

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

SPECIAL ISSUE

Terapi *montelukast* pada asma

Penggunaan terapi tambahan Predimenol pada osteoarthritis: serial laporan kasus
hal. 20

3 SKPIDI

Pengembangan formula nanoemulsi minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.)
dan ekstrak siwak (*Salvadora persica*) serta uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri
pada saliva mencit galur BALB/c
hal. 27

2 SKPIAI

BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D.,
M.Sc., M.B.A., FRSPH

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

apt. Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

apt. Puji Rahayu, S.Farm

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

apt. Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si

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

apt. Asvinastuti Rikasih, S.Farm

apt. Marlina Rosalinda S., S.Farm

apt. Kartika Widyanti, S.Farm

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**
-

LEADING ARTICLE

- 7 Terapi *montelukast* pada asma
-

RESEARCH

- 14 Hubungan pemberian kemoterapi fase induksi terhadap fungsi hati pada anak penderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan
-

CASE REPORT

- 20 Penggunaan terapi tambahan Predimenol pada osteoarthritis: serial laporan kasus 
-

PHARMACEUTICAL

- 27 Pengembangan formula nanoemulsi minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) dan ekstrak siwak (*Salvadora persica*) serta uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri dalam saliva mencit galur BALB/C 
-

MEDICAL REVIEW

- 45 Pneumotoraks spontan sekunder akibat tuberkulosis paru
-

PATIENT COMPLIANCE

- 49 Manajemen *multiple myeloma* pada kelompok lanjut usia

CONTRIBUTION

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

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

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

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freid 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

Masa Depan Genomik dan Kecerdasan Buatan

Raymond R. Tjandrawinata

Farmakolog Molekuler

Dalam dua tahun belakangan ini, kita telah mendapatkan banyak perubahan dalam bidang genomik, termasuk diagnosis berbasis pengurutan DNA yang sangat cepat untuk mendeteksi penyakit langka dan munculnya teknologi yang menjanjikan pengurutan (*sequencing*) seluruh genom seharga sekitar 1,5 juta rupiah (\$100).^{1,2} Pengurutan DNA kemungkinan akan menjadi komoditas dalam waktu dekat karena kombinasi kecepatan dan biaya yang lebih rendah. Perkiraan menunjukkan bahwa penggunaan kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) pada proyek genomik akan menghasilkan hingga 40 *exabyte* data pada tahun 2030, atau lima hingga sepuluh miliar data.³ Satu *exabyte* terdiri dari sekitar satu triliun *byte* atau satu miliar *gigabyte*. Namun, ada dua pertanyaan utama yang harus kita jawab sebelum hal itu terjadi: bagaimana kita bisa mendapatkan informasi dalam skala besar dari jumlah data yang besar ini, dan bagaimana kita bisa mengurangi biaya agar teknologi ini lebih mudah diakses oleh pasien yang lebih luas? Artikel ini berusaha memberikan wawasan tentang peran kecerdasan buatan dan aplikasinya pada genomik serta diskusi tentang cara mengatasi hambatan yang akan terjadi.

Definisi genomik dan kecerdasan buatan

Genomik adalah studi tentang gen dan genom, yang merupakan materi genetik suatu organisme. Genomik telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir, berkat kemajuan dalam teknologi sekuensing DNA. Hal ini telah memungkinkan para ilmuwan untuk mengidentifikasi dan memahami gen-gen yang bertanggung jawab atas berbagai penyakit, serta mengembangkan tes genetik baru untuk mendiagnosis dan memantau penyakit tersebut.

Kecerdasan buatan adalah bidang ilmu komputer yang mempelajari tentang bagaimana membuat komputer berpikir dan bertindak seperti manusia. Kecerdasan buatan memiliki banyak aplikasi potensial di bidang genomik, termasuk:¹

1. Analisis data genom: kecerdasan buatan dapat digunakan untuk menganalisis data genom yang sangat besar dan kompleks, untuk mengidentifikasi pola dan hubungan yang tidak dapat ditemukan oleh manusia. Hal ini dapat membantu para ilmuwan untuk lebih memahami bagaimana gen bekerja dan bagaimana hal itu memengaruhi kesehatan dan penyakit.
2. Pengembangan obat baru: kecerdasan buatan dapat digunakan untuk mengembangkan obat baru yang lebih efektif dan lebih aman, dengan menargetkan gen-gen yang spesifik. AI juga dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana pasien akan merespons obat-obatan tertentu, sehingga dapat membantu dokter untuk memberikan perawatan yang lebih personal.
3. Diagnostik dan pemantauan penyakit: kecerdasan buatan dapat digunakan untuk mengembangkan tes genetik baru yang lebih akurat dan terjangkau. Kecerdasan buatan juga dapat digunakan untuk menganalisis hasil tes genetik untuk memberikan informasi yang lebih akurat kepada pasien dan dokter.

Penerapan genomik dan kecerdasan buatan di masa depan

1. Pengobatan kanker yang lebih personal: kecerdasan buatan dapat digunakan untuk menganalisis data genom tumor kanker, untuk mengidentifikasi mutasi gen spesifik yang mendorong pertumbuhan tumor. Hal ini dapat membantu

dokter untuk memilih pengobatan yang paling tepat untuk setiap pasien.

2. Tes genetik prenatal yang lebih komprehensif: kecerdasan buatan dapat digunakan untuk mengembangkan tes genetik prenatal yang lebih akurat dan komprehensif, untuk mendeteksi lebih banyak penyakit dan kelainan genetik pada janin.

Secara keseluruhan, masa depan genomik dan kecerdasan buatan sangatlah menjanjikan.^{2,3} Kedua teknologi ini memiliki potensi untuk meningkatkan kualitas hidup kita dan memecahkan berbagai tantangan global. Namun, penting untuk dicatat bahwa kedua teknologi ini juga memiliki potensi untuk disalahgunakan. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan regulasi yang tepat untuk memastikan bahwa genomik dan kecerdasan buatan digunakan untuk kebaikan bersama.

Hambatan saat ini untuk mewujudkan potensi diagnostik penuh dari data genom

Dalam masa pascapandemi ini, inisiatif populasi dan kemajuan dalam teknologi pengurutan DNA telah menghasilkan jumlah data genomik yang signifikan dan meningkatkan pemahaman kita tentang peran DNA dalam layanan kesehatan.^{1,4} Namun, meskipun pasien, praktisi layanan kesehatan, dan pengembang obat semakin menyadari peran DNA dalam risiko penyakit, transisi dari data ke wawasan klinis yang signifikan masih terhambat oleh biaya yang berlebihan, kurangnya platform berbagi data yang aman, dan kurangnya sumber daya yang tersedia alat kecerdasan buatan menjanjikan perubahan cara kita berpikir tentang diagnostik, teknologi pengurutan DNA, pengembangan klinis, dan berbagi data untuk mengatasi masalah ini dan meningkatkan adopsi wawasan yang berasal dari genomik.

Kecerdasan buatan dan masa depan diagnosis berbasis genomik

Diagnostik berbasis genomik mulai ditawarkan sebagai bagian dari perawatan rutin oleh sistem layanan kesehatan nasional setelah uji coba yang sukses seperti Proyek 100.000 Genom di Inggris dan peningkatan adopsi teknologi pengurutan sebagai respons terhadap pandemi COVID-19.^{5,6} Hal ini memberikan akses ke alat pendukung keputusan klinis untuk para dokter, dan pasien memiliki akses ke wawasan kesehatan dan pengobatan yang benar-benar disesuaikan dengan mereka. Banyak algoritma kecerdasan buatan telah dikembangkan dan digunakan untuk menganalisis dan memproses sejumlah besar dan kompleksitas data genom, terutama dalam klasifikasi varian genetik.⁶ Karena genom manusia biasanya memiliki antara satu hingga lima juta varian, mengidentifikasi varian yang terkait dengan risiko penyakit atau perkembangan penyakit merupakan tugas yang memakan waktu dan manual, tetapi kecerdasan buatan dapat memberikan manfaat nyata. Dalam bidang penyakit langka, otomatisasi proses berbasis kecerdasan buatan dalam pengujian genetik telah terbukti memiliki kinerja yang sebanding dengan analisis manusia, secara signifikan mempersingkat waktu diagnosis dan secara dramatis, serta dapat menurunkan tingkat kesalahan yang terkait secara signifikan.⁷ Demikian pula, metode pembelajaran mesin untuk membedakan jenis kanker utama dari biopsi cair dan bagaimana tumor berkembang seiring waktu dapat menyelamatkan pasien dan organisasi layanan kesehatan dari perawatan yang tidak efektif selama berbulan-bulan.^{8,9}

Pencegahan penyakit adalah bidang lain yang dapat ditingkatkan dengan mengadopsi inovasi AI secara umum akan mendorong diagnostik berbasis genomik pada orang sehat dan bayi baru lahir.¹⁰ Seiring dengan tersedianya pengetahuan biomedis dan biomarker baru, alat AI untuk mempercepat diagnosis berpotensi menjadi kunci untuk menilai kembali secara berkala kecenderungan seseorang terhadap penyakit. Hal ini akan membantu transisi dari pendekatan reaktif ke pendekatan preventif, di mana tindakan yang ditargetkan diambil sebelum gejala klinis muncul.

Kecerdasan buatan dan teknologi genomik masa depan

Meskipun biaya telah berkurang beberapa kali lipat, biaya pengurutan genom manusia saat ini masih berada pada kisaran \$1000.¹¹ Penskalaan secara besar adalah solusi jangka pendek untuk mengurangi biaya, namun tidak semua laboratorium memiliki kapasitas dan alasan untuk mengurutkan puluhan atau ratusan genom per hari, terutama dalam praktik klinis di mana dokter hanya memerlukan satu atau beberapa genom orang dalam satu waktu. Kemajuan teknologi

yang diadopsi dan dikembangkan oleh perusahaan rintisan kini menantang status quo dengan solusi yang menjanjikan kecepatan, portabilitas, dan pengurangan biaya. Peningkatan ini dimungkinkan melalui kombinasi penyesuaian mekanis dan pemrosesan sampel, memanfaatkan analisis yang dipercepat kecerdasan buatan untuk mengubah sinyal optik yang dibaca mesin menjadi informasi urutan DNA.^{12,13} Meskipun banyak dari solusi baru ini masih dalam tahap pembuktian konsep, kemajuan kecerdasan buatan dan komputasi membuka jalan menuju demokratisasi pengurutan genom, yang berpotensi memungkinkan adopsi alat yang lebih luas yang saat ini terlalu mahal untuk digunakan secara rutin oleh para dokter.

Kecerdasan buatan dan masa depan pengembangan klinis berbasis genomik

Saat ini, hambatan mendasar dalam pengembangan obat meliputi:

1. Kurangnya pemahaman umum tentang kompleksitas biologis yang membatasi kemampuan kita untuk menentukan jalur yang tepat untuk mengatasi penyakit.
2. Variabilitas antarindividu yang meningkatkan risiko kegagalan obat sepanjang proses pengembangan klinis.

Para farmakolog molekuler semakin banyak menggunakan genomik untuk mencoba dan mengubah *status quo*, mulai dari mempercepat penemuan obat dan memprediksi efikasi obat baru, hingga memberi sinyal akan potensi kejadian keamanan di masa depan, serta memberikan informasi tentang strategi pemilihan pasien. Namun, genomik tidak dapat memberikan nilai yang lebih besar di seluruh rantai nilai penelitian dan pengembangan, hanya sampai batas tertentu karena proses integrasi data klinis dan biomedis dengan genomik belum bisa terjadi dengan baik. Pembelajaran representasi grafik, suatu teknik pembelajaran mesin yang digunakan untuk mengekstrak informasi penting dari jaringan yang terdiri dari berbagai jenis data (termasuk literatur, klinis, dan genomik) dan meningkatkan pemahaman tentang biologi penyakit dalam konteks pasien tertentu, seperti menawarkan solusi baru.¹⁴ Dengan penyempurnaan metode, para farmakolog molekuler akan menyadari manfaat jaringan sebagai alat “pendukung keputusan klinis”, membantu organisasi mereka memprediksi kemanjuran obat pada penyakit target, efek di luar target, dan memprioritaskan kombinasi obat baru.

Kecerdasan buatan dan masa depan berbagi data genom

Masa depan penggunaan data genom semakin terbuka karena perkiraan baru-baru ini bahwa pada tahun 2030 akan ada 60 juta pasien yang sudah diurutkan genomnya secara penuh.^{1,15} Bisnis farmasi dan organisasi layanan kesehatan besar menyadari betapa bermanfaatnya menggabungkan data genomik dengan data pasien lainnya. Namun, pertama-tama, mereka harus menemukan cara untuk mengintegrasikan banyak data “besar” yang masih terfragmentasi dan seringkali disimpan di sejumlah searah terpisah untuk alasan keamanan dan privasi. Pembelajaran gabungan muncul sebagai solusi potensial untuk mengisi celah ini karena semakin banyak data yang dipindahkan ke cloud untuk mendapatkan kekuatan pemrosesan yang lebih besar. Pembelajaran gabungan adalah teknik pembelajaran mesin yang dapat menghasilkan wawasan dari kumpulan data yang terdesentralisasi. Ini memungkinkan pembelajaran mesin untuk dilakukan tanpa berbagi data di tempat terpusat. Dengan menggunakan pembelajaran gabungan pada data genomik dan klinis, pengendali setiap kumpulan data akan memiliki kontrol total atas data kedokteran. Ketika jumlah organisasi yang berkontribusi terhadap infrastruktur gabungan ini meningkat, demikian pula kualitas wawasan kedokteran presisi yang diambil dari kumpulan data meningkat. Kita dapat mencapai wawasan pengobatan tanpa batas.

Kesimpulan

Seiring dengan berkembangnya potensi analisis genom sebagai alat diagnostik secara eksponensial, penerapan kecerdasan buatan pun semakin meningkat dalam menghadapi tantangan tersebut, dengan menargetkan tugas-tugas yang saat ini tidak mungkin atau tidak praktis untuk dilakukan dengan kecepatan atau skala besar dan memecahkan hambatan teknologi yang berdampak pada biaya dan interoperabilitas. Untuk menghilangkan risiko kecerdasan buatan dalam pengambilan keputusan klinis dan memastikan bahwa pengurutan DNA digunakan dengan adil tanpa memperburuk

kesenjangan kesehatan, teknologi, metodologi, dan kebijakan perlu dikembangkan lebih lanjut. Namun, kedepannya kita dapat secara positif berharap pada kemungkinan teknologi ini yang dapat mengubah layanan kesehatan semakin nyata.

DAFTAR PUSTAKA

1. <https://med.stanford.edu/news/all-news/2022/01/>
2. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/>
3. <https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/>
4. <https://www.nostos-genomics.com/>
5. <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1272-6>
6. <https://www2.deloitte.com>
7. <https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/newborns>
8. <https://ourfuturehealth.org.uk/>
9. <https://techcrunch.com/2022/05/31/>
10. <https://www.science.org/>

Terapi *montelukast* pada asma

Alfian Nur Rosyid, Arief Bakhtiar, Daniel Maranatha, Muhammad Amin

Staf Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, RS UNAIR, Surabaya, Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) cabang Jawa Timur

Abstrak

Asma adalah penyakit saluran napas kronis yang dikarakterisasi dengan kondisi inflamasi. Berbagai mediator inflamasi berperan, di antaranya melalui jalur *arachidonic acid* yang berperan sebagai prekursor *leukotriene* dan prostaglandin. *Leukotriene receptor antagonist* (LTRA) telah disetujui sejak tahun 1998 sebagai salah satu terapi pada asma. *Montelukast* adalah salah satu golongan LTRA yang berguna untuk pengendalian asma, termasuk yang disertai rinitis alergi. Dosis 5-10 mg per hari secara rutin direkomendasikan pada asma persisten sebagai pilihan obat pengontrol. LTRA tidak direkomendasikan pada kondisi asma eksaserbasi karena onsetnya yang tergolong lambat, namun LTRA berguna untuk mencegah terjadinya eksaserbasi. LTRA juga diindikasikan pada kasus *exercise-induced asthma* (EIA), dengan cara dikonsumsi 2 jam sebelum memulai latihan. *Montelukast* dapat diberikan sebagai monoterapi maupun sebagai *add-on* pada terapi *long-acting beta2-agonist – inhaled corticosteroid* (LABA-ICS). *Montelukast* dapat diberikan untuk dewasa, anak, dan bayi usia lebih dari 1 tahun, dan lebih baik dikonsumsi pada malam hari untuk mencegah eksaserbasi gejala pada malam menjelang pagi hari. Efek samping yang dapat terjadi di antaranya infeksi saluran napas, sakit perut, diare, termasuk gangguan neuropsikiatri. *Montelukast* tergolong aman diberikan untuk ibu hamil dan menyusui. Dokter hendaknya memberikan edukasi yang baik kepada pasien terkait kepatuhan penggunaan obat dan risiko efek samping yang dapat terjadi. Penggunaan *montelukast* yang rutin satu kali setiap hari bermanfaat pada pencegahan eksaserbasi akut pasien asma.

Kata kunci: asma, LTRA, *montelukast*, antiinflamasi, eksaserbasi

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory respiratory condition caused by various inflammatory mediators, including those from the arachidonic acid pathway, which serves as a precursor for leukotrienes and prostaglandins. Leukotriene receptor antagonists (LTRAs) have been approved since 1998 as a treatment for asthma. *Montelukast* is one of the LTRAs that is useful for asthma control, including cases that accompanied by allergic rhinitis. A daily dose of 5-10 mg is recommended for persistent asthma as the preferred controller. LTRAs are not recommended for acute asthma exacerbation due to their relatively slow onset, but they are beneficial in preventing exacerbations. They are also indicated for exercise-induced asthma (EIA), and can be taken 2 hours prior to exercise. *Montelukast* can be administered as monotherapy or added to LABA-ICS therapy. It is suitable for adults, children, and infants over 1 year of age, preferably taken at night to prevent symptoms in the early morning. Possible side effects include respiratory tract infections, abdominal pain, diarrhea, and neuropsychiatric disorders. *Montelukast* is considered safe for use during pregnancy and breastfeeding. Physicians should provide comprehensive education for patients regarding medication compliance and the potential risks of side effects. Regular daily use of *montelukast* is beneficial in preventing acute exacerbations in asthma patients.

Keywords: asthma, LTRA, *montelukast*, anti-inflammatory, exacerbation

Pendahuluan

Asma adalah penyakit pernapasan kronis yang disebabkan oleh obstruksi jalan napas yang dilatarbelakangi hiperresponsivitas saluran napas, yang dipicu oleh *remodeling* jalan napas yang dimediasi secara imunologis.¹ Serangan asma akut sering dipicu oleh paparan alergen serta aktivitas fisik.² Gejala kardinal asma, seperti batuk, sensasi berat di dada, mengi, dan sesak napas, disebabkan oleh peradangan saluran napas yang melibatkan berbagai jenis sel proinflamasi dan mediator yang memicu bronkokonstriksi.¹

Faktor genetik dan lingkungan berkontribusi pada etiologi asma. Asma menduduki peringkat tinggi di antara penyakit tidak menular kronis yang dialami oleh jutaan orang di seluruh dunia.¹ *Global Asthma Report 2022* menempatkan asma pada peringkat ke-24 di antara penyebab utama disabilitas serta urutan ke-34 di antara penyebab utama beban penyakit, yang diukur dengan parameter *disability-adjusted life years* (DALYs). Setiap hari, sekitar 1.000 orang meninggal karena asma di seluruh dunia.³

Terkait karakteristik sifat kronis pada penyakit asma, banyak obat yang dikembangkan untuk membantu pasien asma mencapai kontrol penyakit serta kualitas hidup yang baik. Salah satu golongan obat yang dikembangkan untuk mencapai keberhasilan pengobatan asma adalah obat yang bekerja dengan menghambat aktivitas *leukotriene* sehingga diharapkan dapat memberikan proteksi dari eksaserbasi penyakit.² Obat antagonis *cysteinyl-leukotrienes* (Cys-LTs) telah dikembangkan dan diluncurkan di pasar, yaitu, *zafirlukast*, *pranlukast*, dan *montelukast*.⁴ Pedoman *Global Initiative for Asthma* (GINA) merekomendasikan penggunaan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA), sebagai salah satu pilihan terapi pada kondisi asma persisten ringan sampai sedang. Inhibitor sintesis *leukotriene* dan antagonis reseptor Cys-LTs bekerja dengan mencegah pelepasan serta efek yang ditimbulkan dari ikatan *leukotriene* dengan reseptornya, sehingga diharapkan mampu mengurangi bronkokonstriksi serta reaksi peradangan jalan napas.² Tulisan ini akan membahas hasil tinjauan pustaka mengenai penggunaan *montelukast*, salah satu golongan LTRA, pada tata laksana kasus asma.

