

# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

## **The Use of Predimenol After Simple Pain Intervention in High-Risk Patients**

Modalitas Terapi pada Veruka Vulgaris

hal. 17



## 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, M. Biotek

apt. Puji Rahayu, S.Farm

apt. Anggie Karunia Septi Kristiyanti, S.Farm., M.M

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

apt. Natur Yasinka, S.Farm

### Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

### Peer Review

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, Sp.PD-KEMD

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

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

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

### Corporate Graphic Design Team

Alverina Fitrićia 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](mailto:medicinus@dexagroup.com)

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

# Contents

- 2 Instruction for Authors
- 
- 3 **PERSPECTIVE**
- 
- CASE REPORT**
- 6 Laporan Kasus Blok Atrioventrikular Total pada Usia Lanjut dengan NSTEMI
- 12 The Use of Predimenol After Simple Pain Intervention in High-Risk Patients
- 
- MEDICAL REVIEW**
- 17 Modalitas Terapi pada Veruka Vulgaris
- 27 Farmasi Cerdas: Era Baru Penemuan Obat dengan AI dan Big Data
- 37 Kemerdekaan Nasional dalam Genggaman Industri Farmasi Mandiri
- 
- PATIENT COMPLIANCE**
- 47 Pentingnya Terapi Hormonal pada Kanker Prostat

## 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.

- 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).
- The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: [medical@dexa-medica.com](mailto:medical@dexa-medica.com)
- Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on A4 size paper and should not two side of printing.
- The paper should be max. 8 pages.
- All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
- The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
- The author's name should be completed with correct address.
- Please avoid using abbreviations, acronyms.
- Writing system using a reference number (Vancouver style)
- If there are tables or images please be given a title and description.
- The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
- 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

- 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
- 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
- No author given  
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Issue with no volume  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
- 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
- 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

- Personal author(s)  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
- Editor(s), compiler(s) as author  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
- Organization(s) as author  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
- Chapter in a book  
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).  
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
- Conference proceedings  
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neuro-physiology. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
- Conference paper  
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Pimme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
- 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
- Dissertation  
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
- 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)
- Audiovisual material  
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

## ELECTRONIC MATERIAL

- 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>
- 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/>
- Homepage/Web site  
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
- 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>
- CD-ROM  
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

# Perspektif Baru dalam Manajemen Nyeri: Pendekatan Multidisiplin

**Prof. Raymond R. Tjandrawinata**

Molecular Pharmacologist and Public Health Specialist

Nyeri, pengalaman yang kompleks dan memiliki banyak sisi, tetap menjadi salah satu tantangan paling signifikan dalam dunia kedokteran. Karena sifatnya yang subjektif, terkait dengan dimensi fisik, emosional, dan psikologis, menjadikan nyeri sebagai kondisi yang relatif sulit untuk diobati secara efektif.<sup>1</sup> Namun, kemajuan terkini dalam penelitian dan teknologi telah mengubah pemahaman kita tentang nyeri dan membuka jalan baru untuk penanganannya. Dari penemuan farmakologis hingga terapi psikologis yang inovatif, pendekatan multidisiplin membuka jalan bagi strategi yang lebih efektif, individual, dan holistik untuk meredakan nyeri. Salah satu perkembangan paling menarik dalam manajemen nyeri berasal dari penemuan inhibitor *monoacylglycerol lipase* (MAGL). Para peneliti dari Weill Cornell Medicine dan Temple University telah menunjukkan bahwa inhibitor ini dapat memblokir sifat adiktif opioid dengan tetap mempertahankan kemampuan penghilang rasa sakitnya yang kuat.<sup>2</sup> Dengan meningkatkan kadar *endocannabinoid* alami otak, *2-arachidonoylglycerol* (2-AG), inhibitor ini mengurangi pelepasan *dopamine* yang berperan dalam proses terjadinya adiksi. Mekanisme ini menawarkan alternatif yang menjanjikan untuk penatalaksanaan nyeri kronis tanpa risiko kecanduan yang menghancurkan, menandakan potensi pergeseran paradigma dalam farmakoterapi nyeri.<sup>3</sup>

