin maupun pada intensifikasi terapi statin. Pada pasien dengan hipertrigliseridemia (>500 mg/dl), obat golongan fibrat, asam lemak omega-3 terapeutik, dan *icosapent ethyl* juga dapat ditambahkan (jika mengalami diabetes, optimalkan kontrol glukosa darah dan pertimbangkan penggunaan *pioglitazone*).⁸

Prognosis jangka panjang NAFLD

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD) merupakan suatu spektrum kelainan patologis hati yang ditandai oleh adanya steatosis, yang berkisar mulai dari kondisi perlemakan hati non-alkoholik (*nonalcoholic fatty liver/NAFL*) sampai steatohepatitis non-alkoholik (*nonalcoholic steatohepatitis/NASH*). NAFL tidak melibatkan inflamasi hepatik dan fibrosis, sementara NASH menunjukkan bukti adanya inflamasi hepatik, nekrosis, dan/atau fibrosis, serta dapat berkembang menjadi sirosis karsinoma hepatik.¹⁰ Oleh karena itu, diagnosis terhadap NASH menunjukkan relevansi klinis yang bermakna karena dapat membantu klinisi untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami progresivitas ke arah sirosis, gagal hati, karsinoma sel hati, penyakit kardiovaskular, maupun keganasan ekstrahepatik, yang pada akhirnya berhubungan dengan peningkatan risiko kematian, baik yang terkait dengan gangguan hati maupun secara keseluruhan.¹¹

Walaupun NASH diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko fibrosis, beberapa studi menunjukkan bahwa stadium fibrosis merupakan faktor prognostik terpenting pada NAFLD. Suatu metaanalisis yang melibatkan 1.495 pasien NAFLD dengan rentang *follow up* selama 17 tahun menunjukkan bahwa pada pasien dengan NAFLD stadium 1 terjadi peningkatan risiko kematian, dan risiko tersebut meningkat seiring dengan perkembangan NAFLD ke stadium yang lebih berat. Sementara itu, kematian yang berhubungan dengan hati meningkat secara eksponensial setelah memasuki NAFLD stadium 2. Hal ini mengindikasikan bahwa mortalitas, baik yang terkait dengan gangguan hati maupun secara keseluruhan, dapat diprediksi secara individual berdasarkan stadium fibrosis.¹¹ Suatu studi klinis multinasional yang melibatkan 458 pasien NAFLD melaporkan bahwa, *liver-related events* lebih dominan terjadi pada pasien sirosis, sedangkan pasien yang masih dalam tahap perkembangan fibrosis lebih rentan berkembang ke arah keganasan nonhepatik dan kejadian vaskular.¹¹ Studi jangka panjang yang mengevaluasi prognosis pasien NAFLD selama 19 tahun telah dilakukan di Jepang. Studi ini menyimpulkan bahwa komorbid diabetes melitus tipe 2 dan usia lebih tua pada pasien NAFLD memiliki kaitan yang signifikan dengan kematian karena berbagai sebab. Selain itu, steatosis yang lebih ringan dan fibrosis berat merupakan suatu prediktor yang signifikan terhadap munculnya *liver-related events*. Studi ini juga menyimpulkan bahwa prognosis pada pasien NAFLD dengan postur tubuh yang kurus belum tentu lebih baik dibandingkan dengan pasien NAFLD dengan berat badan berlebih.¹⁰

Awareness tentang NAFLD/NASH

NAFLD telah dikenal sebagai salah satu penyebab utama penyakit hati kronis di seluruh dunia.¹² Karena NAFLD sangat erat hubungannya dengan sindrom metabolik dan obesitas, tidak mengherankan jika prevalensinya cenderung meningkat seiring dengan peningkatan angka obesitas, hipertensi, dan juga penyakit diabetes di seluruh dunia. Hal tersebut juga memberikan dampak dalam beban sistem pelayanan kesehatan. NAFLD merupakan penyakit yang dapat dicegah, akan tetapi masih banyak tantangan yang harus dihadapi terkait hal tersebut, misalnya kurangnya kesadaran tentang NAFLD, terbatasnya kesempatan pendidikan bagi tenaga kesehatan dan masyarakat umum, fragmentasi sistem kesehatan, dan kurangnya strategi pencegahan dan pengobatan yang efektif untuk NAFLD dan komorbiditas umum, seperti obesitas dan diabetes melitus tipe 2.¹³