Inflamasi pada asma

Asma dikenal sebagai penyakit inflamasi kronis saluran napas yang ditandai infiltrasi sel-sel inflamasi di saluran napas, seperti sel mast, eosinofil, basofil, dan makrofag.⁵ Adanya stimulus yang berasal dari paparan alergen akan memicu sel menghasilkan berbagai mediator proinflamasi. Sel T *helper 2* (Th2) berperan dalam mengaktifkan kaskade inflamasi dengan melepaskan beberapa jenis *cytokines* seperti *interleukin-4*, *interleukin-5*, dan *interleukin-13*.¹ Selain itu, sel di atas akan merilis *phospholipid* dari *arachidonic acid* yang merupakan asam lemak tak jenuh ganda 20-karbon.⁵ *Arachidonic acid* sebagai prekursor akan menghasilkan *leukotriene* (LT) dan prostaglandin (PG) sehingga terjadi peningkatan LT dan PG sebagai mediator proinflamasi yang berujung pada eksaserbasi asma.^{5,6}

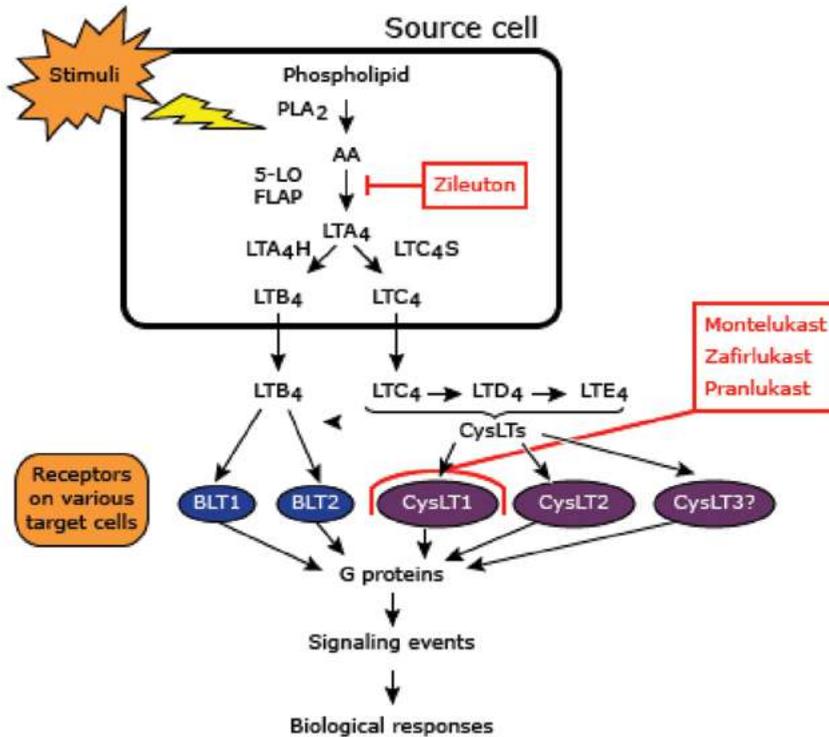
Jalur PG secara normal mengalami keseimbangan antara bronkokonstriksi dan bronkodilatasi. Prostaglandin D2 (PGD2) dan *thromboxane A2* (TXA2) berperan sebagai bronkokonstriktor, sebaliknya prostaglandin E2 (PGE2) dan *prostacycline* berperan sebagai bronkodilator.⁶ *Leukotriene* adalah mediator lipid inflamasi yang kuat, yang dihasilkan oleh sel *myeloid* dan sel kemosensori mukosa pasien asma.⁴ Mediator bronkokonstriksi seperti *cysteinyl-leukotriene* (Cys-LTs) juga memainkan peran penting dalam merangsang kontraksi otot polos, edema pernapasan, peningkatan produksi lendir, serta proses inflamasi lainnya.¹ Pada asma kronis, eosinofil menyebabkan hiperreaktivitas bronkial serta memproduksi *leukotriene*.⁵

Peran *leukotriene* pada asma

Mekanisme kerja obat-obatan golongan LTRA menargetkan pada blokade pengikatan *leukotriene* pada reseptornya untuk menurunkan reaksi inflamasi pada asma.⁴ LTRA berperan dalam mencegah pelepasan *leukotriene* dari sel mast dan eosinofil. LTRA akan menghalangi reseptor *leukotriene* spesifik pada jaringan bronkial, sehingga mencegah

bronkokonstriksi, sekresi lendir, serta edema. LTRA akan mengurangi masuknya eosinofil, sehingga membatasi kerusakan inflamasi di jalan napas.²

Peran *leukotriene* secara alamiah adalah sebagai substansi proinflamasi. *Leukotriene* B₄ (LTB₄), golongan *dihydroxy leukotriene*, berperan penting untuk menarik netrofil dan eosinofil ke saluran napas, sedangkan golongan *sulfidopeptide leukotriene* (LTC₄, LTD₄, dan LTE₄) menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi, peningkatan permeabilitas membran endotel, edema saluran napas, dan peningkatan viskositas dahak menjadi lebih kental.⁶



Gambar 1. Jalur penghambatan leukotriene. Zileuton menghambat 5-lipoxygenase (5-LO), sedangkan montelukast, zafirlukast, dan pranlukast adalah antagonis reseptor CysLT1.⁷

Gambar 1 memperlihatkan jalur inflamasi *arachidonic acid* serta beberapa obat penghambat jalur leukotriene.⁷ Montelukast adalah salah satu obat dari golongan antagonis reseptor leukotriene atau leukotriene receptor antagonist (LTRA).⁴ LTRA telah terbukti efektif dalam mengendalikan asma dengan menghambat bronkokonstriksi dan menekan proses inflamasi. Meskipun ICS tetap menjadi standar emas dalam pengendalian asma, *montelukast* dapat digunakan sebagai monoterapi atau tambahan pada pengobatan asma persisten untuk meningkatkan peluang tercapainya *outcome* yang lebih baik.¹ *Montelukast* menunjukkan profil khasiat dan keamanan yang superior dibandingkan LTRA lainnya, dan menjadi senyawa antileukotrien yang paling banyak dipelajari.⁴

Antileukotriene pada asma

Pada era akhir tahun 1990-an, dasar pengobatan asma bertumpu kepada *beta2-agonist* dan *corticosteroid*. LTRA merupakan salah satu obat antiasma yang baru tersedia dalam 20 tahun terakhir.⁴ *Montelukast* adalah antagonis reseptor

leukotriene yang menunjukkan afinitas serta selektivitas terhadap reseptor *leukotriene cysteinyl* tipe-1 di saluran napas.⁹ *Montelukast* pertama kali disetujui untuk penggunaan klinis oleh FDA pada tahun 1998.⁷

Meskipun mampu menunjukkan efektivitas pada asma, LTRA umumnya digunakan sebagai tambahan atau komplementer dengan penggunaan *corticosteroid* inhalasi atau agen lain.⁸ LTRA juga tidak efektif sebagai pelega (*reliever*) saat terjadi eksaserbasi, sehingga tidak direkomendasikan untuk penanganan kondisi akut.² Agen *antileukotriene* mengurangi respons asma terhadap tes provokasi bronkus.⁷ Obat golongan LTRA dapat bekerja secara efektif jika diminum secara teratur untuk mencegah serangan asma akut.²

Tabel 1. Penggunaan obat golongan *antileukotriene* pada asma persisten.⁷

Nama obat	Sediaan	Dosis bayi	Dosis anak	Dosis dewasa
<i>Montelukast</i>	Granul: 4 mg per paket Tablet kunyah: 4 mg, 5 mg Tablet: 10 mg	12 bulan* sampai 5 tahun: 4 mg granul atau tablet kunyah sekali sehari pada malam hari	6 - 14 tahun: 5 mg tablet kunyah sekali sehari pada malam hari	≥15 tahun dan dewasa: 10 mg tablet sekali sehari pada malam hari
<i>Zafirlukast</i>	Tablet: 10 mg, 20 mg	(Tidak dipelajari)	5 untuk 11 tahun: 10 mg dua kali per hari	≥12 tahun dan dewasa: 20 mg dua kali per hari
<i>Zileuton</i>	Tablet <i>sustained release</i> : 600 mg	(Tidak dipelajari)	(Tidak dipelajari)	≥12 tahun dan dewasa: Tablet <i>sustained release</i> : 600 mg empat kali per hari Tablet <i>extended-release</i> : 1200 mg dua kali per hari
<i>Pranlukast</i> ^Δ	Kapsul: 112,5 mg, 225 mg Granul: 50 mg, 70 mg, 100 mg per paket	24 bulan sampai 5 tahun: 7 sampai 10 mg / kg granul per hari dalam dua dosis terbagi	6 sampai 11 tahun: 7-10 mg / kg per hari dalam dua dosis terbagi (maksimum 225 mg dua kali per hari)	≥12 tahun dan dewasa: 225 mg dua kali perhari

Keterangan:

* Disetujui untuk digunakan pada bayi ≥6 bulan di beberapa negara selain Amerika Serikat.

Δ Dilaporkan terdapat peningkatan transaminase dan hepatoksisitas berat.

Δ Tidak tersedia di Amerika Serikat. Tersedia di Jepang, Meksiko, Venezuela, Turki, dan Korea.

Berikut adalah beberapa penelitian mengenai LTRA yang telah dipublikasikan:

1. *Montelukast vs zafirlukast*: tidak ada data kemanjuran yang mendukung bahwa salah satu dari antagonis CysLT₁ lebih baik dibandingkan lainnya, kedua obat tersedia di Amerika Serikat. Walaupun demikian, *montelukast* umumnya disukai karena digunakan sekali sehari dan dapat dikonsumsi kapan saja dalam kaitannya dengan makanan.⁷

2. *Montelukast vs zileuton*: dalam penelitian *head-to-head* pada 210 pasien dengan asma ringan sampai sedang tanpa obat lain kemudian diberikan *zileuton* atau *montelukast* selama 12 minggu. *Zileuton* menunjukkan kemanjuran yang sedikit lebih besar daripada *montelukast* dalam peningkatan arus puncak ekspirasi (64,8 L/menit [95% CI 54,8-74,7] vs 40,6 L/menit [95% CI 31,3-49,9]), namun perbaikan skor gejala dan tolerabilitas antarkeduanya sebanding. Penelitian ini mendukung keuntungan teoritis *zileuton* dibandingkan antagonis reseptor karena menghambat produksi semua CysLTs dan metabolit 5-LO lainnya termasuk LTB₄, meskipun besarnya perbedaan tampak kecil.⁹

Penggunaan *montelukast* pada asma

Data tahun 2018 dari apotek ritel rawat jalan di Amerika Serikat menyebutkan bahwa sekitar 9,3 juta pasien asma dari berbagai usia mendapatkan resep *montelukast*. Dari jumlah tersebut, sekitar 2,3 juta adalah anak-anak di bawah usia 17 tahun.¹² *Montelukast* adalah obat yang digunakan dengan rute administrasi per oral (tersedia sebagai tablet salut film, tablet kunyah, atau granul) yang disetujui FDA untuk mengobati asma kronis dan profilaksis serta pencegahan bronkokonstriksi akibat olahraga.¹⁰ *Montelukast* tersedia dalam bentuk sediaan tablet atau tablet kunyah dosis 4 mg, 5 mg, serta 10 mg yang dapat diberikan sekali sehari. Obat dapat dikonsumsi sebelum atau sesudah makan.¹¹

Montelukast dapat menginduksi bronkodilatasi setelah 2 jam pemberian oral.⁸ Karena tidak bekerja dengan onset yang tergolong cepat, maka *montelukast* tidak direkomendasikan untuk kondisi akut.¹¹ Pemberian LTRA dapat memberikan manfaat aditif bronkodilatasi bila dipakai bersama dengan *beta2-agonist*.⁸

Berikut adalah beberapa indikasi pemberian *montelukast*:⁸

- Pencegahan dan pengobatan asma kronis dewasa dan anak berusia lebih dari 1 tahun¹³
- Pencegahan gejala asma pada siang dan malam hari⁹
- Pencegahan *exercise-induced bronchoconstriction* (EIB) pada pasien yang berusia lebih dari 6 tahun. Dapat dipakai sebelum latihan untuk mencegah bronkospasme¹¹
- Mengatasi gejala rinitis alergi musiman (bersin, hidung tersumbat, ingus, dan gatal)¹¹ pada anak usia lebih dari 2 tahun.⁸ Manfaat *montelukast* tidak lebih baik daripada efek samping neuropsikiatri pada pasien dengan rinitis alergi, maka *montelukast* hanya digunakan untuk pasien rinitis alergi yang tidak merespons terhadap terapi alternatif¹⁴
- Mengatasi rinitis alergi kronis pada anak lebih dari 6 bulan.⁸

Beberapa rekomendasi regional menyebutkan indikasi pada anak /remaja di atas 15 tahun.⁸

Montelukast umumnya dikonsumsi sekali sehari, dan dapat dikonsumsi pada malam hari untuk mencegah asma dan alergi. Obat ini juga dapat dikonsumsi pagi atau sore untuk mencegah alergi. Obat sebaiknya dikonsumsi 2 jam sebelum olahraga pada pasien yang memiliki EIB, namun hindarkan penggunaan *montelukast* lebih dari sekali sehari untuk mengurangi risiko efek samping.¹¹

Penyelidikan klinis pada dewasa berusia 15 tahun ke atas menunjukkan bahwa tidak ada manfaat klinis tambahan yang diperoleh ketika dosis *montelukast* diberikan lebih dari 10 mg sehari.⁸ Uji klinik *double-blind* pada asma dewasa dan anak berusia 6-14 tahun, didapatkan bahwa *montelukast* dapat mengurangi eosinofil darah perifer sekitar 13-15% dari *baseline* dibandingkan plasebo, sedangkan pada pasien berusia 15 tahun ke atas yang mengalami rinitis alergi musiman, penggunaan *montelukast* menyebabkan pengurangan rata-rata 13% dalam jumlah eosinofil darah perifer bila dibandingkan dengan plasebo.¹³

Data penggunaan antagonis reseptor *cysteinyl leukotriene* (CysLT₁) seperti *montelukast*, *zafirlukast*, dan *pranlukast* tergolong aman selama kehamilan, namun dengan data yang terbatas. Obat tersebut diekskresikan ke dalam air susu ibu tetapi dalam jumlah yang sangat kecil dan dianggap aman untuk bayi. Sebaliknya, *zileuton* dihindari selama kehamilan

karena didapatkan efek samping pada studi reproduksi hewan, namun data untuk ibu menyusui belum diteliti.⁷

Efek samping *montelukast*

Sebuah riset yang dilakukan FDA pada tahun 2008-2009 menemukan kemungkinan *montelukast* untuk menimbulkan efek samping neuropsikiatri seperti agitasi, halusinasi, serta pikiran maupun perilaku bunuh diri, pada individu yang menggunakan obat tersebut.⁸

Efek samping yang umum dari *montelukast* termasuk infeksi saluran pernapasan atas, demam, sakit kepala, sakit tenggorokan, batuk, sakit perut, diare, sakit telinga atau infeksi telinga, flu, pilek, dan infeksi sinus.¹² *Montelukast* dapat menyebabkan perubahan mental yang serius meskipun jarang. Efek agitasi, kecemasan, mimpi buruk yang abnormal, depresi, gangguan memori, halusinasi, kesulitan tidur, perubahan perilaku, bahkan upaya bunuh diri telah dilaporkan dapat dialami pasien asma yang mengonsumsi *montelukast*. Efek ini dapat terjadi bahkan beberapa waktu setelah obat telah dihentikan.¹¹

LTRA tergolong kurang efektif dibandingkan ICS terutama untuk eksaserbasi (*evidence A*). Sebelum meresepkan *montelukast*, dokter hendaknya mempertimbangkan rasio manfaat dan risikonya. Pasien hendaknya diberikan penjelasan tentang risiko efek samping neuropsikiatri. Pada tahun 2020, FDA mengeluarkan perintah untuk menambahkan “*box warning*” tentang efek samping serius kesehatan mental pada pengguna *montelukast*.¹⁵ Dokter hendaknya memberikan edukasi kepada pasien asma tentang pengetahuan asma dan pentingnya kepatuhan berobat guna meningkatkan kesembuhan dan mencegah kekambuhan.¹⁶

Pemberian obat LTRA setiap hari dapat diindikasikan sebagai terapi pengontrol pilihan pada *track 1* maupun *track 2* dalam panduan Global Initiative for Asthma tahun 2023. LTRA tidak direkomendasikan sebagai pelega (*reliever*). LTRA dapat mulai diberikan pada pasien pada *step 2* dengan keterbatasan indikasi, efikasi, dan keamanan.¹⁵

Kesimpulan

Montelukast adalah obat dari golongan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) yang berguna sebagai obat untuk pencegahan eksaserbasi dan pengobatan asma persisten. Dosis yang digunakan umumnya 5-10 mg dan tersedia dalam bentuk sediaan tablet atau tablet kunyah yang dapat dikonsumsi pasien satu kali sehari pada malam hari, sebelum atau sesudah makan. *Montelukast* dapat diberikan bersamaan dengan obat pengontrol lain seperti ICS-LABA maupun sebagai monoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikram A, Kumar V, Taimur M, Khan MA, Fareed S, Barry HD. Role of Montelukast in Improving Quality of Life in Patients with Persistent Asthma. *Cureus*. 2019;11(6):e5046.
2. Berger A. Science commentary: What are leukotrienes and how do they work in asthma? *BMJ*. 1999; 319(7202):90.
3. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2022;26(1):1–104.
4. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2(1):47–58.
5. Woods JW, Evans JF, Ethier D, et al. 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-activating protein are localized in the nuclear envelope of activated human leukocytes. *J Exp Med* 1993;178(6):1935–46.
6. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997;17(1 Pt 2):3S-12S.
7. Joshua A Boyce. Antileukotriene agents in the management of asthma. https://www.uptodate.com/contents/antileukotriene-agents-in-the-management-of-asthma?search=montelukast&source=search_result&selectedTitle=2~88&usage_type=default&display_rank=1#H1. 2023.
8. Drug Bank. Montelukast. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00471>. 2024.
9. Kubavat AH, Khippal N, Tak S, et al. A randomized, comparative, multicentric clinical trial to assess the efficacy and safety of zileuton extended-release tablets with montelukast sodium tablets in patients suffering from chronic persistent asthma. *Am J Ther* 2013;20(2):154–62.
10. US Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis Risks may include suicidal thoughts or actions. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. 2020.
11. Harrison R, Wermuth, Talel Badri, Veronica Takov. Montelukast. *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/>. 2023.
12. WebMD. Montelukast SODIUM - Uses, Side Effects, and More. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-6478-8277/montelukast-oral/montelukast-oral/details>.
13. Sánchez G, Buitrago D. Effect of Montelukast 10 mg in Elderly Patients with Mild and Moderate Asthma Compared with Young Adults. Results of a Cohort Study. *Open Respir Med J* 2018;12(1):67–74.
14. Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, Abdullah B. Efficacy of Montelukast in Allergic Rhinitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2020;80(17):1831–51.
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). 2023.
16. Puspitasari AD, Prabawati BM, Rosyid AN. Community knowledge and attitude in recognizing asthma symptoms and using medication for asthma attacks: A cross-sectional study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021;32(4).

Hubungan pemberian kemoterapi fase induksi terhadap fungsi hati pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan

Fahira Mulya Suhady, Selvi Nafianti, Rina Amelia, Irma Sepala Sari Siregar

Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

RSUP Haji Adam Malik Medan

Abstrak

Leukemia menduduki urutan sepuluh besar penyakit kanker terbanyak yang umumnya diderita oleh anak-anak. Pengobatan yang paling sering digunakan pada leukemia adalah kemoterapi. Kemoterapi pada leukemia dibagi menjadi beberapa fase, fase induksi termasuk salah satu fase kemoterapi paling singkat dan intensif. Agen kemoterapi yang digunakan dalam fase induksi umumnya memiliki potensi efek samping berupa gangguan fungsi hati. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan pemberian kemoterapi terhadap fungsi hati pada pasien anak dengan leukemia yang menjalani fase induksi di RSUP Haji Adam Malik Medan pada tahun 2021-2023. Penelitian ini merupakan penelitian analitik perbandingan dengan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik, Medan, tahun 2021-2023 sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data menggunakan rekam medis dengan uji statistik Wilcoxon. Dari 100 pasien anak penderita leukemia, nilai *mean* dan standar deviasi kadar enzim *aspartate aminotransferase* (AST) sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi fase induksi adalah $30,21 \pm 23,235$ dan $37,11 \pm 25,223$; serta kadar enzim *alanine transaminase* (ALT) memiliki rerata sebesar $48,37 \pm 62,824$ dan $61,48 \pm 64,301$. Hasil uji Wilcoxon antara pemberian kemoterapi fase induksi dengan parameter fungsi hati AST dan ALT menunjukkan nilai $p < 0,05$. Terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian kemoterapi fase induksi dengan nilai parameter fungsi hati AST dan ALT pada pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik, Medan, tahun 2021-2023.