Menambah deretan agen farmakoterapi untuk manajemen nyeri, saat ini tersedia Predimenol, sebelumnya dikenal sebagai DLBS1442, yang merupakan ekstrak bioaktif yang berasal dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa pericarpium*), suatu tanaman asli Indonesia. Predimenol telah menarik perhatian karena sifat antiinflamasi dan analgesiknya, yang dapat memberikan harapan baru bagi pasien yang mencari alternatif obat nyeri konvensional. Penelitian menunjukkan bahwa Predimenol menekan aktivasi faktor *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan menghambat aktivitas *cyclooxygenase-2* (COX-2), jalur utama dalam respons inflamasi. Dengan mengurangi produksi mediator proinflamasi seperti *nitric oxide* (NO), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin* (IL)-1 $\beta$ , IL-2, dan IL-6, Predimenol menawarkan manfaat ganda berupa pengendalian inflamasi dan penurunan intensitas nyeri.<sup>4</sup> Mekanisme kerja Predimenol membuatnya dapat digunakan sebagai alternatif yang menjanjikan untuk obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), khususnya untuk manajemen nyeri jangka panjang, karena dapat meminimalkan risiko gastrointestinal serta kardiovaskular yang terkait dengan penggunaan OAINS. Dalam beberapa studi kasus yang mengevaluasi potensi Predimenol dalam berbagai kondisi nyeri, Predimenol menunjukkan efektivitas dan tolerabilitas yang baik untuk meredakan berbagai kasus nyeri inflamasi. Temuan ini bertujuan untuk memberikan bukti tentang potensi terapeutik Predimenol dan efektivitas komparatifnya terhadap pilihan pengobatan yang ada. Selain sakit kepala, sifat antiinflamasi Predimenol menunjukkan aplikasi potensial dalam kondisi seperti dismenore, endometriosis, dan sindrom nyeri akibat peradangan lainnya. Sementara temuan awal menunjukkan bahwa Predimenol dapat ditoleransi dengan baik, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi profil keamanannya dan menetapkan pedoman untuk penggunaan jangka panjang.<sup>5</sup>

Dimensi psikologis dan emosional dalam penatalaksanaan nyeri juga mulai diakui, yang mengarah pada munculnya terapi inovatif untuk mengatasi aspek-aspek tersebut. *Acceptance and commitment therapy* (ACT), suatu bentuk terapi kognitif-perilaku, membantu pasien dalam menerima rasa nyeri sambil berfokus pada perubahan hidup yang bermakna. Dengan menekankan kesadaran dan reorientasi hubungan pasien dengan rasa nyeri, ACT dapat meningkatkan kualitas hidup secara signifikan. Terapi ini tidak hanya mengurangi beban emosional dari nyeri, tetapi juga memberdayakan pasien untuk menjalani hidup dengan kualitas yang lebih baik terlepas dari kondisi mereka.<sup>6</sup> Demikian pula, meditasi kesadaran telah muncul sebagai alat yang ampuh dan non-invasif untuk meredakan nyeri. Studi mengungkapkan bahwa praktik meditasi singkat dapat secara substansial mengurangi persepsi nyeri dan aktivitas otak yang terkait.<sup>7</sup> Pendekatan yang relatif hemat biaya ini menawarkan solusi yang dapat diakses untuk penatalaksanaan kondisi kronis, terutama bagi individu yang mencari alternatif selain pengobatan berbasis obat.

Kemajuan teknologi telah semakin merevolusi penilaian dan penanganan nyeri. Penggabungan data multimoda, yang mengintegrasikan berbagai sumber informasi pasien seperti sinyal fisiologis, indikator perilaku, dan pengalaman yang dilaporkan sendiri, memungkinkan diagnosis yang lebih akurat dan intervensi yang dipersonalisasi. Algoritma *machine learning* memainkan peran penting dalam menganalisis data ini, mengungkap pola nyeri, dan memprediksi hasil perawatan yang disesuaikan dengan kebutuhan individu.<sup>8</sup> Inovasi teknologi inovatif lainnya adalah penggunaan terapi realitas virtual (*virtual reality*/VR). Program VR yang dikelola sendiri, dan dirancang untuk digunakan di rumah, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengurangi gejala nyeri kronis dengan menciptakan lingkungan imersif yang mengalihkan perhatian dari nyeri dan mengatur ulang jalur saraf. Program ini merupakan tambahan yang menarik dan inovatif untuk perangkat manajemen nyeri.<sup>9</sup>