Berbagai studi maupun survei yang pernah dilakukan di beberapa negara menyampaikan bahwa sebagian besar pasien masih belum memiliki pengetahuan yang cukup mendalam mengenai NAFLD, termasuk dampak dan prognosis jangka panjangnya. Di Amerika Serikat, NAFLD bertanggung jawab terhadap 75% penyakit hati kronis. Namun, studi yang dilakukan oleh Alqahtani, et al. (2021) melaporkan bahwa hampir 96% pasien dewasa dengan NAFLD di Amerika Serikat

tidak menyadari bahwa mereka memiliki penyakit hati.¹⁴ Studi yang lain yang dilakukan di Asia juga menunjukkan bahwa meskipun 71,2% subjek pernah mendengar tentang NAFLD sebelumnya, namun hanya 25,4% subjek yang merasa bahwa mereka berisiko mengalami NAFLD. Respons yang serupa diamati pada subjek tanpa faktor risiko metabolik relatif terhadap subjek dengan satu atau lebih faktor risiko metabolik ($p > 0,05$). Lebih jauh lagi, 75,6% subjek dengan satu atau lebih faktor risiko metabolik tidak berpikir bahwa mereka berisiko NAFLD.¹³

Sampai saat ini, belum ada studi yang dilakukan di Indonesia untuk mengetahui tingkat kesadaran masyarakat maupun tenaga kesehatan tentang NAFLD. Oleh karena itu, diperlukan suatu kebijakan kesehatan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat tentang NAFLD dan menghubungkan pasien NAFLD dengan pengobatan yang sesuai yang tentunya bertujuan untuk mencegah perkembangan NAFLD ke tahap yang lebih berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wong CC and Yu J. (2018). Introduction. In: Yu, J. (eds) Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1061. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8684-7_1
2. Dufour J, Scherer R, Balp M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors– a targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science*. 2021;3:100089. doi:10.1016/j.endmts.2021.100089.
3. Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):389-98. doi:10.1016/S2468-1253(19)30039-1.
4. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-83. doi:10.1001/jama.2020.2298.
5. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders* 2022;22(1):63. doi:10.1186/s12902-022-00980-1.
6. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):377-86. doi:10.1038/s41575-019-0144-8.
7. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):17-27. doi:10.7570/jomes22021.
8. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-62. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010.
9. Dufour J, Anstee QM, Bugianesi E, et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut*. 2022;71(10):2123–34. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326874.

DAFTAR PUSTAKA

10. Hirose S, Matsumoto K, Tatemichi M, et al. Nineteen-year prognosis in Japanese patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: lean versus overweight patients. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0241770. doi: 10.1371/journal.pone.0241770.
11. Lackner C. Prospects for a better diagnosis and prognosis of NAFLD: a pathologist's view. *Hepatoma Res.* 2021;7:27. doi: 10.20517/2394-5079.2020.137.
12. Goh GBB, Kwan C, Lim SY, et al. Perceptions of non-alcoholic fatty liver disease - an Asian community-based study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(2):131-5. doi:10.1093/gastro/gov047.
13. Arab JP, Diaz LA, Dirchwolf M, et al. NAFLD: Challenges and opportunities to address the public health problem in Latin America. *Ann Hepatol.* 2021;24:100359. doi:10.1016/j.aohep.2021.100359.
14. Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, et al. Poor Awareness of Liver Disease Among Adults With NAFLD in the United States. *Hepatol Commun.* 2021;5(11):1833-47. doi:10.1002/hep4.1765.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086