Kata kunci: kemoterapi, fase induksi, AST, ALT, leukemia

Abstract

Leukemia is one of the top ten most common cancers with high incidence in children. One of the main treatment modalities for leukemia is chemotherapy. Chemotherapy for leukemia is divided into several phases, one of them is induction phase, which is usually the shortest and the most intensive phase. Chemotherapeutic agents that are often used in induction phase have several risk of adverse reactions, one of them is hepatic impairment. This study aims to evaluate the effect of induction chemotherapy towards liver function of pediatric patients with leukemia at RSUP Haji Adam Malik, Medan from 2021-2023. This is a comparative analytical study with cross-sectional design. The sample used in this study was pediatric patients with leukemia at Haji Adam Malik Hospital in Medan in 2021-2023 that meet the inclusion and exclusion criteria. Data were collected using medical records and analysed using Wilcoxon statistical test. From 100 pediatric patients with leukemia, the mean and standard deviation values of aspartate aminotransferase (AST) enzyme level before and after induction phase chemotherapy were 30.21 ± 23.235 and 37.11 ± 25.223 , and the alanine transaminase (ALT) enzyme level had the average of 48.37 ± 62.824 and $61,48 \pm 64,301$. Result of Wilcoxon test showed p value of < 0.05 . There was a significant relationship

between administration of induction phase chemotherapy and the level of AST and ALT as parameter of liver function in pediatric patients with leukemia at Haji Adam Malik Hospital Medan in 2021-2023.

Keywords: chemotherapy, induction phase, AST, ALT, leukemia

Pendahuluan

Leukemia adalah kanker yang menyerang sel darah muda (baru terbentuk). Umumnya leukemia menyerang sel darah putih, tetapi pada beberapa kasus leukemia dapat bermula dari tipe sel darah lainnya.¹ Dalam 5 tahun terakhir terdapat 41.701 kasus leukemia di Indonesia. Oleh karena itu, leukemia menduduki urutan sepuluh besar penyakit kanker terbanyak di Indonesia dengan 14.979 kasus baru dan 11.530 kematian akibat penyakit ini.⁵ Leukemia banyak diderita oleh anak-anak dengan rentang usia 0-10 tahun. Data menunjukkan terdapat 28% kasus leukemia pada anak, diikuti oleh kanker otak dan tumor sistem saraf lainnya (27%).¹⁰ Di Indonesia, prevalensi leukemia didominasi oleh laki-laki dengan prevalensi 6,8% dan perempuan dengan prevalensi 4,4%.⁵

Modalitas utama yang digunakan dalam tata laksana leukemia adalah kemoterapi. Kemoterapi dalam leukemia dibagi dalam beberapa fase, yaitu fase induksi, fase konsolidasi (intensifikasi), dan fase pemeliharaan (setelah konsolidasi). Fase induksi adalah fase singkat dan intensif yang berlangsung sekitar satu bulan.² Tujuan kemoterapi fase induksi adalah menghasilkan (menginduksi) remisi. Hal ini berarti sel-sel leukemia tidak lagi ditemukan dalam sampel sumsum tulang, sel-sel normal kembali, dan jumlah darah menjadi normal. Pemberian kemoterapi dilakukan dengan menggunakan kombinasi beberapa obat.³ Umumnya kombinasi obat yang digunakan untuk kemoterapi fase induksi pada leukemia adalah *vincristine*, golongan *anthracycline* (*daunorubicin* atau *doxorubicin*), *steroid* seperti *prednisone* atau *dexamethasone*, dan *L-asparaginase*.⁹ Fase konsolidasi adalah fase intensif yang berlangsung selama beberapa bulan.² Tujuan kemoterapi fase konsolidasi adalah membunuh sel-sel yang mungkin selamat dari kemoterapi fase induksi serta menghentikannya kembali dan/atau menyebar ke sistem saraf pusat.³ Fase pemeliharaan adalah fase yang kurang intensif dan biasanya berlangsung selama dua tahun.² Tujuan fase pemeliharaan adalah mempertahankan durasi remisi dan mencegah leukemia datang kembali.³ Penggunaan obat-obatan kemoterapi pada pasien leukemia yang sedang melakukan kemoterapi mungkin dapat menimbulkan efek terhadap gangguan fungsi hati. Selain efek pengobatan, gangguan fungsi hati dapat disebabkan oleh adanya infiltrasi sel kanker ke organ hati.¹³

Penggunaan *vincristine* terbukti mengakibatkan peningkatan sementara kadar enzim transaminase.⁴ Selain itu, dilaporkan pula bahwa 5-10% pasien dengan riwayat penggunaan *vincristine* mengalami peningkatan sementara dan asimtomatik dari kadar serum aminotransferase yang berpotensi menyebabkan kemungkinan terjadinya cedera hati meskipun hal ini sangat jarang ditemukan.¹¹ Penggunaan obat golongan *anthracycline* (*daunorubicin* atau *doxorubicin*) juga memiliki beberapa catatan laporan mengenai efek samping yang mengancam jiwa.¹² Abnormalitas enzim pada hati juga dilaporkan pada pengguna obat *asparaginase*.⁴

Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian kemoterapi fase induksi terhadap fungsi hati pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023.

Metode penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik perbandingan dengan mengambil nilai rata-rata fungsi hati pasien anak dengan leukemia sebelum dan setelah menjalani kemoterapi fase induksi. Pengumpulan data yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan metode pengumpulan data sekunder dengan data rekam medik yang diperoleh dari RSUP Haji Adam Malik Medan. Data pasien anak dengan leukemia berusia di atas 1 tahun sampai kurang dari 18 tahun yang dibutuhkan sebagai variabel penelitian adalah jenis kelamin, usia, serta kadar serum AST dan ALT yang dipilih berdasarkan waktu

pemeriksaan awal kemoterapi fase induksi dan akhir kemoterapi fase induksi. Data yang sudah terkumpul dianalisis dan diolah menggunakan aplikasi SPSS dengan uji beda *mean* ($p < 0,05$).

Hasil

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 100 pasien anak penderita leukemia, didapatkan persentase pasien anak dengan leukemia berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Jumlah pasien anak laki-laki adalah 58 orang (58%) sedangkan jumlah pasien anak perempuan adalah 42 orang (42%). Berdasarkan usia, anak penderita leukemia fase induksi paling banyak berusia 1-5 tahun dengan jumlah 53 orang (53%), diikuti dengan pasien anak berusia 6-10 tahun yang berjumlah 31 orang (31%), pasien anak berusia 11-15 tahun berjumlah 12 orang (12%), dan pasien anak berusia 16-17 tahun berjumlah 4 orang (4%). Data pasien berdasarkan distribusi jenis kelamin dan usia dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Penelitian ini juga memperoleh hasil untuk rata-rata kadar fungsi hati AST dan ALT pada anak penderita leukemia sebelum diberikan kemoterapi fase induksi di RSUP Haji Adam Malik Medan adalah $30,21 \pm 23,235$ dan $48,37 \pm 62,824$. Sementara itu, setelah pemberian kemoterapi, kadar fungsi hati mengalami peningkatan menjadi $37,11 \pm 25,223$ dan $61,48 \pm 64,301$. Data pengukuran ini dapat dilihat pada **Tabel 2**. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar fungsi hati AST dan ALT sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi fase induksi pada anak penderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan ($p \leq 0,05$) dengan selisih rata-rata AST dan ALT sebesar -6,9 dan -13,11 (**Tabel 3**). Dari hasil ini maka dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan pemberian kemoterapi fase induksi terhadap fungsi hati pada pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan.

Tabel 1. Distribusi frekuensi karakteristik pasien anak dengan leukemia yang menjalani fase induksi

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
1 – 5 tahun	53	53,0
6 – 10 tahun	31	31,0
11 – 15 tahun	12	12,0
16 – 17 tahun	4	4,0
Jenis kelamin		
Laki-laki	58	58,0
Perempuan	42	42,0

Tabel 2. Rata-rata kadar serum enzim penanda fungsi hati (AST dan ALT) pada pasien anak dengan leukemia sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi

Kadar serum enzim penanda fungsi hati	Pengukuran kemoterapi fase induksi	Mean \pm SD
AST	Sebelum	$30,21 \pm 23,235$
	Sesudah	$37,11 \pm 25,223$
ALT	Sebelum	$48,37 \pm 62,824$
	Sesudah	$61,48 \pm 64,301$

Tabel 3. Uji *Wilcoxon* kadar serum enzim penanda fungsi hati (AST dan ALT) pada pasien anak dengan leukemia sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi

Kadar serum enzim penanda fungsi hati	Pengukuran kemoterapi fase induksi	Mean difference	<i>p</i>
AST	Sebelum	6,9	0,0001*
	Sesudah		
ALT	Sebelum	13,11	0,0001*
	Sesudah		

Leukemia akut lebih sering terjadi pada laki-laki di hampir semua usia, dan fenomena ini masih belum dapat dijelaskan. Berdasarkan hasil dari penelitian ini, didapatkan bahwa pasien anak yang menderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023 didominasi oleh pasien anak laki-laki dibandingkan pasien anak perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Huang *et al.* (2022) yang menyatakan ASR pria (6,3) atau 40% lebih tinggi daripada wanita (4,5) di seluruh dunia.⁶ Selain itu, data GLOBOCAN pada tahun 2020 juga menyatakan bahwa kasus leukemia di Indonesia didominasi oleh laki-laki dengan prevalensi 6,8% dan perempuan 4,4%.

Pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023 dalam penelitian ini juga digolongkan berdasarkan usia dan didapatkan hasil balita berusia 1-5 tahun lebih berisiko menderita leukemia, diikuti dengan pasien anak berusia 6-10 tahun, pasien anak berusia 11-15 tahun, dan pasien anak berusia 16-17 tahun. Data GLOBOCAN pada tahun 2020 juga menunjukkan bahwa leukemia banyak diderita oleh anak-anak dengan rentang usia 0-10 tahun. Leukemia merupakan kanker dengan angka kejadian yang paling tinggi pada anak, di mana 75% kasus terjadi pada anak di bawah usia 6 tahun. Tingkat kejadian tahunan leukemia berbeda-beda di seluruh dunia, sekitar 1-4 kasus baru per 100.000 anak-anak di bawah usia 15 tahun, dengan kejadian puncak pada usia sekitar 2-5 tahun.⁸

Pasien leukemia memerlukan penilaian fungsi hati yang cermat sebelum memulai kemoterapi untuk menentukan obat mana yang sesuai atau harus dimodifikasi. Kelainan tes fungsi hati pada pasien sesudah kemoterapi mungkin disebabkan oleh regimen obat atau karena proses perjalanan penyakit.⁷ Hati adalah situs utama untuk metabolisme banyak obat-obatan sehingga potensi efek samping obat pada organ hati harus diperhitungkan saat pemberian dosis. Menurut penelitian terdahulu, seiring dengan penggunaan obat *vincristine*, terjadi pula peningkatan sementara kadar enzim transaminase.⁴ Dalam penelitian lain, disebutkan pula bahwa 5-10% pasien dengan riwayat penggunaan *vincristine* mengalami peningkatan sementara dan asimtomatik kadar serum aminotransferase yang dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya cedera hati meskipun hal ini sangat jarang ditemukan.¹¹ Selain itu, penggunaan obat golongan *anthracycline* (*daunorubicin* atau *doxorubicin*) juga memiliki beberapa catatan laporan efek samping yang mengancam jiwa. Hal ini dibuktikan melalui abnormalitas dari tes fungsi hati pada 8 orang pasien dari penelitian tersebut.⁴

Selama pengobatan leukemia akut, kadar ALT, AST, dan bilirubin total (BT) meningkat sebagai respons terhadap kemoterapi.⁹ Hasil penelitian yang dilakukan di RSUP Haji Adam Malik Medan juga menunjukkan bahwa peningkatan serum enzim fungsi hati AST dan ALT memiliki korelasi dengan pemberian regimen obat-obatan kemoterapi fase induksi. Hal ini disajikan pada tabel 3 yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kadar serum fungsi hati (AST dan ALT) sebelum dan sesudah pemberian kemoterapi fase induksi pada anak penderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023 ($p \leq 0,05$) dengan selisih rata-rata AST dan ALT sebesar 6,9 dan 13,1. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa pemberian kemoterapi fase induksi memiliki hubungan bermakna terhadap fungsi hati pada pasien anak

dengan leukemia.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Singapura dan Amerika Serikat, dengan hasil 10,7% dan 53,9% pasien leukemia limfoblastik akut yang menerima *L-asparaginase* masing-masing memiliki kadar transaminase hati dan transaminitis derajat 3 atau 4. Sebuah penelitian dari Belanda melaporkan kejadian hiperbilirubinemia derajat 3 atau 4 dan peningkatan ALT pada 10% dan 26% pasien. Penelitian lain yang dilakukan oleh Islam, *et al.* (2020) juga menyatakan terdapat peningkatan serum total bilirubin, ALT, dan AST sebagai respons dari obat kemoterapi fase induksi pada pasien leukemia.⁶

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan persentase kasus leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023 pada anak laki-laki lebih besar dibandingkan dengan anak perempuan. Sementara itu, persentase usia pasien anak dengan leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023 paling banyak ditemukan pada usia balita. Persentase data penilaian fungsi hati menunjukkan peningkatan kadar fungsi hati AST dan ALT yang signifikan sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi pada anak penderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik tahun 2021-2023. Berdasarkan temuan tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara pemberian kemoterapi fase induksi terhadap parameter fungsi hati AST dan ALT pada anak penderita leukemia di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2021-2023.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Leukemia. American cancer Society. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia.html>. 2023. [accessed 12 April 2023]
2. American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/treating/chemotherapy.html> 2018. [Accessed 13 Mei 2023]
3. Cancer Council NSW. Chemotherapy for ALL. Cancer Council NSW. Available from: <https://www.cancercouncil.com.au/acute-lymphoblastic-leukaemia/treatment/chemotherapy/> 2022. [Accessed 1 Februari 2024]
4. Grigoria, . an& O'brien CB. Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014 2(2) 95–102.
5. Global Burden of Cancer Study. Qualitative Research. Indonesia: Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> 2021. [Accessed 12 April 2023]
6. Huang J, Chan SC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. *Frontiers in Oncology* 2022;12:1–15.
7. Islam T, Rahman AKMS, Hasan MK, Jahan F, Mondal MC, Ferdoudhi S, et al. Liver Function Tests in Patients of Acute Leukemia Before and After Induction Chemoterapy. *Journal of Biosciences and Medicines* 2020;8(2):11-21.
8. Lufityanti A, Fadraersada J, dan Masruhim MA. Pola Pengobatan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* 2016;4(1):1–6.

9. Mekonnen AT and Wondmeneh TG. Evaluation of Liver Function Tests to Identify Hepatotoxicity Among Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Who are Receiving Chemotherapy Induction. *Scientific Reports* 2022;12(1):1–17.
10. National Cancer Institute. Chemotherapy to Treat Cancer. National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy> 2022. [Accessed 12 Mei 2023]
11. National Institute of Health. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Vinca Agents National Institute of Health. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547989/> 2020. [Accessed 18 Juni 2023]
12. National Institute of Health. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Doxorubicin National Institute of Health. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548622/> 2018. [Accessed 18 Juni 2023]
13. Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Sipkins DA. Leukaemia: A Model Metastatic Disease. *Nature Reviews Cancer* 2021;21(7):461–75.

Terapi tambahan Predimenol pada osteoarthritis: serial laporan kasus

Rizaldy Taslim Pinzon

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana/RS Bethesda, Yogyakarta

Abstrak

Osteoarthritis merupakan suatu kelainan muskuloskeletal yang dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan terganggunya aktivitas hidup sehari-hari (*activities of daily living/ADL*). Degenerasi sendi yang terjadi pada osteoarthritis dapat menimbulkan beberapa manifestasi klinis seperti nyeri, bengkak, kaku, dan terbatasnya pergerakan pada sendi, yang menyebabkan penderita osteoarthritis mengalami hambatan dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Tulisan ini melaporkan serial kasus pasien osteoarthritis KL2-KL3 dengan berbagai penyakit penyerta. Terapi awal yang diberikan adalah *paracetamol* 500 mg tiga kali sehari yang dikombinasikan dengan terapi tambahan Predimenol 200 mg dua kali sehari. Pada observasi yang dilakukan setelah terapi selama dua minggu, kami mengamati perbaikan yang signifikan dalam penurunan intensitas nyeri dan mobilitas. Predimenol juga dilaporkan dapat ditoleransi dengan baik pada semua pasien.

Kata kunci: Predimenol, osteoarthritis, nyeri, terapi tambahan

Abstract

Osteoarthritis is a musculoskeletal disorder that can significantly reduce quality of life and causing difficulties in performing activities of daily living (ADL). Joint degeneration in osteoarthritis can cause several clinical manifestations such as pain, swelling, stiffness, and movement limitation in the joints, which can impair patients' ability to carry out daily life activities. This paper reports a series of case report of patients with KL2-KL3 osteoarthritis with multiple comorbidities. Paracetamol 500 mg three times daily was given as initial therapy, combined with Predimenol 200 mg twice daily. After two weeks treatment, we observed a significant reduction in pain intensity as well as improvement in mobility. Predimenol was well tolerated among those subjects.

Keywords: Predimenol, osteoarthritis, pain, add-on therapy

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu bentuk nyeri di usia lanjut yang dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup serta terganggunya aktivitas hidup sehari-hari.¹ Ketidakmampuan seseorang dalam menyelesaikan aktivitas harian akibat

nyeri OA dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pada individu tersebut.² Degenerasi sendi pada osteoarthritis menyebabkan beberapa manifestasi klinis seperti nyeri, pembengkakan, kekakuan, dan keterbatasan gerak pada sendi. Manifestasi klinis inilah yang dapat mempersulit para penderitanya dalam melakukan aktivitas hidup sehari-hari.¹ Apabila tidak segera ditangani secara optimal, osteoarthritis dapat menyebabkan disabilitas sendi artikulasi, hingga menyebabkan kematian.³

Saat ini, pedoman penatalaksanaan farmakologi untuk nyeri pada osteoarthritis adalah dengan pemberian *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID), analgesik, serotonin, *norepinephrine reuptake inhibitors*, dan *corticosteroid* intraartikular.⁴ Pemberian terapi farmakologi saat ini relatif lebih berfokus pada upaya mengurangi rasa nyeri dan gejala yang ditimbulkan pada osteoarthritis saja. Tantangan utama pada penggunaan golongan obat-obatan tersebut umumnya adalah efek samping dari obat yang dapat berpotensi menyebabkan komplikasi dan gangguan pada organ tubuh lain. Hal ini relatif lebih teramat pada subjek yang berusia lanjut dengan komorbiditas, oleh karena itu, dokter perlu mempertimbangkan dengan saksama terkait rasio manfaat dan risiko dari pemberian obat-obatan tersebut serta dapat mulai mempertimbangkan alternatif pengobatan lain.⁴

Tren menunjukkan adanya peningkatan penggunaan pengobatan tradisional, khususnya di Indonesia.⁵ Pengobatan tradisional yang berasal dari tanaman dilaporkan memiliki sifat antioksidan yang tinggi serta potensi efek samping atau toksisitas yang rendah.⁶ Indonesia merupakan suatu negara yang kaya akan sumber daya alam (SDA) serta memiliki potensi yang besar dalam bahan baku utama obat herbal. Salah satu jenis tanaman yang dapat dijumpai di Indonesia adalah tanaman mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), di mana tanaman ini memiliki banyak catatan manfaat, salah satunya memiliki aktivitas antiinflamasi.⁷

Ekstrak mahkota dewa mengandung *phalerin*, *flavonoid*, *alkaloid*, *saponins*, *polyphenol*, *tanin*, serta senyawa-senyawa yang bersifat antimikroba.⁸ Kandungan mahkota dewa yang telah diteliti lebih lanjut mengenai efek analgesik dan antiinflamasi adalah *flavonoid*. *Flavonoid* memiliki peran dalam menurunkan kadar prostaglandin E2 (PGE2) di dalam tubuh dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2), di mana hal ini dapat memberikan efek analgesik. Dengan terhambatnya pembentukan PGE2, maka akan terjadi penghambatan pembentukan *cytokine* proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6.⁷

Penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa pemberian terapi ekstrak mahkota dewa memiliki peranan dalam meringankan rasa nyeri tanpa efek samping berupa perdarahan saluran cerna, serta memiliki kemungkinan untuk meningkatkan fungsi sendi yang mengalami osteoarthritis.⁹ Laporan kasus serial ini mengukur efikasi dan keamanan terapi tambahan dengan ekstrak mahkota dewa pada terapi standar (*paracetamol*) terhadap penurunan nyeri pasien osteoarthritis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

Serial kasus

Dilaporkan lima kasus nyeri osteoarthritis yang berobat di RS Bethesda Yogyakarta. Semua kasus adalah OA lutut yang ditegakkan diagnosisnya dengan pemeriksaan fisik (perubahan bentuk sendi, nyeri tekan, bengkak, dan krepitasi lutut). Semua pasien memiliki OA lutut bilateral dengan predominansi satu sisi. Pemeriksaan radiografi terstandar dengan posisi berdiri dikerjakan pada semua pasien untuk satu lutut dengan predominansi nyeri untuk menentukan derajat radiografi Kellgren dan Lawrence sesuai rekomendasi terstandar.