Pengobatan yang dipersonalisasi muncul sebagai landasan manajemen nyeri modern. Kemajuan dalam penelitian genetik telah mengungkap keberadaan “gen nyeri”, variasi genetik yang memengaruhi persepsi nyeri individu dan respons terhadap terapi.<sup>10</sup> Pengetahuan ini memungkinkan pengembangan perawatan terarah yang mengoptimalkan efikasi dan meminimalkan efek samping. Misalnya, individu dengan kepekaan tinggi terhadap jalur nyeri tertentu dapat memperoleh manfaat dari terapi yang dirancang untuk memodulasi mekanisme spesifik tersebut, menjadikan pengobatan yang dipersonalisasi sebagai alat yang ampuh untuk mengatasi nyeri kronis.<sup>11</sup> Pergeseran ke arah pendekatan manajemen nyeri yang komprehensif menggarisbawahi pentingnya menangani sifat rasa nyeri yang beragam. Menyadari bahwa nyeri melampaui gejala fisik, penyedia layanan kesehatan mengadopsi model perawatan yang berpusat pada manusia, yang mempertimbangkan aspek emosional, lingkungan, dan psikologis dari pengalaman pasien. Perspektif holistik ini tidak hanya meningkatkan hasil pengobatan, tetapi juga menumbuhkan hubungan yang lebih dalam antara pasien dan penyedia layanan kesehatan mereka. Dengan menggabungkan inovasi farmakologis seperti Predimenol, terapi psikologis, kemajuan teknologi, dan pendekatan yang dipersonalisasi, masa depan manajemen nyeri menjadi semakin canggih, efektif, dan penuh empati.

Perspektif baru dalam manajemen nyeri mencerminkan gerakan yang lebih luas menuju perawatan integratif dan multidisipliner. Perspektif ini menawarkan harapan bagi jutaan orang yang berjuang melawan nyeri kronis, tidak hanya memberikan ketenangan tetapi juga kemungkinan untuk mendapatkan kembali kendali atas hidup mereka. Seiring dengan terus berkembangnya penelitian, inovasi ini berpotensi untuk mendefinisikan ulang lanskap perawatan nyeri, mengatasi salah satu tantangan pengobatan dengan empati, ketepatan, dan kecerdikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cao B, Xu, Q, Shi Y, Zhao R, Li H, Zheng J, *et al.* Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024;9(1):155.
2. Martínez-Rivera A, Fetcho RN, Birmingham L, Xu J, Yang R, Foord C, *et al.* Elevating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol blunts opioid reward but not analgesia. *Science Advances* 2024;10(48).
3. Ang SP, Sidhartan S, Lai W, Hussain N, Patel KV, Gulati A. Cannabinoids as a potential alternative to opioids in the management of various pain subtypes: benefits, limitations, and risks. *Pain Therapy* 2023;12(2):355–75.
4. Yuliana Y, Tandrasasmita OM, Tjandrawinata RR. Anti-inflammatory effect of Predimenol, a bioactive extract from *Phaleria macrocarpa*, through the suppression of NF- $\kappa$ B and COX-2. *Recent Advances in Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2022;15(2):99–107.
5. Pinzon R. Closing the gap of unmet needs in inflammatory pain management: case series of Predimenol for pain. *Medicinus* 2021;34(2).
6. Ye L, Li Y, Deng Q, Zhao X, Zhong L, Yang L. Acceptance and commitment therapy for patients with chronic pain: a systematic review and meta-analysis on psychological outcomes and quality of life. *PLoS ONE* 2024;19(6):e0301226.
7. Riegner G, Dean J, Wager TD, Zeidan F. Mindfulness meditation and placebo modulate distinct multivariate neural signatures to reduce pain. *Biological Psychiatry* 2025;97(1):81–8.
8. El-Tallawy SN, Pergolizzi JV, Vasiliu-Feltes I, Ahmed RS, LeQuang JK, El-Tallawy H, *et al.* Incorporation of “artificial intelligence” for objective pain assessment: a comprehensive review. *Pain Therapy* 2024;13(3):293–317.
9. Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, Sackman J, Mackey IG, Louis RG, *et al.* An 8-week self-administered at-home behavioral skills-based virtual reality program for chronic low back pain: double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted during COVID-19. *Journal of Medical Internet Research* 2021;23(2):e26292.
10. Asiri YI, Moni S., Ramar M, Chidambaram K. Advancing pain understanding and drug discovery: insights from preclinical models and recent research findings. *Pharmaceuticals* 2024;17(11):1439.
11. Puccetti M, Pariano M, Schoubben A, Giovagnoli S, Ricci M. Biologics, theranostics, and personalized medicine in drug delivery systems. *Pharmacological Research* 2024;201:107086.