Data derajat nyeri sebelum dan sesudah pemberian terapi selama 14 hari diukur dengan skor *numeric pain scale* (0-10). Semua pasien memiliki derajat nyeri sedang (4-6). Nyeri diklasifikasikan berdasar aktivitas pasien (istirahat, berjalan). Tata laksana nonfarmakologi dengan edukasi aktivitas, penurunan berat badan, dan menghindari *weight-bearing activity*

dikerjakan pada semua pasien. Data komorbiditas dan komedikasi diperoleh secara terstandar dari modul rekam medis elektronik RS Bethesda Yogyakarta. Semua pasien memiliki minimal satu komorbiditas vaskular (riwayat infark miokardium, riwayat *stroke*, hipertensi, diabetes) yang dibuktikan dari diagnosis dokter dan pengobatan penyerta.

Berdasarkan pada *grading* risiko gastrointestinal, semua pasien memiliki risiko sedang-tinggi untuk komplikasi gastrointestinal berdasarkan usia, penyakit penyerta, dan komedikasi (contoh: aspirin dosis rendah). Terapi tambahan dengan Predimenol yang berasal dari ekstrak mahkota dewa 2x200 mg diberikan selama 2 minggu. Pengukuran nyeri dicatat oleh pasien selama minggu pertama dan minggu kedua (saat kunjungan ulang). Semua pasien memperoleh *paracetamol* 500 mg, yang dapat dikonsumsi per 6 jam sekali setiap harinya bila nyeri. Pelaporan efek samping dilakukan pada saat kunjungan. *Verbal informed consent* sebagai bagian dari pelayanan diperoleh pada semua subjek, dan tidak ada informasi terkait identitas subjek yang diungkap ke publik. **Tabel 1** menunjukkan karakteristik subjek dalam hal derajat nyeri, komorbiditas, dan komedikasi. Hasil observasi setelah menjalani terapi selama dua minggu dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Karakteristik subjek dengan OA lutut pada laporan kasus serial

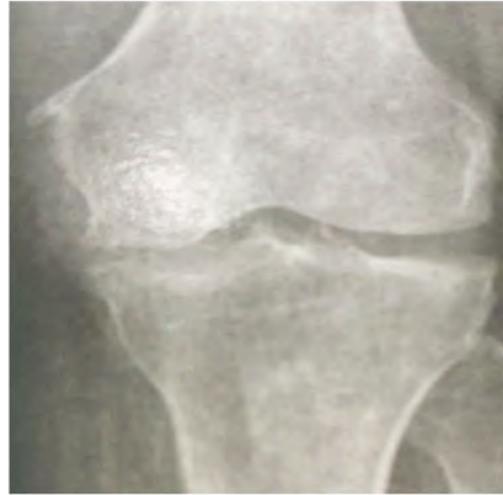
Subjek	Jenis kelamin/ usia	Onset	Derajat Kellgren Lawrence	Komorbiditas
1	Perempuan/ 63	6 bulan	3 (kanan)	<i>Stroke</i> iskemik, hipertensi
2	Perempuan/ 59	8 bulan	3 (kiri)	Jantung iskemik, diabetes
3	Laki-laki/ 65	6 bulan	2 (kanan)	<i>Stroke</i> iskemik, diabetes
4	Perempuan/ 61	8 bulan	3 (kanan)	Hipertensi, diabetes, riwayat gangguan saluran cerna
5	Perempuan/ 62	12 bulan	3 (kanan)	<i>Stroke</i> iskemik, riwayat gangguan saluran cerna

Tabel 2. Hasil observasi setelah menjalani terapi selama dua minggu

Subjek	Jenis kelamin/ usia	Baseline skor numeric pain scale	Skor numeric pain scale setelah terapi	Profil keamanan
1	Perempuan/ 63	6	2	Tidak ada efek samping
2	Perempuan/ 59	6	3	Tidak ada efek samping
3	Laki-laki/ 65	5	2	Sebah sesaat
4	Perempuan/ 61	6	3	Tidak ada efek samping
5	Perempuan/ 62	6	3	Tidak ada efek samping



Gambar 1. Hasil radiologi KL3 (subjek 1)



Gambar 2. Hasil radiologi KL2 (subjek 3)



Gambar 3. Hasil radiologi KL3 (subjek 4)

Pembahasan

Dari hasil pengamatan yang dilakukan, terapi dengan Predimenol yang ditambahkan pada terapi standar *paracetamol* pada pasien OA lutut dengan komorbiditas terbukti efektif memperbaiki keluhan nyeri setelah pemberian selama dua minggu. Semua pasien dalam serial kasus ini memiliki komorbiditas dan komedikasi yang meningkatkan risiko efek samping maupun interaksi obat dengan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan pengamatan menunjukkan tidak ada efek samping yang serius setelah pemberian pengobatan. Semua pasien memperoleh terapi standar dengan *paracetamol* 500

mg, yang dapat dikonsumsi per 6 jam sekali setiap harinya bila terdapat keluhan nyeri.

Laporan kasus serial ini menunjukkan potensi manfaat dari Predimenol dalam tata laksana nyeri, terutama pada subjek dengan komorbiditas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahmadi didapatkan hasil bahwa mahkota dewa terbukti dapat menurunkan tingkat nyeri pasien penderita osteoarthritis. Ekstrak mahkota dewa sebanyak 330 mg jika diberikan selama 14 hari, mampu memberikan efek penurunan nyeri yang setara *meloxicam* 7,5 mg dengan durasi terapi yang sama. Lebih jauh lagi, mahkota dewa dinilai memiliki profil keamanan yang lebih baik untuk dikonsumsi pasien usia 60 tahun ke atas karena minimnya efek samping yang ditimbulkan dibandingkan dengan obat-obatan golongan OAINS.⁵

Predimenol atau DLBS1442 merupakan ekstrak bioaktif dari mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) yang telah terstandarisasi dan dipatenkan. Studi yang dilakukan oleh Tandrasasmita mendapatkan hasil bahwa DLBS1442 dapat membantu meredakan nyeri sindrom premenstruasi, dismenore, nyeri perut, dan gejala lain yang berkaitan dengan sindrom premenstruasi. Dalam studi ini dijelaskan bahwa DLBS1442 memiliki senyawa yang dapat menurunkan aktivitas pensinyalan NF- κ B, sehingga terjadi penurunan ekspresi iNOS, COX-2, cPLA2, dan MMP-9.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Salman mendapatkan hasil bahwa ekstrak dauh mahkota dewa memiliki kandungan seperti *phalerin*, *flavonoid*, *alkaloid*, *saponins*, *polyphenol*, *tanin*, serta senyawa yang bersifat antimikroba. Semua senyawa ini menghasilkan efek analgesik, antioksidan, serta antiinflamasi. Kandungan *flavonoid* berperan menurunkan ekspresi prostaglandin E2 (PGE2) di dalam tubuh dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase 2* (COX-2). Dengan terhambatnya pembentukan PGE2, maka akan terjadi penghambatan pembentukan *cytokine* proinflamasi seperti *interleukin-1 β* dan *interleukin-6*. Selain itu, dengan terhambatnya pembentukan *cytokine* proinflamasi serta pembentukan PGE2, maka kandungan *flavonoid* pada mahkota dewa juga memiliki peran dalam mencegah proses degradasi dan *remodeling* tulang rawan.⁷

Ye & Zhou dalam kajiannya memperlihatkan bahwa *flavonoid* memiliki peran sebagai zat antiinflamasi yang dapat menghambat perburukan osteoarthritis dengan cara menonaktifkan jalur NF- κ B, menurunkan *cytokine* inflamasi, serta menghambat degradasi matriks tulang rawan. Teraktivasi jalur pensinyalan NF- κ B pada sendi dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko seperti trauma, peradangan, usia, serta obesitas. Teraktivasi jalur pensinyalan NF- κ B dapat memicu peningkatan ekspresi IL-1 β , IL-6, TNF α , serta enzim katabolik lainnya yang pada akhirnya dapat meningkatkan degradasi kolagen tipe II dan degradasi matriks tulang rawan.¹¹

Patogenesis dan progresivitas osteoarthritis dipicu oleh berbagai macam faktor risiko yang dapat menyebabkan trauma pada sendi. Stres mekanis pada sendi juga menyebabkan terstimulasinya *cytokine* proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β).^{11,12} Pada tahap berikutnya IL-1 β akan memacu mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, *nitric oxide*, prostaglandin E2 (PGE2), serta meningkatkan beberapa mediator katabolik. Adanya peningkatan mediator katabolik dan mediator inflamasi ini juga akan menyebabkan proses degradasi matriks tulang rawan.¹² Apabila degenerasi sendi diartrosis ini tidak segera ditangani, maka akan merangsang terjadinya *remodeling* tulang subkondral. *Remodeling* tulang subkondral akan diikuti dengan peningkatan volume tulang dan perkembangan pembuluh darah yang mengandung saraf sensorik. Hal inilah yang menyebabkan rasa nyeri, kekakuan, hingga disabilitas pada sendi.^{11,12}

Kesimpulan

Pemberian terapi tambahan dengan Predimenol pada pasien osteoarthritis (*grade* 2-3) dengan komorbiditas yang mendapatkan *paracetamol* terbukti efektif dalam menurunkan derajat nyeri pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clynes MA, Jameson KA, Edwards MH, Cooper C, Dennison EM, Cooper C. Impact of osteoarthritis on activities of daily living: does joint site matter? *Aging Clin Exp Res*. 2019;0(0):0.
2. Costenoble A, Knoop V, Vermeiren S, Vella RA, Debain A, Rossi G, et al. A Comprehensive Overview of Activities of Daily Living in Existing Frailty Instruments: A Systematic Literature Search 2021;61(3):12–22.
3. Kraus VB, Vincent TL. Chapter 246 Osteoarthritis. In: *Goldman-Cecil Medicine Twenty Sixth Edition*. 2021. p.1698-703.e2.
4. Lindler BN, Long KE, Taylor NA, Lei W. Use of Herbal Medications for Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Medicines* 2020;7(11):67.
5. Rahmadi AR, Dewi S, Nawawi A, Adnyana IK, Wachjudi RG. Effectivity and safety of mahkota dewa fruit extract compared to meloxicam (*Phaleria macrocarpa fructus*) on osteoarthritis. *Indones J Rheumatol*. 2018;8(1):20–5.
6. Mohamed Mahzir KA, Abd Gani SS, Hasanah Zaidan U, Halmi MIE. Development of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruits Using Response Surface Methodology Focused on Phenolics, Flavonoids and Antioxidant Properties. *Molecules* 2018;23(4):1–22.
7. Salman, Saputri M, Mustika I. Ethanol Extract Analgesics Activities of Mahkota Dewa Leaves (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) For In Vivo. *J Pharm Sci*. 2021;4(1):12–20.
8. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, et al. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*. 2020;25(22):1–39.
9. Pinzon R. Closing the Gap of Unmet Needs in Inflammatory Pain Management: Case Series of Predimenol for Pain. *Medicinus* 2021;34: 29–33.
10. Tandrasasmita OM, Sutanto AM, Arifin PF, Tjandrawinata RR. Anti-inflammatory, antiangiogenic, and apoptosis-inducing activity of DLBS1442, a bioactive fraction of *Phaleria macrocarpa*, in a RL95-2 cell line as a molecular model of endometriosis. *Int J Womens Health* 2015;7:161-9.
11. Ye Y, Zhou J. The protective activity of natural flavonoids against by targeting NF- κ B signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1117489.
12. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1–15.



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

Pengembangan formula nanoemulsi minyak cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) dan ekstrak siwak (*Salvadora persica*) serta uji aktivitasnya terhadap bakteri dari saliva mencit galur BALB/C

Siti Fatimah Zahro¹, Safira Prisyia Dewi², Amirah Adlia¹, Heni Rachmawati^{1,2}

¹ Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

² Pusat Penelitian Nanosains dan Nanoteknologi, Institut Teknologi Bandung

Abstrak

Mulut merupakan habitat bagi sekitar 700 spesies bakteri yang dapat memicu gangguan, jika kebersihan mulut tidak terjaga. Salah satu upaya menjaga kebersihan mulut adalah dengan menggunakan *mouthwash* atau obat kumur. Saat ini masih banyak beredar obat kumur di pasaran yang mengandung alkohol padahal penggunaan alkohol dalam obat kumur dapat menimbulkan beberapa efek samping setelah pemakaian. Di sisi lain terdapat bahan alam yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri mulut seperti *Salvadora persica* dan *Syzygium aromaticum*. Minyak cengkeh merupakan minyak atsiri yang kurang stabil, sehingga pada penelitian ini dikembangkan formula nanoemulsi minyak cengkeh dengan penambahan ekstrak siwak. Formula akhir nanoemulsi diuji aktivitas antibakterinya terhadap bakteri dari saliva mencit galur BALB/c melalui penentuan konsentrasi hambat minimum (KHM). Pada formula akhir, diperoleh nanoemulsi dengan ukuran 22,4 nm dengan indeks polidispersitas 0,385, zeta potensial -2,1 mV dan pH 7,15. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa nanoemulsi yang ditambahkan dan tidak ditambahkan ekstrak siwak memiliki KHM terhadap bakteri saliva mencit sebesar 6,25 mg/ml. Hal ini disebabkan karena KHM dari minyak cengkeh adalah 6,25 mg/mL sedangkan dari ekstrak siwak adalah 12,5 mg/ml sehingga jumlah ekstrak dalam formula tidak dapat menurunkan KHM nanoemulsi. Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa nanoemulsi stabil terhadap 2 siklus beku-cair dan masih dapat diterima pada penyimpanan selama 4 minggu dalam suhu 4°C. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa formula yang dikembangkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri saliva mencit BALB/c dan memiliki stabilitas yang cukup baik selama 4 minggu dengan suhu penyimpanan 4°C.

Kata kunci: mulut, bakteri, ekstrak siwak, minyak cengkeh, nanoemulsi

Abstract

Mouth is a habitat for approximately 700 species of bacteria that potentially cause disorders if oral hygiene is neglected. Maintaining oral hygiene can be carried out by using mouthwash. Currently, there are still many mouthwash products on the market that contain alcohol, even though the use of alcohol in mouthwash can cause several side effects. On the other hand, there are natural ingredients that are known for their antibacterial activity against oral bacteria, such as miswak extract and clove oil. Clove oil is an essential oil with poor stability, so in this study, we developed a nanoemulsion formula of clove oil with the addition of miswak extract. The nanoemulsion formula will be tested for antibacterial activity using mice saliva by determining the minimum inhibitory concentration. In the characterization, we obtained nanoemulsion with a size

of 22.4 nm, polydispersity index of 0.385, zeta potential of -2.1 mV, and pH of 7.15. The results of the antibacterial activity test show that the nanoemulsion, with or without miswak extract, has a minimum inhibitory concentration against bacteria in mice saliva of 6.25 mg/ml. This is because the minimum inhibitory concentration of clove oil and miswak extract is 6.25 mg/ml and 12.5 mg/ml, respectively, so the added amount of extract in the formula cannot reduce the overall minimum inhibitory concentration of the nanoemulsion. Result of stability test showed that the nanoemulsion was stable for 2 freeze-thaw cycles and still considered acceptable for storage for 4 weeks at a temperature of 4°C. Therefore, it can be concluded that the developed formula has antibacterial activity against BALB/c mice saliva bacteria and has good stability for 4 weeks at storage temperature of 4°C.

Keywords: mouth, bacteria, miswak extract, clove oil, nanoemulsion

Pendahuluan

Rongga mulut merupakan salah satu bagian tubuh yang berperan dalam sistem pencernaan serta menjadi salah satu jalan masuk dan keluarnya udara. Mulut terdiri dari banyak bagian, beberapa di antaranya adalah lidah, gigi, gusi, dan pipi bagian dalam. Selain itu, terdapat juga kelenjar saliva yang berada di bawah lidah. Rongga mulut memiliki suhu rata-rata 37°C dan pH saliva normal berkisar antara 6,2-7,6.^{1,2} Kondisi ini menjadikan mulut menjadi habitat banyak spesies bakteri. Suhu 37°C merupakan suhu yang ideal untuk bertahan hidup bagi banyak spesies bakteri. Selain itu, saliva juga dapat menjadi media transportasi nutrisi untuk bakteri, dan pH 6,5-7,5 juga merupakan pH yang mendukung keberlangsungan hidup banyak spesies bakteri. Terdapat sekitar 700 spesies bakteri di dalam mulut, baik aerob maupun anaerob.¹ Terdapat beberapa bakteri utama dalam mulut yang sehat, di antaranya mencakup bakteri *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Prevotella*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Granulicatella*, *Capnocytopaga*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, dan genus *Fusobacterium*.³ Secara umum, bakteri dalam rongga mulut berperan dalam menjaga homeostasis oral, melindungi rongga mulut, serta mencegah perkembangan penyakit dengan membentuk biofilm.⁴ Namun beberapa bakteri dapat menjadi patogen apabila dipicu oleh buruknya *oral hygiene*, contohnya bakteri *Streptococcus* yang dapat menyebabkan karies gigi dan *Fusobacterium* yang dapat menyebabkan gangguan periodontal. Kedua gangguan mulut tersebut merupakan gangguan yang paling sering terjadi pada orang dengan *oral hygiene* yang buruk. Sekitar 42,71% anak dan 28,70% orang dewasa terkena karies gigi di seluruh dunia pada tahun 2019, dan sekitar 19% orang dewasa dunia mengalami gangguan periodontal pada tahun 2019.⁵ Selain bakteri yang telah disebutkan, di dalam mulut juga ditemukan bakteri yang bukan berhabitat di mulut seperti bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* yang kemungkinan masuk ke dalam mulut akibat paparan lingkungan luar.⁶

Upaya menjaga *hygiene* mulut salah satunya dilakukan dengan rutin menjaga kebersihan mulut melalui sikat gigi dan menggunakan *mouthwash*. Rutinitas menyikat gigi yang dilanjutkan dengan berkumur dapat dikatakan cukup efektif dalam menjaga kesehatan mulut. Akan tetapi, terdapat cukup banyak produk *mouthwash* yang beredar di masyarakat mengandung alkohol yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dalam mulut. Alkohol merupakan senyawa yang cukup sering digunakan dalam sediaan farmasi, dengan ketentuan pembatasan kandungannya dalam setiap jenis sediaan. Pada *mouthwash*, kadar alkohol yang digunakan berkisar di bawah 27%. Meskipun tergolong aman, penggunaan alkohol dalam obat kumur memiliki beberapa efek samping seperti iritasi pada permukaan mukosa, nyeri, dan sensasi terbakar pada rongga mulut setelah pemakaian.⁷

Di sisi lain, terdapat banyak bahan alam yang memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan bakteri mulut seperti kayu siwak dan minyak cengkeh. Kayu siwak mengandung senyawa *benzyl isothiocyanate* serta metabolit sekunder tanin, flavonoid, saponin, dan sterol.⁸ Ekstrak etanol siwak diketahui dapat menghambat pertumbuhan bakteri oral *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, dan *Klebsiella pneumoniae*.⁹ Sedangkan minyak cengkeh mengandung senyawa utama eugenol, β -*caryophyllene*, dan eugenol asetat.¹⁰ Minyak cengkeh juga diketahui dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*.^{11,12}

Kemampuan ekstrak siwak dan minyak cengkeh dalam menghambat bakteri mulut perlu diuji lebih lanjut pada sampel bakteri dari rongga mulut. Saliva merupakan media yang cukup untuk merepresentasikan sampel bakteri dalam mulut. Oleh karena itu, akan dilakukan pengujian aktivitas antibakteri dari ekstrak siwak dan minyak cengkeh pada sampel saliva yang diambil dari hewan percobaan mencit galur BALB/c. Saliva mencit galur BALB/c diketahui menjadi habitat beberapa bakteri yang juga ditemukan di mulut manusia seperti *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*.¹³ Ekstrak siwak dan minyak cengkeh akan diformulasikan menjadi *mouthwash*, namun karena minyak cengkeh merupakan minyak atsiri dan memiliki rasa yang menyengat maka akan dikembangkan menjadi nanoemulsi. Nanoemulsi merupakan emulsi yang memiliki ukuran globul berkisar 20-200 nm dan memiliki kestabilan yang cukup baik.¹⁴ Pembuatan nanoemulsi ini diharapkan dapat menjadi sarana untuk meningkatkan penerimaan dan stabilitas minyak cengkeh.

Metode Penelitian

Penapisan fitokimia simplisia

Sekitar 1 kg batang kayu siwak dicacah dan dikeringkan, kemudian dilakukan penggilingan hingga diperoleh serbuk simplisia kayu siwak. Pada simplisia yang diperoleh dilakukan penapisan fitokimia untuk mengetahui senyawa dalam simplisia menggunakan metode sebagaimana diuraikan dalam pustaka *Biological and Phytochemical Screening of Plants*.¹⁴

Flavonoid

Sebanyak 0,1 gram ekstrak ditambahkan 2 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit dan disaring dalam keadaan panas. Sebanyak 0,5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi lalu ditambahkan 10 mg serbuk magnesium, 0,1 ml HCl pekat, dan 0,5 ml *amyl alcohol*. Campuran kemudian dikocok dan dibiarkan memisah. Simplisia dikatakan mengandung flavonoid, jika muncul warna kuning, jingga, atau merah.

Alkaloid

Sebanyak 0,2 gram ekstrak dimasukkan ke dalam mortar dan ditambahkan 1 ml HCl 2 N kemudian digerus. Campuran disaring dan filtrat ditambahkan 0,5 mL amonia 25% dan diekstraksi cair-cair dengan 2 ml kloroform. Lapisan kloroform diambil dan sebagian diteteskan pada kertas saring dan direaksikan dengan pereaksi Dragendorff. Sisa lapisan kloroform diekstraksi cair-cair dengan 1 ml HCl 2 N dan diambil lapisan airnya. Sebanyak 0,5 ml lapisan air dimasukkan ke dalam dua tabung reaksi yang berbeda. Tabung pertama direaksikan dengan pereaksi Mayer dan tabung kedua direaksikan dengan pereaksi Dragendorff. Simplisia dikatakan mengandung alkaloid, jika muncul warna merah bata yang bertahan selama 15 menit.

Tanin

Sebanyak 0,1 gram ekstrak ditambahkan 2 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit dan disaring dalam keadaan panas. Sebanyak 0,5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tiga tabung yang berbeda. Pada tabung pertama ditambahkan 0,1 ml larutan FeCl_3 5%; pada tabung kedua dimasukkan 0,1 ml gelatin 10%; dan pada tabung ketiga dimasukkan 0,1 ml pereaksi Stiasny dan dipanaskan. Simplisia dikatakan mengandung tanin, jika pada tabung pertama terdapat perubahan warna menjadi biru kehitaman dan pada tabung kedua terbentuk endapan putih. Jika muncul warna merah muda pada tabung ketiga, maka dapat dikatakan bahwa simplisia mengandung tanin katekat. Selanjutnya, tabung ketiga disaring, lalu filtrat ditambahkan 0,1 ml natrium asetat 1 M dan 0,1 ml FeCl_3 5 %. Jika terdapat perubahan warna menjadi biru kehitaman, maka dikatakan bahwa simplisia mengandung tanin galat.

Saponin

Sebanyak 0,1 gram simplisia ditambahkan 2 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit dan disaring dalam keadaan panas. 1 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian tabung dikocok selama 10 detik. Diamati kestabilan busa selama 10 menit dan setelah penambahan beberapa tetes HCl 2 N. Simplisia dikatakan mengandung saponin, jika terbentuk buih setinggi 1 – 10 cm yang bertahan selama 10 menit dan stabil setelah penambahan HCl 2 N.

Kuinon

Sebanyak 0,1 gram ekstrak ditambahkan 2 ml air panas kemudian dididihkan selama 15 menit dan disaring dalam keadaan panas. Sebanyak 0,5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan beberapa tetes NaOH 1 N. Simplisia dikatakan mengandung kuinon, jika muncul warna merah.

Kumarin

Dibuat kertas saring NaOH dengan mencelupkan kertas saring ke dalam NaOH 1 N dan dibiarkan mengering. Sebanyak 0,05 gram simplisia ditambahkan 0,5 ml kloroform kemudian diteteskan ke atas kertas saring NaOH dan dibiarkan mengering. Kertas saring diamati di bawah sinar UV 366 nm. Simplisia dikatakan mengandung kumarin, jika berflouresensi kuning atau hijau di bawah UV 366 nm.

Steroid/triterpenoid

Sebanyak 0,1 gram simplisia dimasukkan ke dalam mortar dan ditambahkan 2 ml eter kemudian digerus. Campuran disaring dan dimasukkan ke dalam cawan penguap kemudian dibiarkan menguap. Beberapa tetes pereaksi Liebermann-Burchard ditambahkan ke dalam cawan penguap tersebut dan diamati perubahan warna yang terjadi. Simplisia dikatakan mengandung steroid/triterpenoid, jika muncul warna hijau-biru atau merah-ungu setelah penetasan reagen.

Ekstraksi

Sebanyak 200 g simplisia siwak dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 x 24 jam. Ekstrak dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental, lalu dilakukan penghitungan rendemen ekstrak dengan rumus berikut:

$$\frac{\text{Bobot ekstrak kental}}{\text{Bobot simplisia yang diekstraksi}} \times 100$$

Pembuatan diagram terner

Diagram terner dibuat dengan memodifikasi komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Surfaktan dan kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 40 HCO dan PEG 400. Kombinasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk membuat diagram pseudoterner seperti pada penelitian Syukri *et al.*^[15] dengan beberapa modifikasi (**Tabel 1**).

Tabel 1. Kombinasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk pembuatan diagram terner

Formula	Minyak Cengkeh	PEG 40 HCO	PEG 400
A	2	5	3
B	1	6	3
C	2	6	2
D	1	7	1
E	1	7	2
F	2	7	1
G	2	7	2

H	1	8	1
I	1,5	8	1
J	2	8	0,5
K	2	8	1
L	1	9	1
M	1	11	1

Nanoemulsi dari semua kombinasi dibuat menggunakan metode *self nanoemulsifying*. Minyak cengkeh dan PEG 40 HCO dicampur menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit, kemudian ditambahkan PEG 400 dan diaduk selama 2 jam. Selanjutnya campuran fasa minyak disonikasi menggunakan *homogenizer bath* selama 1 jam kemudian ditambahkan fasa air sebanyak 5 kali bobot fasa minyak dan diaduk hingga homogen. Sampel dikatakan sebagai nanoemulsi bila menghasilkan hasil akhir yang jernih.

Penentuan formula optimum

Tiga formula nanoemulsi dengan kandungan minyak tertinggi akan diuji lebih lanjut untuk menentukan formula yang optimum. Pada ketiga formula tersebut dilakukan penentuan ukuran globul, indeks polidispersitas, kapasitas teremulsifikasi, dan stabilitas terhadap sentrifugasi. Penentuan ukuran globul dan indeks polidispersitas dilakukan menggunakan instrumen *particle size analyzer* Horiba SZ-100. Stabilitas kinetik ditentukan dengan melakukan sentrifugasi pada kecepatan 12000 rpm selama 15 menit dan dilihat adanya pemisahan fasa. Penentuan kapasitas teremulsifikasi dilakukan dengan menentukan jumlah minyak bebas dalam tiap formula nanoemulsi. Sebanyak 500 µl nanoemulsi dimasukkan ke dalam nanosep 3K Omega kemudian disentrifugasi pada kecepatan 10000 Xg selama 30 menit. Sampel yang tidak tertahan pada bagian atas nanosep diambil dan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 280 nm. Konsentrasi minyak bebas ditentukan menggunakan persamaan kalibrasi pada rentang konsentrasi 15 hingga 45 ppm. Kapasitas teremulsifikasi ditentukan menggunakan rumus di bawah ini:

$$\frac{\text{Jumlah minyak yang digunakan} - \text{Jumlah minyak bebas}}{\text{Jumlah minyak yang digunakan}} \times 100$$

Formula nanoemulsi yang optimum dipilih berdasarkan kriteria: nilai indeks polidispersitas <0,5, stabil terhadap sentrifugasi, dan memiliki kapasitas teremulsifikasi terbesar.

Pengembangan dan karakterisasi formula akhir

Formula yang terpilih kemudian ditambahkan ekstrak siwak dan beberapa eksepian yang meliputi BHT, *xylitol*, dan sukralosa. Formula akhir yang ditetapkan selanjutnya dilakukan karakterisasi meliputi penentuan ukuran globul, indeks polidispersitas, potensial zeta, morfologi, pH, dan bobot jenis.

Ukuran globul, indeks polidispersitas, dan potensial zeta ditentukan dengan instrumen *particle size analyzer* Horiba SZ-100. Morfologi nanoemulsi diambil menggunakan TEM dengan *negative staining* UranylLess. Penentuan pH dilakukan menggunakan pH meter. Nanoemulsi yang diharapkan adalah yang memiliki ukuran di bawah 200 nm, indeks polidispersitas <0,5, memiliki bentuk sferis, dan pH berada dalam rentang 6,2–7,6.

Pengambilan sampel saliva mencit dan identifikasi bakteri

Metode pembiakan bakteri dari saliva mencit diadaptasi dari penelitian Rodrigue, et al.¹³ Saliva mencit diambil dari 5 mencit jantan galur BALB/c menggunakan kertas saring steril kemudian dimasukkan ke dalam media TSBYE 0,3% dan diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Bakteri yang tumbuh kemudian diidentifikasi melalui pewarnaan Gram, uji katalase,

dan uji Voges-Proskauer. Pada penelitian ini, uji identifikasi lebih bertujuan mengkonfirmasi kesamaan jenis bakteri dengan sampel pada penelitian Rodrigue *et al.*¹³

Pewarnaan Gram

Pewarnaan Gram dilakukan dengan meletakkan 2-3 ose kultur bakteri cair ke permukaan kaca preparat steril dan ditunggu hingga mengering. Setelah mengering, ditetaskan kristal violet ke atas sampel bakteri dan dibiarkan selama 1 menit kemudian kristal violet dibuang dan sampel dibilas dengan akuades. Reagen lugol ditambahkan pada bakteri dan dibiarkan selama 1 menit kemudian reagen dibuang dan sampel bakteri dibilas dengan etanol 95% hingga bilasan jernih lalu dibilas dengan akuades. Selanjutnya, ditambahkan reagen Fuchsin dan dibiarkan selama 1 menit kemudian dibilas dengan akuades. Kaca preparat dikeringkan pada suhu ruang kemudian diamati di bawah mikroskop. Bakteri dikatakan Gram positif jika tampak berwarna ungu dan dikatakan Gram negatif jika tampak berwarna merah.

Uji katalase

Sejumlah kultur bakteri cair berusia 18-24 jam diambil menggunakan *cotton swab* steril, lalu dimasukkan ke dalam H₂O₂ 3%. Adanya gelembung menandakan terjadinya reaksi positif katalase. Adapun bakteri yang positif katalase diantaranya *Bacillus*, *Staphylococci*, *Micrococcaceae*, *Capylobacter coli*, dan *Escherichia coli*.¹⁶

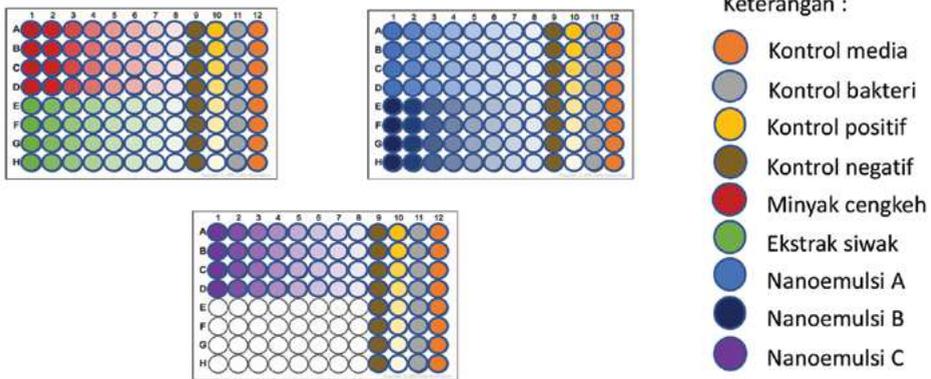
Uji Voges-Proskauer

Uji Voges-Proskauer dilakukan dengan menginokulasikan kultur bakteri yang berusia 18-24 jam ke dalam media MRVP kemudian diinkubasi selama 48 jam. Selanjutnya biakan bakteri dalam media MRVP direaksikan dengan 2 tetes alfa naftol dan 6 tetes KOH 40%. Adanya lapisan violet menandakan keberadaan bakteri *Streptococcus viridans*. Adapun bakteri yang positif uji Voges-Proskauer diantaranya *Listeria*, *Enterobacteriaceae*, dan *Streptococcus* kelompok viridian kecuali *Streptococcus vestibularis*.¹⁷

Penentuan konsentrasi hambat minimum (KHM) formula akhir

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan menentukan KHM dari formula optimum yang terpilih (Nanoemulsi A), formula akhir tanpa ekstrak siwak (Nanoemulsi B), dan formula akhir (Nanoemulsi C), kemudian dibandingkan dengan KHM minyak cengkeh dan ekstrak siwak. Metode penentuan KHM mengikuti panduan dalam *Clinical and Laboratory Standard M07*.¹⁸

Sekitar 1 ml biakan bakteri yang berusia 18-24 jam dalam media TSBYE 0,3% diambil dan diencerkan ke dalam media baru hingga diperoleh kekeruhan 0,5 McFarland atau absorbansi pada rentang 0,08-0,13 pada panjang gelombang 625 nm. Suspensi bakteri kemudian diencerkan 1:20 untuk memperoleh 5×10^6 CFU/ml bakteri.



Gambar 1. Skema plat sumur dalam penentuan KHM minyak cengkeh, ekstrak siwak, dan nanoemulsi

Penentuan KHM dilakukan menggunakan *well plate* 96 dengan volume tiap sumur sejumlah 100 µl (**Gambar 1**). Media yang digunakan dalam pengujian ini adalah TSBYE 0,3% dan kontrol positif yang digunakan adalah *tetracycline* HCl 1 mg/ml. Kolom 12 digunakan untuk kontrol media, kolom 11 digunakan untuk kontrol bakteri, kolom 10 digunakan untuk kontrol positif, kolom 9 digunakan untuk kontrol negatif, dan selebihnya digunakan untuk sampel. Adapun skema pengujian adalah sebagai berikut:

Sebanyak 100 µl media dimasukkan ke dalam sumur kontrol media, kontrol bakteri, kontrol positif, dan sampel, sedangkan pada sumur kontrol negatif dimasukkan sejumlah 50 µl media. Pada sumur sampel dicampurkan media dan sampel dengan perbandingan 1:1 kemudian dilakukan pengenceran 2 kali dari sumur sebelumnya. Hal ini dilakukan juga pada sumur kontrol positif. Pada sumur kontrol negatif dicampurkan media dan air (untuk sampel nanoemulsi) atau DMSO 5% (untuk sampel minyak cengkeh dan ekstrak siwak) dengan perbandingan 1:1. Selanjutnya, 10 µl suspensi bakteri 5×10^6 CFU/ml dimasukkan ke semua sumur kecuali sumur kontrol sampel dan kontrol media. *Well plate* kemudian diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C.¹⁵

Uji stabilitas formula akhir

Uji stabilitas yang dilakukan meliputi uji stabilitas beku-cair dan uji stabilitas penyimpanan. Metode yang digunakan diadaptasi dari penelitian Ullah *et al.* dan Campelo *et al.*^{19,20} Satu siklus uji stabilitas beku-cair dilakukan dengan menyimpan sampel pada suhu -20°C selama 23 jam kemudian pada suhu ruang selama 2 jam, pengujian ini dilakukan sebanyak 3 siklus dan pada setiap siklusnya dilakukan pengukuran ukuran globul, indeks polidispersitas, serta pH. Stabilitas penyimpanan dilakukan pada suhu penyimpanan 4°C dan 40°C selama 4 minggu. Dilakukan pengukuran ukuran globul, indeks polidispersitas, dan pH pada minggu ke-1; 2; 3; dan 4.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan fitokimia

Hasil penapisan fitokimia menemukan bahwa bahwa simplisia kayu siwak mengandung saponin, steroid/triterpenoid, dan kumarin. Halawany (2012) menyebutkan bahwa dalam kayu siwak terdapat metabolit sekunder tanin, flavonoid, saponin, dan sterol.⁸ Perbedaan ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, di antaranya perbedaan tempat tumbuh tanaman, waktu panen, dan perlakuan pada simplisia.

Tabel 2. Hasil penapisan fitokimia ekstrak etanol siwak

Penapisan	Hasil
Flavonoid	-
Fenol	-
Tanin	-
Kuinon	-
Saponin	+
Steroid/triterpenoid	+
Alkaloid	-
Kumarin	+

Hasil rendemen ekstrak

Dari 100 gram simplisia kayu siwak, diperoleh ekstrak kental sebanyak 13,42 gram, maka rendemen ekstrak yang diperoleh adalah:

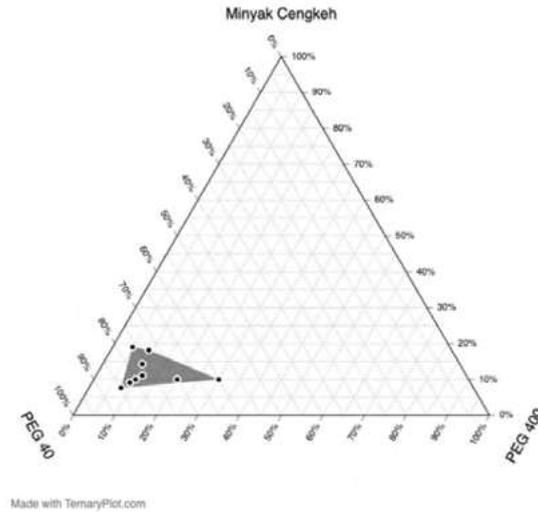
$$\frac{13,42}{100} \times 100 = 13,42$$

Diagram terner

Dari semua formula yang diuji, diperoleh beberapa formula dengan hasil jernih yang menandakan terbentuknya nanoemulsi.

Tabel 3. Visual hasil kombinasi

Formula	Kombinasi (Minyak : PEG 40 HCO : PEG 400)	Hasil
A	2 : 5 : 3	Keruh
B	1 : 6 : 3	Jernih
C	2 : 6 : 2	Keruh
D	1 : 7 : 1	Jernih
E	1 : 7 : 2	Jernih
F	2 : 7 : 1	Keruh
G	2 : 7 : 2	Keruh
H	1 : 8 : 1	Jernih
I	1,5 : 8 : 1	Jernih
J	2 : 8 : 0,5	Jernih
K	2 : 8 : 1	Jernih
L	1 : 9 : 1	Jernih
M	1 : 11 : 1	Jernih



Gambar 2. Diagram terner nanoemulsi minyak cengkeh

Pada **Gambar 2**, terlihat formula yang menghasilkan nanoemulsi adalah formula B, D, E, H, I, J, K, L, dan M. Semua formula tersebut memiliki kandungan surfaktan PEG 40 HCO sebesar >60% fasa minyak. Jika dibandingkan dengan volume sediaan yang dibuat, PEG 40 HCO yang dibutuhkan untuk membuat nanoemulsi minyak cengkeh adalah sekitar >10%. Dari diagram terner di atas, terlihat bahwa formula I, J, dan K merupakan formula yang memiliki persentase minyak terbanyak.

Penentuan formula optimum

Berdasarkan diagram terner, dipilih formula I, J, dan K yang merupakan formula dengan kandungan minyak terbanyak untuk diuji lebih lanjut dan dipertimbangkan sebagai formula akhir. Ukuran globul pada ketiga sampel berkisar antara 13-18 nm dengan formula I memiliki ukuran globul yang terkecil dan formula J memiliki ukuran globul yang terbesar. Indeks polidispersitas pada ketiga sampel berada di bawah 0,5 dengan formula I memiliki indeks polidispersitas terendah dan formula J memiliki indeks polidispersitas tertinggi. Indeks polidispersitas di bawah 0,5 ini menunjukkan bahwa ukuran globul nanoemulsi homogen. Data ukuran dan indeks polidispersitas ketiga sampel tertera pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Data ukuran dan PI nanoemulsi

Formula	Ukuran globul (nm)	PI
I	13,4	0,125
J	16,8	0,274
K	17,3	0,267

Pada uji stabilitas kinetik dengan sentrifugasi, ketiga sampel menunjukkan kondisi stabil setelah sentrifugasi ditandai dengan tidak adanya pemisahan fasa pada ketiga sampel nanoemulsi.

Tabel 5. Hasil pengujian sentrifugasi

Formula	Sebelum	Sesudah
I		Tidak terjadi pemisahan fasa
J		Tidak terjadi pemisahan fasa
K		Tidak terjadi pemisahan fasa

Penentuan kapasitas teremulsifikasi dilakukan dengan menghitung jumlah minyak bebas dalam sampel menggunakan kurva kalibrasi yang telah dibuat dari minyak cengkeh 15-45 ppm dalam etanol pro-analisis. Adapun kurva kalibrasi yang diperoleh adalah:

$$y = 0,0192x - 0,0186 \quad r^2 = 0,9987$$

Dengan y merupakan absorbansi dan x merupakan konsentrasi minyak. Dari persamaan tersebut, konsentrasi yang diperoleh dikonversi menjadi bobot menggunakan persamaan berikut:

Tabel 6. Data kapasitas minyak cengkeh teremulsifikasi

Formula	Jumlah minyak bebas dalam 0,5 ml sampel (mg)	Jumlah minyak total dalam 0,5 ml sampel (mg)	Kapasitas teremulsifikasi
I	0,2710	15,3976	98,24%
K	3,7660	17,1510	78,04%
J	0,5621	15,2326	96,31%

Hasil penentuan kapasitas teremulsifikasi menunjukkan formula I memiliki kapasitas teremulsifikasi terbesar sebesar 98,24%, kemudian formula K sebesar 78,04%, dan formula J sebesar 96,31%. Hal ini dapat disebabkan dari komposisi minyak yang lebih kecil dan penggunaan kosurfaktan yang lebih banyak memungkinkan kemampuan emulsifikasi lebih besar. Berdasarkan hal tersebut, dari ketiga pengujian dipilih formula I untuk dikembangkan menjadi formula akhir.