# Laporan Kasus Blok Atrioventrikular Total pada Pasien Usia Lanjut dengan NSTEMI

Dewi Anggini

RSUD Ulin Banjarmasin

## Abstrak

**Pendahuluan:** Blok AV derajat tiga atau blok AV total menunjukkan hilangnya hubungan antara atrium dan ventrikel secara total yang dapat disebabkan oleh fibrosis idiopatik, sklerosis sistem konduksi, penyakit jantung iskemik, obat-obatan, peningkatan tonus vagal, valvulopati, kelainan jantung bawaan, genetik, atau kelainan lainnya. Blok AV total dapat berubah menjadi irama ventrikular yang tidak stabil seperti takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel yang dapat berakibat fatal sehingga memerlukan pemasangan alat pacu jantung (*pacemaker*). **Kasus:** Seorang laki-laki usia 73 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama pingsan sebanyak dua kali dalam sehari, pusing, mual, nyeri dada sebelah kiri sampai ke punggung, dan rasa berat saat menarik napas. Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi yang tidak terkontrol dan kebiasaan merokok. Setelah dilakukan pemeriksaan fisik, laboratorium, EKG, CXR, dan *echocardiography*, pasien didiagnosis dengan blok AV total dengan *non-ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI), hipertensi derajat I, serta hipokalemia ringan. Pasien menjalani pemasangan alat pacu jantung permanen (*permanent pacemaker/PPM*) untuk tata laksana blok AV total. **Kesimpulan:** Penyebab terjadinya blok AV total pada pasien ini di antaranya NSTEMI yang baru saja dialami, serta proses fibrosis idiopatik akibat proses penuaan dan hipertensi kronis. Pada pasien dilakukan pemasangan PPM sesuai indikasinya yaitu blok AV total yang bergejala dan infark miokardium.

**Kata kunci:** blok AV total, hipertensi, NSTEMI, *pacemaker*, ventrikel

## Abstract

**Introduction:** Third-degree or total AV block indicates a complete loss of communication between the atria and the ventricles, which can be caused by idiopathic fibrosis, sclerosis of the conduction system, ischemic heart disease, drugs, increased vagal tone, valvulopathy, congenital heart defects, genetics, or other disorders. Total AV block can turn into unstable ventricular rhythms such as ventricular tachycardia or ventricular fibrillation which can be fatal, so that a pacemaker would be needed. **Case:** A 73-year-old man came to the ER with main complaint of fainting twice in one day, dizziness, nausea, left chest pain that radiates to the back, and feeling heavy when breathing. The patient has a history of uncontrolled hypertension and smoking habit. After physical examination, laboratory test, ECG, CXR, and echocardiography, the patient was diagnosed with total AV block due to non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), grade I hypertension, and mild hypokalemia. The patient underwent permanent pacemaker (PPM) implantation for the management of total AV block. **Conclusion:** The etiology of total AV block in this patient are NSTEMI and idiopathic fibrosis due to aging and hypertension. PPM was implanted according to the indications, i.e. symptomatic total AV block and myocardial infarction.

**Keywords:** hypertension, NSTEMI, pacemaker, total AV block, ventricle



## Pendahuluan

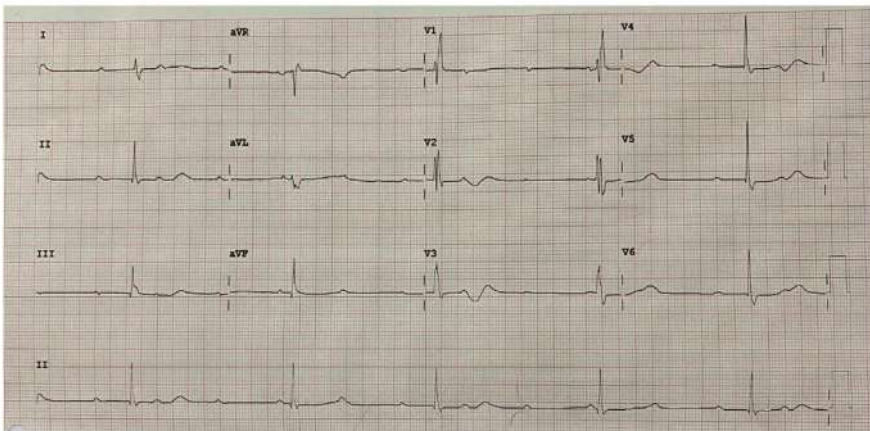
Blok atrioventrikular (AV) adalah kondisi hilangnya fungsi normal jalur konduksi jantung antara atrium dan ventrikel. Blok AV derajat tiga atau blok AV total menunjukkan hilangnya hubungan antara atrium dan ventrikel secara total. Penyebab paling sering dari blok AV antara lain fibrosis idiopatik dan sklerosis sistem konduksi (50%) serta penyakit jantung iskemik (40%). Penyebab lain yang lebih jarang disebabkan oleh obat-obatan (misalnya: *beta-blocker*, *calcium channel blocker*, *digoxin*, *amiodarone*), peningkatan tonus vagal, valvulopati, kelainan jantung bawaan, genetik, atau kelainan lainnya.<sup>1,2</sup> Manifestasi klinis blok AV total antara lain bradikardia, hipotensi, jantung berdebar, pusing, sinkop, sesak, atau nyeri dada iskemik. Blok AV total termasuk kondisi yang sangat berbahaya karena berpotensi berubah menjadi irama ventrikular yang tidak stabil seperti takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel.<sup>3</sup> Kondisi ini dapat berakibat fatal jika tidak segera diobati. Sebagian besar pasien akan memerlukan pemasangan alat pacu jantung permanen (*permanent pacemaker/PPM*).<sup>2</sup>