Pengembangan dan karakterisasi formula akhir

Formula I selanjutnya dikembangkan dengan penambahan eksipien dan ekstrak siwak. Adapun formula yang akan digunakan sebagai formula akhir terdapat pada **Tabel 7**.

Tabel 7. Formula akhir nanoemulsi

Bahan	Jumlah
Fasa Minyak	
Minyak cengkeh	1.5 g
BHT	7,5 mg
PEG 40	8 g
PEG 400	1 g
Fasa Air	
Ekstrak siwak	25 mg/ml
Sukralosa	150 mg
<i>Xylitol</i>	600 mg
Dapar pH 7,6	Ad 5x fasa minyak

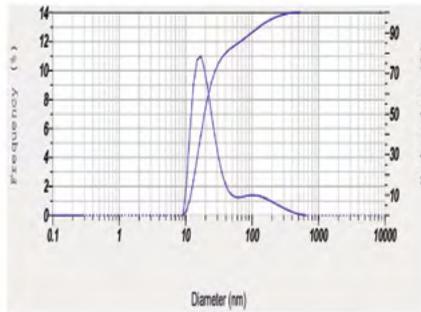
Nanoemulsi yang dibuat dengan formula di atas memiliki penampilan yang jernih dan berwarna kekuningan akibat penambahan ekstrak siwak. pH formula akhir ini sebesar 7,15, nilai pH ini sesuai untuk penggunaan sediaan di rongga mulut karena masih berada pada rentang pH normal mulut yaitu 6,2-7,6.¹



Gambar 3. Visual nanoemulsi formula akhir

Karakterisasi formula nanoemulsi

Ukuran globul dan indeks polidispersitas dari formula akhir lebih besar dibandingkan dengan formula sebelum penambahan eksipien. Formula akhir memiliki ukuran globul sebesar 22,4 nm dan indeks polidispersitas 0,385.

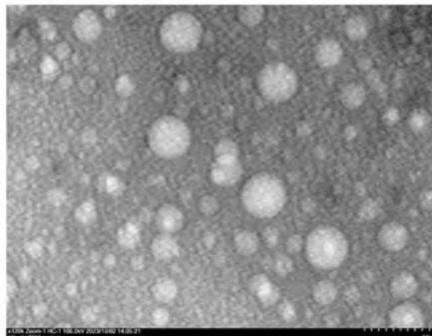


Gambar 4. Kurva distribusi ukuran partikel formula akhir nanoemulsi minyak cengkeh

Perbedaan ukuran globul dan indeks polidispersitas nanoemulsi dengan formula I terjadi karena penambahan bahan lain seperti ekstrak dan eksipien pada formula akhir. Namun, peningkatan ini masih dalam cakupan ukuran globul nanoemulsi dan indeks polidispersitas masih di bawah nilai 0,5 atau masih dikategorikan terdispersi secara homogen.²¹

Nilai zeta potensial dari formula akhir ini sebesar -2,1 mV. Zeta potensial merepresentasikan gaya tolakan atau tarikan pada tiap globul yang terdispersi dalam fasa pendispersi. Gaya tolakan memengaruhi stabilitas suatu nanoemulsi. Rendahnya gaya tolakan antarglobul akan menyebabkan nanoemulsi lebih mudah mengalami koalesen pada masa penyimpanan. Umumnya nilai zeta potensial ± 30 mV memberikan gaya tolakan yang cukup untuk memberikan stabilitas fisik yang baik dan menghindarkan nanoemulsi dari koalesen.²² Akan tetapi pada penelitian ini digunakan surfaktan nonionik yang memiliki mekanisme stabilisasi secara sterik.²³ Dengan demikian besar kecilnya nilai zeta potensial tidak berpengaruh besar terhadap stabilitas dari nanoemulsi.

Pada hasil pengamatan melalui TEM (**Gambar 5**), terlihat morfologi globul yang relatif sferis dengan ukuran berkisar 20 nm. Bentuk sferis ini diperoleh akibat adanya PEG-40 HCO yang menurunkan tegangan permukaan antara fasa minyak dan fasa air. Pada hasil TEM terlihat bahwa ukuran globul nanoemulsi tidak seragam. Hal ini berkaitan dengan distribusi ukuran partikel (**Gambar 4**) yang menunjukkan bahwa terdapat globul yang lebih kecil dan lebih dari z-average pada hasil pengukuran PSA.

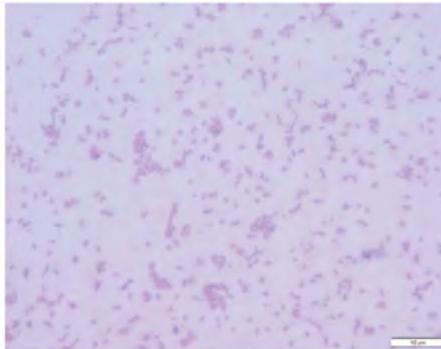


Gambar 5. Morfologi nanoemulsi minyak cengkeh menggunakan *transmission electron microscope* (TEM)

Identifikasi bakteri saliva mencit

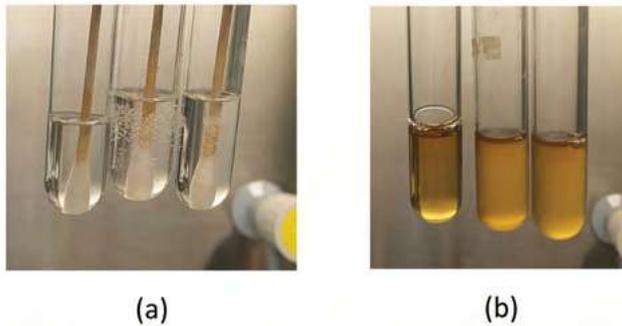
Pada hasil pewarnaan Gram (**Gambar 6**), warna pada tiap bakteri tidak terlihat jelas tergolong merah atau ungu sehingga tidak dapat dipastikan penggolongan Gram dari tiap koloni bakteri. Namun dari hasil ini dapat terlihat morfologi dari koloni

bakteri yang terdapat dalam saliva mencit. Morfologi bakteri memiliki bentuk *coccus* yang berkumpul membentuk rantai dan yang menyerupai anggur, sehingga diduga mengandung bakteri dari genus *Staphylococcus* dan *Streptococcus*.



Gambar 6. Visual bakteri pada saliva mencit BALB/c

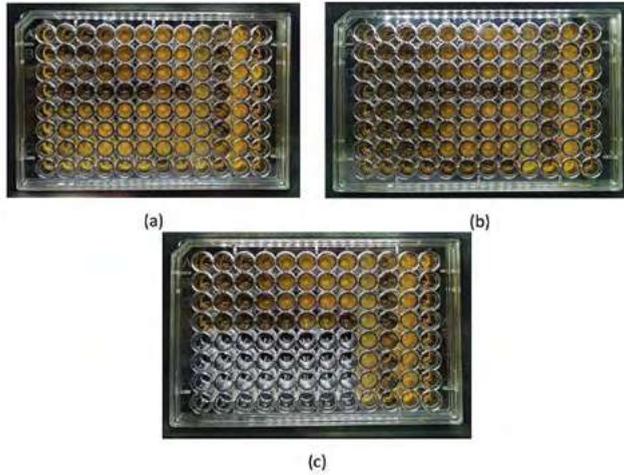
Selanjutnya, pada uji katalase diperoleh hasil positif dan pada uji Voges-Proskauer diperoleh hasil negatif. Maka berdasarkan keseluruhan hasil dapat diambil kesimpulan bahwa saliva mencit kemungkinan mengandung bakteri *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus nonviridans*. Hal ini sesuai dengan penelitian Rodrigue *et al.* yang menemukan adanya *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus faecalis* pada mulut mencit BALB/c.¹³



Gambar 7. Hasil uji identifikasi bakteri: (a) uji katalase; (b) uji Voges-Proskauer

Uji penentuan KHM formula akhir

Konsentrasi hambat minimum (KHM) dari ketiga sampel nanoemulsi sama besar dengan sampel minyak cengkeh yaitu 6,25 mg/ml, sedangkan KHM dari sampel ekstrak siwak adalah 12,5 mg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan nanoemulsi minyak cengkeh tidak menurunkan KHM dari sampel nanoemulsi. Hal ini terjadi karena konsentrasi ekstrak siwak cukup kecil, sehingga dibutuhkan jumlah ekstrak yang cukup besar untuk meningkatkan aktivitas nanoemulsi C. Dari hasil pengukuran pH penambahan jumlah ekstrak pada formula sudah ideal, karena diperoleh nanoemulsi dengan pH 6,2–7,6.¹



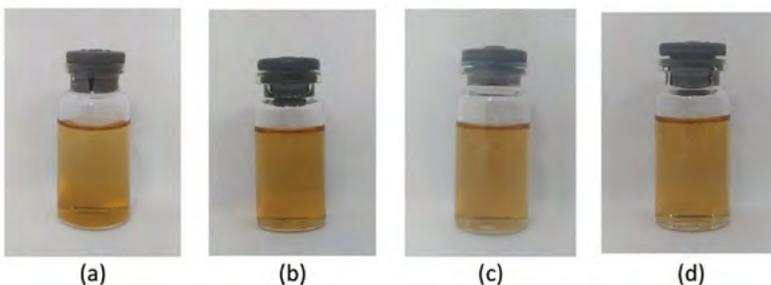
Gambar 8. Plat konsentrasi hambat minimum (a) minyak cengkeh dan ekstrak siwak; (b) nanoemulsi A dan nanoemulsi B; (c) nanoemulsi C

Tabel 8. Data KHM sampel terhadap bakteri saliva mencit galur BALB/c

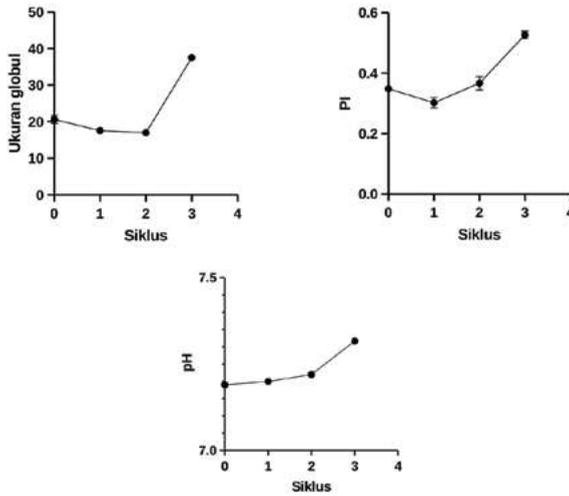
Sampel	KHM
Minyak cengkeh	6,25 mg/ml
Ekstrak siwak	12,5 mg/ml
Nanoemulsi A	6,25 mg/ml
Nanoemulsi B	6,25 mg/ml
Nanoemulsi C	6,25 mg/ml

Hasil uji stabilitas formula nanoemulsi

Secara visual, nanoemulsi tidak menunjukkan adanya pemisahan fasa pada setiap siklus beku-cair. Selain itu, warna nanoemulsi pada setiap siklus juga cenderung tidak mengalami perubahan.



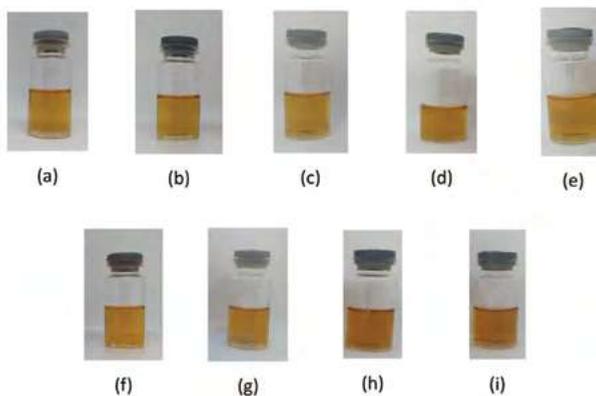
Gambar 9. Visual nanoemulsi (a) sebelum pembekuan; (b) siklus 1; (c) siklus 2; (d) siklus 3



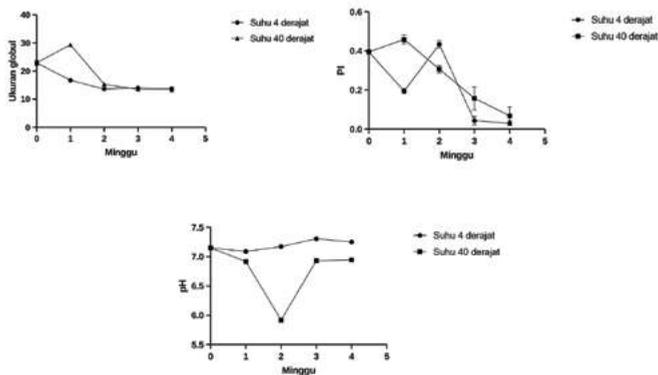
Gambar 10. Grafik perubahan ukuran globul, PI, dan pH nanoemulsi pada siklus beku-cair

Pada grafik ukuran, PI, dan pH di atas, terlihat bahwa pada kondisi awal hingga siklus kedua, ukuran globul cenderung stabil, indeks polidispersitas masih berada di bawah 0,5, dan pH juga tidak mengalami peningkatan yang signifikan. Pada siklus ketiga baru teramati peningkatan yang cukup signifikan untuk ukuran dan pH serta nilai indeks polidispersitas yang sudah lebih dari 0,5; yang menandakan bahwa nanoemulsi tidak lagi homogen, sehingga dapat dikatakan terjadi ketidakstabilan setelah siklus beku-cair ketiga.

Selama 4 minggu penyimpanan pada suhu 4°C dan 40°C, nanoemulsi menunjukkan adanya pemisahan fasa di semua sampel. Hanya terlihat adanya pemekatan warna pada sampel H dan I, yaitu sampel yang disimpan pada suhu 40°C saat minggu ketiga dan keempat. Hal ini dapat disebabkan adanya reaksi oksidasi pada minyak cengkeh yang dipercepat oleh suhu penyimpanan 40°C.²⁴



Gambar 11. Visual nanoemulsi (a) segar; (b) 1 minggu penyimpanan suhu 4°C; (c) 2 minggu penyimpanan suhu 4°C; (d) 3 minggu penyimpanan suhu 4°C; (e) 4 minggu penyimpanan suhu 4°C; (f) 1 minggu penyimpanan suhu 40°C; (g) 2 minggu penyimpanan suhu 40°C; (h) 3 minggu penyimpanan suhu 40°C; (i) 4 minggu penyimpanan suhu 40°C



Gambar 12. Grafik perubahan ukuran globul, PI, dan pH nanoemulsi selama penyimpanan

Nanoemulsi memiliki sifat yang tidak stabil secara termodinamik. Hal ini menyebabkan nanoemulsi akan mengalami flokulasi, Ostwald ripening, koalesen, dan pemisahan secara gravitasi setelah jangka waktu tertentu yang ditandai dengan adanya perubahan distribusi ukuran partikel dan peningkatan ukuran partikel. Akan tetapi pada grafik di atas, terlihat bahwa dalam 4 minggu penyimpanan terdapat perubahan yang tidak sesuai dengan teori yang telah disebutkan. Pada penyimpanan suhu 4°C, terjadi penurunan ukuran globul diiringi perubahan indeks polidispersitas secara fluktuatif setelah 1 minggu penyimpanan dan nilai pH yang cenderung stabil yaitu berkisar di 7,09-7,31. Pada suhu penyimpanan 40°C, terjadi penurunan ukuran globul setelah 2 minggu penyimpanan yang diiringi dengan penurunan indeks polidispersitas dan perubahan pH yang fluktuatif. Penyebab terjadinya penurunan ukuran globul pada nanoemulsi ini belum dapat dipastikan penyebabnya, sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh bahwa formula yang dikembangkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri saliva mencit galur BALB/c dengan KHM sebesar 6,25 mg/ml. Penambahan ekstrak siwak dalam formula ini tidak meningkatkan aktivitas terhadap bakteri saliva mencit karena konsentrasi hambat minimum ekstrak siwak lebih tinggi dari minyak cengkeh sehingga dibutuhkan jumlah yang lebih besar untuk menurunkan nilai KHM dengan signifikan pada nanoemulsi yang dibuat. Selain itu, formula ini juga memiliki stabilitas yang cukup baik pada penyimpanan dengan suhu 4°C selama 4 minggu yang ditandai dengan tidak adanya pemisahan fasa maupun perubahan warna dan pH yang signifikan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa formula ini dapat menjadi solusi untuk pemanfaatan minyak cengkeh sebagai mouthwash dan dapat menjadi solusi untuk meningkatkan stabilitas minyak cengkeh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lim Y, Totsika M, Morrison M, Punyadeera C. Oral microbiome: A new biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers. *Theranostics* 2017;7(17):4313-21.
2. Bechir F, Pacurar M, Tohati A, Bataga SM. Comparative study of salivary ph, buffer capacity, and flow in patients with and without gastroesophageal reflux disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):201.
3. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. X. Li, Y. Liu, X. Yang, C. Li, and Z. Song, "The oral microbiota: Community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Front. Microbiol.* 2022;13:895537.
4. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8.
5. World Health Organization. Global oral health status report: Towards universal health coverage for oral health by 2030. World

- Health Organization. 2022.
6. Chelli-Chentouf N, Meddah ATT, Mullie C, Aoues A, Meddah B. In vitro and in vivo antimicrobial activity of Algerian Hoggar *Salvadora persica* L. extracts against microbial strains from children's oral cavity. *J Ethnopharmacol.* 2012;144(1):57-66.
 7. Gupta V, Pant VA, Pandey S, Pant AB. Efficacy and safety evaluation of alcohol-containing and alcohol-free mouth rinses: A clinicocytological study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 25(2):128-32.
 8. Halawany HS. A review on miswak (*Salvadora persica*) and its effect on various aspects of oral health. *Saudi Dent J.* 2012;24(2):63–9.
 9. Hesham AE, Alrumman SA. Antibacterial activity of Miswak (*Salvadora persica*) extracts against isolated and genetically identified oral cavity pathogens. *Technol Health Care.* 2016;24(2):S841-8.
 10. Jiang H, Zhong S, Schwarz P, Chen B. Chemical composition of essential oils from leaf and bud of clove and their impact on the antifungal and mycotoxin inhibitory activities of clove oil-in-water nanoemulsions. *Industrial Crops and Products* 2022;187:115479.
 11. Parham S, Kharazi AZ, Bakhsheshi-Rad HR, Nur H, Ismail AF, Sharif S, et al. Antioxidant, antimicrobial and antiviral properties of herbal materials. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(12):1309.
 12. Galvao LCC, Furletti VF, Bersan SMF, da Cunha MG, Ruiz ALTG, de Carvalho JE, et al. Antimicrobial activity of essential oils against *Streptococcus mutans* and their antiproliferative effects. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012:2012:751435.
 13. Rodrigue L, Marion D, Trudel L, Barthe C, Lavoie MC. Comparison of methods for the evaluation of the oral microbiota of mice. *Journal of Microbiological Methods* 1989;10(2):71-82.
 14. Farnsworth NR. Biological and phytochemical screening of plants. *J Pharm Sci.* 1966;55(3):225-76.
 15. Syukri Y, Kholidah Z, and Chabib L. Fabrikasi dan Studi Stabilitas Self-Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi sebagai Pembawa. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2020;6(3):265-73.
 16. Reiner K. Catalase test protocol. Available at <https://asm.org/getattachment/72a871fc-ba92-4128-a194-6f1bab5c3ab7/Catalase-Test-Protocol.pdf>
 17. Leber AL. Biochemical tests for the identification of aerobic bacteria. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* 2016; Chapter 3.17. 4th Edition. Volume 1-3. doi:10.1128/9781555818814.ch3.17.1.
 18. CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition.* 2012.
 19. Ullah N, Amin A, Alamoudi RA, Rasheed SA, Alamoudi RA, Nawaz A, et al. Fabrication and optimization of essential-oil-loaded nanoemulsion using box-behnken design against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Isolated from oral cavity. *Pharmaceutics.* 2022;14(8):1640.
 20. Campelo MDS, Melo EO, Arrais SP, Nascimento FBSAD, Gramosa NV, Soares SDA, et al. Clove essential oil encapsulated on nanocarrier based on polysaccharide: A strategy for the treatment of vaginal candidiasis. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2021;610:125732.
 21. Sneha K, Ashwani K. Nanoemulsions: Techniques for the preparation and the recent advances in their food applications. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 2022;76:102914.
 22. Ding Z, Jiang Y, Liu X. Chapter 12 - Nanoemulsions-Based Drug Delivery for Brain Tumors. *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Brain Tumors* 2018:327-58.
 23. Suciati T, Aliyandi A, Satrialdi. Development of transdermal nanoemulsion formulation for simultaneous delivery of protein vaccine and artin-m adjuvant. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014;6(6):536-46.
 24. Xiaowei L, Jean-Charles R, Suyuan Y. Effect of Temperature on Graphite Oxidation Behavior. *Nuclear Engineering and Design* 2004;227(3):273-80.