## Kasus

Seorang laki-laki berusia 73 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama berupa pingsan sebanyak dua kali dalam sehari. Sebelum pingsan, pasien mengeluhkan pusing dan mual tanpa disertai muntah. Pasien juga mengeluhkan nyeri dada sebelah kiri sampai ke punggung dan rasa berat saat menarik napas. Pasien memiliki riwayat penyakit hipertensi yang tidak terkontrol serta kebiasaan merokok.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan kesadaran pasien baik, TD: 140/60 mmHg, nadi: 33x/menit, RR: 16x/menit, suhu: 36,6°C, SpO<sub>2</sub>: 98% dengan O<sub>2</sub> nasal kanul 4 lpm. Tidak dijumpai distensi vena jugularis pada pasien. Auskultasi jantung menunjukkan detak jantung lambat, tapi teratur dengan bunyi jantung S1 dan S2 normal serta tidak ada murmur. Auskultasi dari paru-paru bilateral menunjukkan suara napas yang jernih. Pada eskremitas didapatkan akral hangat, CRT <2 detik, dan tidak ditemukan adanya ruam kulit maupun edema kaki.

Pada pemeriksaan EKG 12 sadapan ditemukan blok AV total dengan *escape junctional rhythm*, kecepatan atrium kira-kira 75x/menit, dan kecepatan ventrikel 31x/menit.



**Gambar 1.** Pemeriksaan EKG 12 sadapan menunjukkan blok AV total dengan irama *escape junctional* kompleks QRS sempit

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil Hb 11,6 g/dl, leukosit 5.000/ $\mu$ l, trombosit 184.000/ $\mu$ l, gula darah sewaktu 162 mg/dl, ureum 23 mg/dl, kreatinin 1,18 mg/dl, SGOT 25 u/l, SGPT 22 u/l, natrium 139 meq/l, kalium 3,2 meq/l, Cl 109 meq/l, dan troponin I 368,20 ng/l (meningkat). Pada pemeriksaan rontgen dada didapatkan gambaran kardiomegali dan pada *echocardiography* didapatkan hasil katup-katup jantung normal, dimensi atrium dan ventrikel kanan mengalami

dilatasi, fungsi ventrikel kiri 51%, analisis segmental LV hipokinetic anterior, dan terdapat hipertrofi pada ventrikel kiri. Secara keseluruhan, hasil pemeriksaan ini mendukung gambaran penyakit jantung iskemik.