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

Pneumotoraks spontan sekunder akibat tuberkulosis paru

Viktoria Thanita

Departemen Pulmonologi, RS Murni Teguh Medan

Abstrak

Pneumotoraks spontan sekunder merupakan salah satu kondisi yang mengancam nyawa, berupa masuk dan terkumpulnya udara di dalam rongga pleura, dan umumnya merupakan komplikasi dari perjalanan penyakit tuberkulosis (TB) paru. Berdasarkan Global TB Report 2018, diperkirakan pada tahun 2017 di Indonesia terdapat 842.000 kasus TB baru (319 per 100.000 penduduk). Indonesia menempati peringkat ketiga sebagai negara kasus TB paru tertinggi di dunia. Sementara berdasarkan data nasional, diperkirakan terdapat 12.000 kasus pasien TB paru yang ternotifikasi yang berasal dari 1,2% kasus baru dan 13% kasus pengobatan berulang. Angka kejadian pneumotoraks spontan sekunder yang disebabkan oleh TB paru adalah yang terbesar dengan proporsi 46,15% dari seluruh kasus pneumotoraks spontan sekunder. Tata laksana pada kasus pneumotoraks spontan sekunder akibat TB paru adalah dengan pembedahan (torakotomi), dan prosedur nonpembedahan (oksigen, *water sealed drain/WSD*), serta pengobatan dengan obat antituberkulosis.

Kata kunci: pneumotoraks, pneumotoraks spontan sekunder, TB paru

Abstract

Secondary spontaneous pneumothorax due to lung tuberculosis is a life-threatening condition, and defined as the sudden presence of air in the pleural cavity, mostly associated with complication from lung tuberculosis. Based on The Global TB Report 2018, it is estimated that in 2017, there were 842.000 new TB cases (319 per 100.000 population) in Indonesia. Indonesia has the third highest burden of TB in the world. Based on national data, there are 12.000 estimated cases (notified lung TB cases), comprising 1,2% of new cases and 13% of recurrence cases. Incidence of secondary spontaneous pneumothorax due to lung tuberculosis has the highest proportion (46,15%) among all secondary spontaneous pneumothorax cases. Management of the secondary spontaneous pneumothorax due to lung tuberculosis can be performed by surgical (thoracotomy) and nonsurgical (oxygen, *water sealed drain/WSD*) procedure, along with treatment using antituberculosis medications.

Keywords: pneumothorax, secondary spontaneous pneumothorax, lung TB

Pendahuluan

Pneumotoraks spontan sekunder akibat tuberkulosis (TB) paru merupakan salah satu kondisi yang mengancam nyawa, dan didefinisikan sebagai masuk dan terkumpulnya udara dalam rongga pleura, yang banyak disebabkan oleh komplikasi dari perjalanan penyakit TB paru. Berdasarkan Global TB Report 2018, diperkirakan pada tahun 2017 di Indonesia terdapat 842.000 kasus TB baru (319 per 100.000 penduduk).¹ Indonesia menempati peringkat ketiga negara dengan kasus TB paru tertinggi di dunia. Sementara itu berdasarkan data nasional, diperkirakan sebanyak 12.000 kasus pasien TB paru

yang ternotifikasi yang berasal dari 1,2% kasus baru dan 13% kasus pengobatan berulang. Angka kejadian pneumotoraks spontan sekunder yang disebabkan oleh TB paru adalah yang terbesar dengan proporsi 46,15% dari seluruh kasus pneumotoraks spontan sekunder.¹⁻³

Patofisiologi terjadinya pneumotoraks spontan sekunder akibat TB paru adalah masuknya bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ke saluran pernapasan melalui droplet. *M. tuberculosis* dengan ukuran sebesar 0,4x3 mikrometer memungkinkan bakteri ini mencapai kantung alveolar. Masuknya bakteri ke kantung alveolar menyebabkan aktifnya sel makrofag. Apabila *M. tuberculosis* dapat bertahan dari sel makrofag, maka bakteri tersebut akan keluar dari makrofag yang mati dan menyebar melalui kelenjar getah bening (limfogen), bronkogen, penyebaran langsung (perkontinuitatum), dan darah (hematogen). Kuman *M. tuberculosis* selanjutnya membentuk sarang pneumonik atau kavitas. Bila terdapat kebocoran antara alveoli dengan rongga pleura, udara akan berpindah dari alveoli ke dalam rongga pleura sampai terjadi tekanan yang sama sehingga paru-paru akan kolaps. Hal yang sama dapat terjadi pada kebocoran di rongga pleura viseral (bronkopleural). Kebocoran tersebut dapat menyebabkan perbedaan tekanan antara tekanan di rongga pleura dengan atmosfer, di mana tekanan di rongga pleural lebih negatif dari atmosfer, sehingga terjadi penurunan kapasitas vital dan PaO₂, yang memicu hipoventilasi serta asidosis respiratori.^{3,4,6}

Penegakan diagnosis pneumotoraks spontan sekunder akibat TB paru adalah:³⁻⁵

A. Anamnesis

Gejala utama: batuk berdahak lebih dari 2 minggu

Gejala tambahan :

1. Batuk berdahak dapat diikuti dengan batuk darah
2. Sesak napas
3. Nyeri dada, terutama saat bernapas dalam atau batuk
4. Keringat terutama malam hari, tanpa beraktivitas
5. Demam atau riwayat demam
6. Nafsu makan berkurang
7. Berat badan menurun

B. Pemeriksaan Fisik

1. Inspeksi
 - a. Sianosis perifer atau sentral
 - b. Penggunaan otot bantu pernapasan
 - c. Dapat terjadi penurunan kesadaran
 - d. Pada toraks: hiperekspansi dinding dada, gerakan dada tertinggal pada bagian yang sakit, interkostal melebar
2. Palpasi
 - a. Iktus kordis terdorong ke arah yang sehat
 - b. Stem fremitus melemah atau menghilang pada yang sakit
3. Perkusi
 - a. Suara ketok pada sisi yang sakit
 - b. Hipersonor sampai timpani
 - c. Batas jantung terdorong ke arah toraks yang sehat

4. Auskultasi

- a. Suara napas melemah sampai menghilang, suara vokal melemah dan tidak menggetar serta bronkofoni negatif di area pneumotoraks
- b. Suara pernapasan bronkial, suara nafas tambahan rhonki pada paru terinfeksi TB

C. Pemeriksaan penunjang

a. Hasil lab darah

1. Darah lengkap : leukosit mungkin meninggi
2. AGD: asidosis metabolic
Pemeriksaan bakteriologis BTA positif: BTA (+)(+) atau BTA(+)(-)

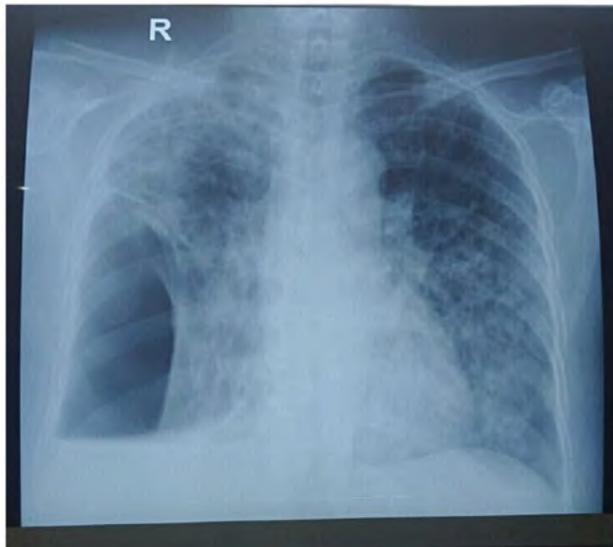
3. Hasil biakan *M. tuberculosis* positif

- +1 bila ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapangan pandang
- +2 bila ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapangan pandang
- +3 bila ditemukan >10 BTA dalam 1 lapangan pandang

4. Tes cepat molekular: *rifampicin-sensitive* atau *rifampicin-resistant*

5. Pemeriksaan radiologis

- a. Foto toraks: terdapat bayangan berawan/nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, kavitas terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan *opaque* berawan atau nodular. Paru kolaps, *pleural line*, daerah *avascular*, *hyper radioluscent* tanda-tanda pendorongan
- b. CT scan dapat ditemukan pola *tree and bud*



Gambar 1. Gambaran foto toraks pada pasien pneumotoraks sekunder akibat TB paru menggambarkan adanya pneumotoraks di sebelah kanan bawah paru dengan luas menurut kriteria Light sebesar >20%, infiltrat yang sudah menyebar luas di paru kanan dan paru kiri bawah.

Penatalaksanaan pneumotoraks spontan sekunder akibat TB paru adalah:³⁻⁵

1. Pembedahan (torakotomi)

Indikasi: pneumotoraks berulang, fistula bronkopleural menetap, pneumotoraks bilateral, Adanya bleb yang besar,

hemopneumotoraks: bila darah >1500 cc, perdarahan terus-menerus, penebalan pleura.

2. Nonpembedahan

a. Observasi: berikan oksigen tekanan tinggi dengan luas pneumotoraks minimal atau <20% selama 24-48 jam.

b. *Water Sealed Drain* (WSD)

Indikasi: pneumotoraks spontan sekunder dengan luas pneumotoraks >20%, atau pneumotoraks spontan sekunder luas pneumotoraks <20% disertai keluhan sesak berat dan/atau disertai kelainan paru kontralateral.

Rekomendasi regimen antituberkulosis:

Fase intensif	Fase lanjutan
2 bulan RHZE <i>Rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, dan ethambutol</i>	4 bulan HR <i>Isoniazid dan rifampicin</i>

Kesimpulan

Pneumotoraks spontan sekunder akibat TB paru merupakan salah satu kondisi yang mengancam nyawa, karena keberadaan udara dalam rongga pleura akibat komplikasi dari perjalanan penyakit TB paru. Tata laksana kondisi ini dilakukan berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang dengan tetap memberikan terapi pada penyakit yang mendasarinya yaitu TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (ID) Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;2020.
2. Surjanto,YS, Suradi, Raharjo, AF. Tuberkulosis Paru sebagai Penyebab Tertinggi Kasus Pneumotoraks di Bangsal Paru RSUD. Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta Tahun 2009. Surakarta: UNS;2009.
3. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (ID). Buku Ajar Respirasi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara 2017. Medan: FK USU;2017.
4. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (ID). Buku Ajar Respirasi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan: FK USU;2023.
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (ID). Panduan Umum Praktik Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan. Jakarta: PDPI;2021.
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Cabang Surakarta (ID). Pertemuan Ilmiah Respirologi (PIR) 2015 Nasional. Surakarta: PDPI;2015.

Manajemen *multiple myeloma* pada kelompok lanjut usia

Yosephine Dian Hendrawati

Medical Affairs Dexa Group

Abstrak

Population aging merupakan fenomena yang tak terhindarkan seiring dengan bertambahnya usia harapan hidup dan perkembangan dalam berbagai aspek kehidupan. Hal ini menimbulkan berbagai konsekuensi yang perlu diantisipasi dengan baik, terutama pada sektor kesehatan. Penuaan yang merupakan hasil akumulasi kerusakan molekuler dan seluler secara bertahap, dapat menyebabkan berbagai gangguan kesehatan, termasuk penyakit keganasan (kanker). *Multiple myeloma* merupakan salah satu jenis keganasan yang banyak ditemukan pada kelompok lanjut usia. Angka kejadian *multiple myeloma* diprediksi akan meningkat secara signifikan seiring dengan pergeseran demografi yang terjadi. Hingga saat ini, *multiple myeloma* masih digolongkan sebagai penyakit yang belum dapat disembuhkan, namun adanya perkembangan medis dan obat-obatan terkini memungkinkan upaya pencapaian kontrol penyakit yang lebih baik. Meskipun demikian, diperlukan pemahaman yang mendalam terkait berbagai faktor yang dapat memengaruhi hasil terapi pada kelompok lanjut usia. Kemampuan untuk melakukan penilaian yang komprehensif disertai dengan tata laksana multidisipliner akan sangat membantu pasien *multiple myeloma* untuk mencapai hasil pengobatan yang optimal dengan tetap mempertahankan kualitas hidup yang baik.

Kata kunci: *multiple myeloma*, *population aging*, geriatri, komorbiditas

Abstract

Population aging is an inevitable global phenomenon as a result of life expectancy improvement due to advances and development in various aspects. There are certain consequences to be anticipated, particularly in the health sector. Aging is characterized by a gradual, lifelong accumulation of molecular and cellular damage that ultimately leads to numerous diseases and malignancies. Multiple myeloma, a plasma cell malignancy, is largely a disease of older adults and is estimated to increase significantly alongside the demographic shift. Multiple myeloma remains considered incurable, but by virtue of medical and pharmaceutical development, attainment of better disease control can be expected. Nevertheless, a good understanding of various factors that could affect clinical outcomes in this particular age group is fundamental. Comprehensive geriatric assessment as well as multidisciplinary approach may help geriatric myeloma patients to achieve favorable disease control while preserving good quality of life.

Keywords: multiple myeloma, population aging, geriatric, comorbidity

Pendahuluan

Perkembangan sosioekonomi seiring waktu memungkinkan terjadinya berbagai kemajuan dalam kehidupan manusia, termasuk teknologi medis, sehingga memungkinkan usia harapan hidup manusia di muka bumi menjadi relatif lebih panjang. Disadari atau tidak, hal ini akan membuat negara-negara di seluruh dunia berhadapan dengan fenomena pergeseran demografi berupa *population aging*, atau kondisi di mana proporsi kelompok usia lanjut lebih tinggi di dalam suatu populasi. Selain bertambah panjangnya usia harapan hidup, *population aging* juga dipengaruhi oleh penurunan jumlah kelahiran. *United Nations World Report on Population Aging (1950–2050)* mendefinisikan *aging society* sebagai

situasi di mana proporsi populasi berusia ≥ 60 tahun mencapai 10% dari total populasi; atau proporsi populasi berusia ≥ 65 tahun mencapai 7% dari total populasi. Berdasarkan *United Nations World Population Prospects 2019*, diprediksikan bahwa pada tahun 2050, 1 dari 6 penduduk di dunia akan berusia di atas 65 tahun, meningkat dibanding tahun 2019 di mana 1 dari 11 penduduk berusia di atas 65 tahun. WHO juga menyatakan bahwa pada tahun 2050, 80% populasi berusia lanjut akan tinggal di negara berpenghasilan rendah serta menengah.^{1,2,3,4}

Population aging atau yang dikenal juga dengan istilah *the silver tsunami* membawa banyak konsekuensi yang harus siap dihadapi oleh berbagai pihak, salah satunya dalam hal kesehatan. Secara biologis, penuaan merupakan hasil dari akumulasi berbagai macam kerusakan baik di level molekuler maupun seluler pada kurun waktu tertentu. Hal ini secara bertahap akan menyebabkan penurunan kapasitas fisik dan mental, meningkatnya risiko penyakit, dan pada akhirnya kematian. Terdapat berbagai gangguan kesehatan yang diketahui berkaitan dengan penuaan, dan tidak jarang kelompok lanjut usia tersebut mengalami beberapa jenis gangguan kesehatan sekaligus. Pada kelompok berusia ≥ 60 tahun, penyebab utama disabilitas dan kematian bersumber dari hilangnya fungsi pendengaran, penglihatan dan pergerakan, serta dari berbagai penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, *stroke*, demensia, dan juga penyakit keganasan (kanker).^{3,4}

Multiple myeloma merupakan salah satu jenis keganasan yang banyak ditemukan pada populasi lanjut usia dengan median usia saat diagnosis ditegakkan yaitu 70 tahun. Sekitar dua pertiga pasien berusia lebih dari 65 tahun dan sepertiga lainnya berusia lebih dari 75 tahun pada saat terdiagnosis.⁵ Hal ini membuat *multiple myeloma* menjadi salah satu ancaman kesehatan yang perlu diperhatikan ketika dunia menghadapi pergeseran demografi. Berdasarkan data yang diambil dari *Global Burden of Disease 2019*, diketahui bahwa angka kejadian dan kematian akibat *multiple myeloma* telah mengalami peningkatan lebih dari dua kali lipat dalam kurun waktu 30 tahun (1990-2019). Angka kejadian *multiple myeloma* diprediksikan akan terus meningkat dengan adanya *population aging*, meskipun tingkat kematian diharapkan dapat ditekan seiring dengan adanya kemajuan di bidang teknologi medis.⁶ Smith, dkk. (2009) melakukan studi epidemiologi dan memroyeksikan bahwa pada tahun 2010-2030 total kejadian kanker di Amerika Serikat akan mengalami peningkatan sebesar 45%, secara khusus pada populasi berusia ≥ 65 tahun serta akan terjadi peningkatan persentase jumlah penyakit kanker dari 61% menjadi 70%. *Multiple myeloma* diprediksi menjadi jenis keganasan dengan tingkat kenaikan persentase tertinggi sebesar 57% dari tahun 2010-2030, yang menempatkannya pada urutan ketiga setelah kanker lambung (67%) dan hati (59%).⁷

Secara umum, terdapat banyak tantangan dalam manajemen *multiple myeloma* mengingat penyakit ini tidak dapat disembuhkan dan memiliki risiko kekambuhan yang tinggi. Namun, tantangan tersebut menjadi lebih besar pada pasien *multiple myeloma* lanjut usia, di mana berbagai faktor dapat memengaruhi *outcome* klinis pada kelompok usia tersebut. Penurunan fungsi fisiologis serta disfungsi organ yang banyak terjadi pada populasi lanjut usia meningkatkan peluang terjadinya berbagai komorbiditas pada kelompok usia ini. Adanya komorbiditas seringkali menjadi kriteria eksklusi dalam berbagai uji klinis sehingga representasi kelompok lanjut usia dalam penelitian untuk menemukan pendekatan terapi baru menjadi terbatas. Selain itu, kelompok lanjut usia juga memiliki risiko kerentanan (*frailty*) yang lebih tinggi, sehingga lebih mudah mengalami kejadian yang tidak diharapkan (*adverse reactions*) pada paparan *stressor* yang lebih tinggi, contohnya terapi yang lebih agresif.⁵ Dengan adanya berbagai faktor ini, diperlukan pendekatan multidisipliner yang mencakup ketepatan diagnosis, manajemen terapi yang mengikutsertakan penilaian kondisi geriatri secara komprehensif untuk mengoptimalkan *outcome* dan meminimalisasi risiko toksisitas dengan regimen yang tersedia, serta pemantauan untuk memastikan pemeliharaan kualitas hidup pasien *multiple myeloma*.

Patofisiologi dan diagnosis *multiple myeloma*

Multiple myeloma adalah suatu keganasan yang terjadi pada sel plasma, yaitu komponen sel dalam sistem imun yang merupakan hasil diferensiasi akhir sel limfosit B dan memiliki peran penting dalam sistem imunitas humoral melalui

fungsinya dalam memproduksi antibodi. Adanya *error* dalam proses fisiologis yang berkaitan dengan maturasi sel plasma serta spesifisitas antigen dapat memicu terjadinya transformasi maligna pada sel plasma. *Multiple myeloma* merupakan kelainan sel plasma yang paling signifikan secara klinis sekaligus merupakan salah satu keganasan hematologi yang paling banyak ditemukan selain *lymphoma* dan *leukemia*.^{8,9}

Proses perkembangan dan maturasi sel B melibatkan beberapa tahapan kompleks yang memungkinkan terjadinya *error* yang dapat menyebabkan terjadinya *multiple myeloma*. Setelah proses *rearrangement* pada *heavy chain* dan *light chain* pada fase sel B *immature*, sel B akan bertransisi dari sumsum tulang ke jaringan limfoid untuk menjalani proses maturasi. Adanya stimulasi dari *T-cell-dependent cytokine* akan menginduksi tahapan proses aktivasi sel B yang kompleks sehingga menghasilkan sel limfosit B dengan tingkat afinitas reseptor yang lebih tinggi serta imunitas yang dapat bertahan lebih lama. Proses ini mencakup perubahan somatik yang disebut *somatic hypermutation* (SHM) dan *class switch recombination* (CSR). SHM merupakan suatu proses yang bertujuan untuk meningkatkan afinitas antigen-antibodi, sementara CSR merupakan suatu proses yang memungkinkan produksi beberapa isotipe *immunoglobulin* dengan spesifisitas antigen yang sama. Pada kedua tahap inilah kesalahan genomik (*genomic errors*) rentan terjadi. Kesalahan dalam proses fisiologis perkembangan sel B dapat diawali dengan *primary genetic events* seperti *hyperdiploidy* dan translokasi. Selanjutnya, dapat diikuti dengan *secondary events* seperti mutasi pada jalur onkogenik, delesi, atau mutasi yang menyebabkan hilangnya fungsi *tumor suppressor*, perubahan epigenetik, serta perubahan *microenvironment* di sumsum tulang, yang berujung pada transisi ke arah *myeloma* simtomatik. Tahap terminal dari penyakit ini ditandai dengan adanya sel maligna yang berada di sirkulasi sistemik dan/atau menginfiltrasi organ tubuh lainnya.⁸

Diagnosis *multiple myeloma* (MM) didasarkan pada temuan satu atau lebih *myeloma defining events* (MDE) yang disertai bukti adanya 10% atau lebih sel plasma *clonal* pada sampel sumsum tulang, atau adanya plasmositoma yang dibuktikan dengan biopsi. *Myeloma defining events* terdiri dari gambaran klinis hiperkalsemia/*hyperCalcemia*, gagal ginjal/*Renal failure*, Anemia, atau lesi lisis tulang/*lytic Bone lesions* (sering disingkat dengan istilah **CRAB**), yang disertai 3 (tiga) *biomarker* spesifik yaitu: sel plasma sumsum tulang *clonal* $\geq 60\%$, rasio *serum free light chain* (FLC) ≥ 100 , dan lebih dari satu lesi fokal pada pemeriksaan MRI.¹⁰

Multiple myeloma simtomatik dapat didahului dengan dua kondisi premaligna, yang secara berurutan dikenal dengan *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) dan *smoldering myeloma* (SMM; atau yang disebut juga *asymptomatic myeloma*).⁸ Pada kedua kondisi ini, belum dijumpai bukti kerusakan organ yang dinilai melalui kriteria CRAB, namun abnormalitas sudah dapat diamati melalui hasil pemeriksaan *biomarker*.^{8,10}

Prognosis multiple myeloma

Terdapat data yang bervariasi mengenai tingkat *survival* pada kasus *multiple myeloma*. Studi acak terkontrol yang menggunakan terapi modern menunjukkan angka median *survival* sekitar 6 tahun. Pada analisis *subset* kelompok yang memenuhi kriteria untuk *autologous stem-cell transplantation* (ASCT), *4-year survival rates* dilaporkan lebih dari 80% dengan median *overall survival* (OS) lebih dari 8 tahun. Tingkat *survival* yang lebih rendah dijumpai pada kelompok pasien yang berusia >75 tahun, dengan angka OS sekitar 5 tahun. Dengan adanya perkembangan terapi untuk *multiple myeloma* seperti terapi antibodi monoklonal serta agen-agen terapeutik baru lainnya selama beberapa tahun terakhir, maka tingkat *survival* dapat diharapkan lebih tinggi. Walaupun demikian, pada akhirnya tingkat *survival* merupakan sesuatu yang bersifat multifaktorial. Secara khusus pada kelompok lanjut usia, *poor performance status* serta komorbiditas menjadi faktor yang sangat memengaruhi prognosis, namun relatif jarang terekam pada *setting* uji klinik.¹⁰

Tata laksana *multiple myeloma*

Peningkatan *survival* yang signifikan pada kasus *multiple myeloma* (MM) selama 10-15 tahun terakhir tidak lepas dari hadirnya pilihan-pilihan terapi baru yang mendapatkan persetujuan untuk digunakan pada tata laksana penyakit ini.¹⁰ Berdasarkan NCCN *guidelines* untuk *multiple myeloma* versi 3. 2023, pasien MM simtomatik dapat memulai terapi awal untuk *myeloma* beserta terapi untuk gangguan skeletal (*bone-targeting treatment*), serta terapi suportif untuk manajemen gejala. Di samping itu, dapat juga dievaluasi kelayakan pasien untuk menjalani transplantasi sel punca setelah terapi awal diberikan, apabila prosedur tersebut memungkinkan untuk dilakukan di fasilitas kesehatan yang dapat diakses.¹¹

Autologous stem-cell transplantation (ASCT) atau transplantasi sel punca merupakan modalitas terapi utama pada kasus MM, walaupun penggunaannya memiliki limitasi terkait akses dan ketersediaan yang mungkin berbeda di berbagai tempat, khususnya di sebagian negara berkembang, serta terkait kriteria kelayakan (*eligibility*) yang harus dipenuhi pasien. Adanya pilihan terapi baru seperti golongan *immunomodulatory imide drugs* (IMiDs), *proteasome inhibitors* (PIs), serta antibodi monoklonal tidak menggantikan fungsi ASCT, melainkan justru memperkuat peran dari ASCT sebagai *standard of care* untuk mencapai tingkat respons yang lebih tinggi. Hingga saat ini belum terdapat konsensus mengenai batas usia untuk dapat menjalani prosedur ASCT, namun secara umum penggunaan modalitas *high-dose therapy/autologous stem-cell transplantation* (HDT/ASCT) digunakan pada pasien yang berusia kurang dari 65 tahun tanpa komorbiditas berat. Walaupun demikian, usia lanjut tidak serta-merta membuat pasien MM tidak dapat menjalani prosedur ini selama kondisi klinis (yang dinyatakan melalui *performance status*) dan kondisi komorbiditas memungkinkan.¹²

Sebuah studi retrospektif, *single-center*, melibatkan 437 pasien MM yang diberikan terapi HDT lini pertama serta *peripheral blood SCT* (PBSCT) antara tahun 2000-2014, menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan pada *progression-free survival* (PFS) serta tren *overall survival* (OS), khususnya pada pasien lanjut usia (66-75 tahun). Perbaikan ini tampak lebih jelas setelah memasuki tahun 2008, di mana terapi MM lebih banyak melibatkan agen terapi baru seperti *bortezomib* dan *lenalidomide*.¹³

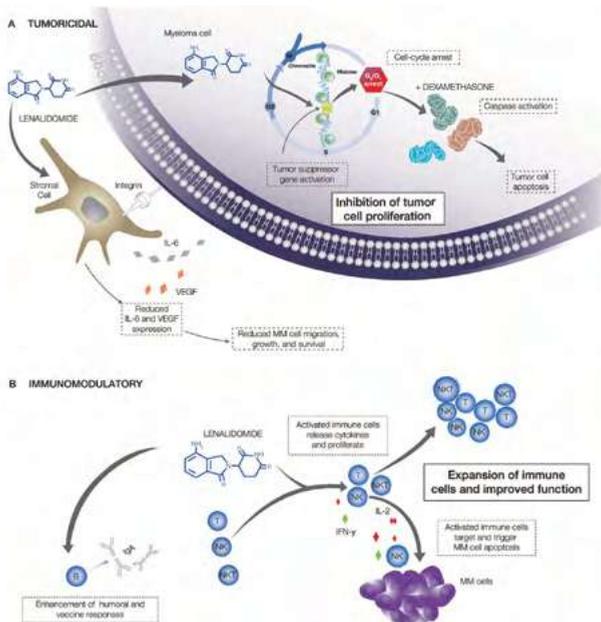
Secara umum, ASCT dihindari pada pasien dengan *performance status* yang buruk (dinilai berdasarkan kriteria Eastern Cooperative Oncology Group 3-4), klasifikasi status fungsional New York Heart Association kelas III-IV, sirosis hepatic, serta nilai *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (DLCO) <50%.¹⁴ Pada kelompok pasien yang bukan merupakan kandidat ASCT, modalitas terapi yang dapat diandalkan adalah terapi sistemik/kemoterapi. Regimen kemoterapi pada kasus MM umumnya terdiri dari kombinasi 3 obat (*triplet*), yang mencakup 2 obat yang berbeda golongan dan *steroid*. Pasien yang tidak dapat menoleransi regimen *triplet* dapat memulai pengobatan dengan regimen kombinasi 2 obat terlebih dahulu, dan penambahan obat ketiga dapat dilakukan setelah terjadi perbaikan *performance status*. Penilaian tingkat kerentanan (*frailty assessment*) perlu dilakukan pada kelompok usia yang lebih tua. Modifikasi dosis dapat dipertimbangkan berdasarkan usia dan status fungsional pasien.¹¹

Proteasome inhibitor (PI) merupakan golongan obat yang penting dalam tata laksana *multiple myeloma* dan *mantle cell lymphoma*. Obat ini juga sedang menjalani beberapa uji klinik untuk jenis keganasan lainnya. *Proteasome* merupakan kompleks protein multikatalitik yang berfungsi untuk mendegradasi berbagai protein seluler. Degradasi protein memiliki fungsi seluler yang sangat penting dalam regulasi berbagai fungsi sel di dalam tubuh, termasuk kontrol siklus sel, respons terhadap kerusakan DNA, dan apoptosis. Selain lisosom yang bertugas dalam degradasi beberapa protein sitoplasma, diketahui bahwa sekitar 80% protein intraseluler mengandalkan jalur *ubiquitin/proteasome* dalam proses degradasinya. Jalur *ubiquitin/proteasome* diawali dengan perlekatan *ubiquitin* pada protein yang menjadi target degradasi. Selanjutnya, protein tersebut akan dikenali oleh *proteasome* yang bertugas memediasi proses degradasi protein.^{15,16} *Bortezomib*, suatu *proteasome inhibitor*, memiliki mekanisme kerja utama menghambat degradasi protein yang berperan pada pelepasan *nuclear factor-κB* (NF-κB) yang mengatur proliferasi sel, apoptosis, serta angiogenesis. *Bortezomib* terbukti efektif pada

kasus MM, baik yang belum pernah diterapi sebelumnya, maupun pada kasus MM yang mengalami kekambuhan atau tidak merespons terapi yang diberikan sebelumnya (*relapse/refractory*).¹⁷ NCCN *guidelines* merekomendasikan *bortezomib* yang diberikan dalam regimen bersama *lenalidomide* dan *dexamethasone* (VRD) sebagai *preferred regimen* pada pasien MM yang belum pernah mendapatkan terapi sebelumnya, baik yang merupakan kandidat transplantasi maupun yang tidak memenuhi kriteria untuk dapat menjalani transplantasi. Regimen ini juga dapat digunakan pada *relapse/refractory settings*.¹¹

Golongan immunomodulatory imide drugs (IMiDs) seperti *thalidomide* dan analognya juga memegang peranan penting dalam tata laksana MM. *Thalidomide* sendiri pertama kali dikenal sebagai agen sedatif dan antiemetik yang digunakan pada ibu hamil, namun penggunaannya dihentikan setelah diketahui memiliki efek teratogenik. Beberapa dekade kemudian, studi menunjukkan bahwa *thalidomide* memiliki aktivitas *antimyeloma* yang poten, namun penggunaannya terbatas akibat toksisitas yang muncul seperti *somnolence*, konstipasi, neuropati, serta peningkatan insiden *venous thromboembolism* (VTE), khususnya saat dikombinasikan dengan *dexamethasone*. Oleh karena itu, dikembangkan molekul-molekul analog *thalidomide* seperti *lenalidomide* dan *pomalidomide* yang memiliki aktivitas antiinflamasi, imunomodulator, antiproliferatif, serta antiangiogenik, dengan profil toksisitas yang lebih baik.¹⁸ Selain sebagai bagian dari regimen yang digunakan pada fase induksi (primer) bersama dengan *dexamethasone* dan *bortezomib*, *lenalidomide* juga menjadi *preferred regimen* yang direkomendasikan pada fase *maintenance*.¹¹

Hasil penelitian preklinik dan uji klinik menunjukkan bahwa *lenalidomide* memiliki dua mekanisme aksi yang bertanggung jawab pada tercapainya kontrol penyakit MM yang relatif cepat dan bertahan lama, yaitu dengan aktivitas tumorisidal langsung dan imunomodulasi. Efek tumorisidal *lenalidomide* berasal dari beberapa aktivitas seperti induksi *tumor suppressor genes* dan aktivasi beberapa *caspase*, sedangkan efek imunomodulator berasal dari aktivasi sel T dan sel *natural killer* (NK), serta peningkatan ekspresi *death effector molecules* (**Gambar 1**).¹⁹



Gambar 1. Gambaran mekanisme aksi *lenalidomide* pada kasus MM. IFN: *interferon*; Ig: *immunoglobulin*; IL: *interleukin*; MM: *multiple myeloma*; NK: *natural killer*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.¹⁹

Sebuah *systematic review* dan metaanalisis dari tujuh studi klinis acak yang melibatkan 2.357 pasien MM pada fase induksi maupun *maintenance* menunjukkan bahwa kelompok pasien MM yang belum pernah diterapi sebelumnya dan menerima regimen yang mengandung *lenalidomide* mencapai tingkat *overall response* (OR) dan *complete response* (CR) yang lebih tinggi dibandingkan kontrol, demikian pula pada kelompok pasien yang mengalami *relapse/refractory disease*. Pasien *relapse/refractory* yang menerima regimen yang mengandung *lenalidomide* juga mencapai tingkat *3-year progression-free survival* (PFS) dan *3-year OS* yang lebih baik secara signifikan. Pada fase *maintenance*, terapi *lenalidomide* menunjukkan perbaikan yang signifikan pada tingkat *3-year PFS*, dan pengaruh yang sebanding dalam hal *3-year OS* serta berhubungan dengan kejadian *second primary malignancy* (SPM) yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penggunaannya perlu mempertimbangkan manfaat dan risiko bagi pasien.²⁰ Pada kelompok pasien tertentu, *lenalidomide* dapat digunakan dengan dosis yang dimodifikasi, misalnya tidak melebihi 10-15 mg/hari sebagai terapi awal, serta disesuaikan berdasarkan fungsi ginjal serta hasil hitung darah untuk meminimalisasi mielosupresi yang berat dan berkepanjangan.²¹

Pentingnya *geriatric assessment* dalam tata laksana *multiple myeloma* pada kelompok lanjut usia

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, pasien *multiple myeloma* (MM) didominasi oleh kelompok berusia lanjut. Kelompok pasien lanjut usia memiliki heterogenitas yang tinggi, sehingga penentuan status *fit* atau *frail* (rentan) idealnya dilakukan secara komprehensif dengan mempertimbangkan berbagai faktor, baik secara klinis, fungsional, kognitif, maupun sosioekonomi. Oleh karena itu, diperlukan perbaikan dalam hal strategi *assessment* untuk menentukan tingkat kerentanan pasien agar dapat memberikan terapi yang optimal. Hal ini juga diharapkan dapat mencegah *undertreatment* pada pasien yang *fit* maupun *overtreatment* pada pasien yang *frail*. *Comprehensive geriatric assessment* (CGA) merupakan suatu prosedur sistematis untuk melakukan penilaian objektif status kesehatan pasien. Walaupun demikian, CGA tergolong prosedur yang memakan waktu dan menjadikannya sulit untuk diterapkan sebagai prosedur rutin dalam praktik klinis. Terdapat beberapa modifikasi sistem *geriatric assessment* yang dapat diadopsi untuk kelompok pasien lanjut usia, seperti Katz and Akpom's *basic activities of daily living* (ADL) *scale*, Lawton and Brody's *instrumental ADL* (IADL) *scale*, dan *Charlson Comorbidity Index* (CCI).²¹

Geriatric assessment yang memadai dapat memandu pengambilan keputusan terkait terapi yang lebih baik. Sebagaimana halnya penyakit keganasan lainnya, pencapaian *complete response* tentu merupakan sesuatu yang penting dan diinginkan. Akan tetapi, pada kelompok geriatri dengan MM, upaya pencapaian *complete response* dengan terapi yang agresif terkadang berpotensi meniadakan manfaat klinis akibat reaksi toksisitas yang terjadi. Penetapan strategi terapi yang mampu menyeimbangkan aktivitas pengendalian penyakit dengan toksisitas yang mungkin ditimbulkan merupakan sesuatu yang bersifat fundamental. Selain itu, pilihan terapi diharapkan mampu mempertahankan fungsi kognitif dan kemandirian pasien dalam melakukan aktivitas, serta meningkatkan kualitas hidup. Penentuan dosis, jadwal, serta rute administrasi dapat menimbulkan perbedaan yang substansial dalam hal profil keamanan dari regimen terapi yang diberikan.²¹

Dari berbagai jenis obat yang digunakan dalam tata laksana *multiple myeloma*, *lenalidomide* serta *dexamethasone* memberikan manfaat berupa bentuk sediaan dengan rute administrasi per oral sehingga pasien tidak perlu sering berkunjung ke rumah sakit. Berbeda dengan agen kemoterapi injeksi yang harus diberikan di bawah supervisi dokter serta tenaga kesehatan lainnya, pengobatan per oral melibatkan komitmen pasien untuk mengikuti instruksi pengobatan yang telah diberikan agar terhindar dari kesalahan dosis, obat, maupun jadwal, serta tetap patuh minum obat selama durasi yang telah ditentukan.^{21,22} Beberapa studi telah menunjukkan tingkat kepatuhan (*adherence*) yang kurang optimal pada penggunaan *lenalidomide*, khususnya pada geriatri. Diperlukan riset dan pengetahuan yang mendalam terkait faktor penyebab ketidakpatuhan minum obat agar tenaga kesehatan dapat membantu mengidentifikasi pasien yang rentan serta menerapkan strategi yang efektif untuk mengoptimalkan tingkat kepatuhan dan keberhasilan pengobatan. Kerja sama yang baik antara dokter, farmasis, serta pasien juga mutlak diperlukan. Terdapat catatan pengalaman perbaikan kepatuhan

penggunaan obat di ranah onkologi melalui berbagai strategi yang dapat diupayakan oleh farmasis, seperti penggunaan jurnal minum obat (*therapy diaries*) yang di dalamnya terdapat pengingat dan jadwal konseling, pengingat melalui pesan teks atau sambungan langsung secara berkala, maupun program spesifik yang diterapkan untuk mendampingi pasien dalam menggunakan obat dengan benar.^{22,23}

Kesimpulan

Multiple myeloma merupakan jenis keganasan yang perlu diwaspadai seiring dengan terjadinya pergeseran demografi secara global (*population aging*). Perkembangan dalam pilihan pengobatan *multiple myeloma* memberikan harapan untuk mencapai kontrol penyakit yang lebih baik, namun banyaknya faktor yang memengaruhi kondisi fisik populasi lanjut usia seringkali meningkatkan kompleksitas dalam penentuan strategi terapi. Kelompok lanjut usia merupakan kelompok dengan tingkat heterogenitas yang tinggi, sehingga diperlukan suatu penilaian yang komprehensif untuk menentukan tingkat kerentanan (*frailty*) sehingga dapat mencegah *undertreatment* pada pasien yang *fit* maupun *overtreatment* pada pasien yang *frail*. Pendampingan terapi pada kelompok geriatri membutuhkan pendekatan multidisipliner dan kerja sama yang baik antara tenaga kesehatan, pasien, serta *care giver* agar pasien mampu mencapai tingkat kesembuhan yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li L, Du T, Hu Y. The effect of population aging on healthcare expenditure from a healthcare demand perspective among different age groups: Evidence from Beijing City in the People's Republic of China. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:1403–12. doi: 10.2147/RMHP.S271289.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population ageing 2019: Highlights. (cited Jan 31st, 2023). Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
3. World Health Organization. Ageing and health. (cited Jan 31st, 2023). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
4. World Health Organization. World report on ageing and health. (cited Jan 31st, 2023). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and challenges in the management of multiple myeloma in the very old: Future treatment prospects. *Front Med*. 2021;8:612696. doi: 10.3389/fmed.2021.612696.
6. Zhou L, et al. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer* 2021;21(1):606. doi: 10.1186/s12885-021-08280-y.
7. Smith BD, et al. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758-65. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983.
8. Heider M, et al. Multiple myeloma: Molecular pathogenesis and disease evolution. *Oncol Res Treat*. 2021;44(12):672–81. doi: 10.1159/000520312.
9. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 World. (cited Feb 1st, 2023). Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086–107.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2023. (cited Apr 3rd, 2023). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

DAFTAR PUSTAKA

12. Al Hamed R, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(4):44. doi: 10.1038/s41408-019-0205-9.
13. Neukirchen J, et al. Favourable outcome of elderly patients with multiple myeloma treated with tandem melphalan 100 high-dose therapy, autologous stem cell transplantation and novel agents-a single center experience. *Blood.* 2016;128(22):3460. doi: 10.1182/blood.V128.22.3460.3460
14. Parrondo RD, et al. Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapies. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(2):56-66. doi: 10.1200/JOP.19.00335.
15. Fricker LD. Proteasome Inhibitor Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:457-76. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023603.
16. Tu Y, et al. The Ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):726-38.
17. Robak P, Robak T. Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs R D.* 2019;19(2):73-92. doi: 10.1007/s40268-019-0269-9.
18. Latif T, et al. Thalidomide and its analogues in the treatment of multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):27. doi: 10.1186/2162-3619-1-27.
19. Davies F, Baz R. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. *Blood Rev.* 2010;24(Suppl.1):S13-9. doi: 10.1016/S0268-960X(10)70004-7.
20. Qiao S, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(9):1215-22. doi: 10.4103/0366-6999.156134.
21. Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood.* 2015;126(19):2179-85. doi: 10.1182/blood-2015-05-612960.
22. Santoleri F, et al. Adherence to and effectiveness of lenalidomide after 1 year of treatment in a real world setting. *J Oncol Pharm Practice.* 2022;28(1):24-30. doi: 10.1177/1078155220980807.
23. Mian H, Fiala M, Wildes TM. Adherence to lenalidomide in older adults with newly-diagnosed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(2):98-104.e1. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.618.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086