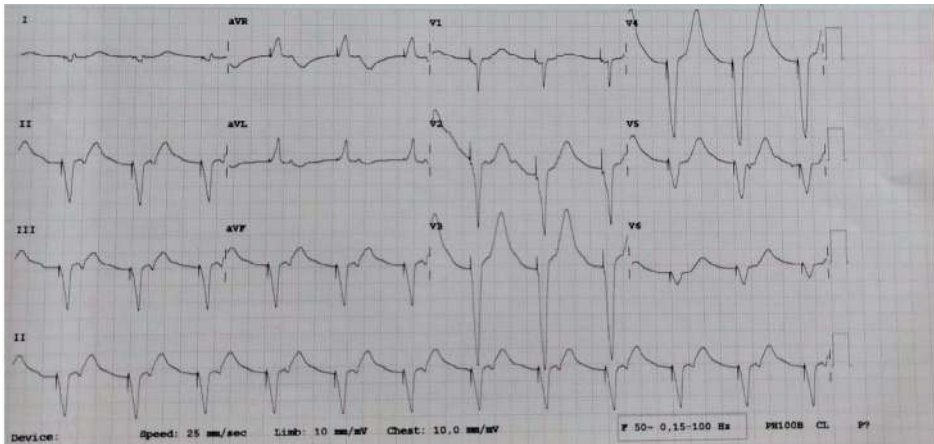


Gambar 2. Hasil rontgen dada menunjukkan kondisi kardiomegali

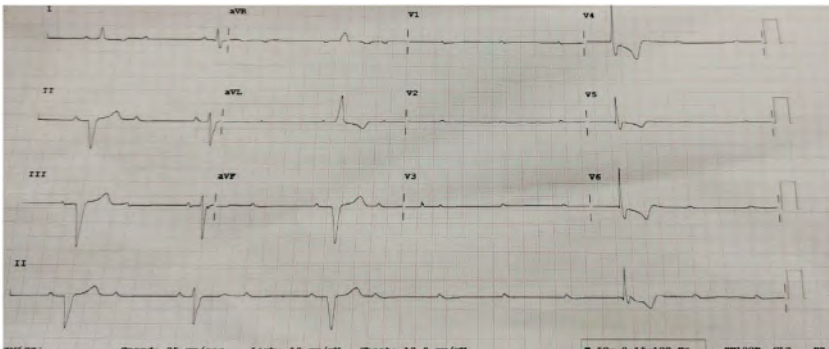


Gambar 3. Pemeriksaan echocardiography menunjukkan gambaran penyakit jantung iskemik

Berdasarkan data tersebut, pasien didiagnosis dengan blok AV derajat tiga atau blok AV total, *non-ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI), hipertensi derajat I, dan hipokalemia ringan. Pasien kemudian diberikan terapi berupa drip *dopamine* 10 mcg/kg BB/menit, *loading* *Aspilet* 160 mg dan *clopidogrel* 300 mg yang dilanjutkan dengan *Aspilet* 1x80 mg dan *clopidogrel* 1x75 mg, injeksi *fondaparinux* 1x2,5 mg, *candesartan* 1x8 mg (diberikan bila TD sistolik >160 mmHg), *atorvastatin* 1x40 mg, dan KSR 1x600 mg. Pasien kemudian menjalani pemasangan *temporary pacemaker* (TPM) dengan *setting* nadi 70x/menit, kemudian dipindahkan ke ruang *intensive cardiac care unit* (ICCU) dan drip *dopamine* dihentikan.

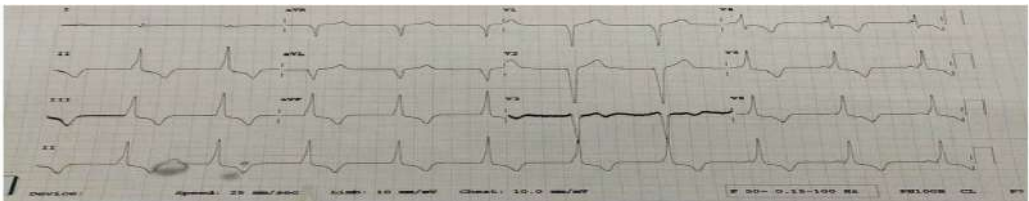


**Gambar 4.** Hasil EKG 12 sadapan setelah pemasangan TPM



**Gambar 5.** Hasil EKG 12 sadapan saat TPM dimatikan menunjukkan terjadinya blok AV total

Selama menjalani observasi di ruang ICCU dengan penggunaan TPM, keluhan nyeri dada berkurang yang kemudian menghilang, serta tidak ada keluhan pusing, mual, ataupun pingsan. Tanda vital pasien menunjukkan TD: 130/90 mmHg, nadi: 70x/menit, RR: 16x/menit, suhu: 36,5°C, dan SpO<sub>2</sub> 99% dengan O<sub>2</sub> nasal kanul 3 lpm. Irama *pacing* terekam dengan baik dari TPM, namun saat TPM dimatikan, irama jantung pasien masih menunjukkan blok AV total, sehingga diputuskan untuk dilanjutkan pemasangan PPM.



**Gambar 6.** Hasil EKG 12 sadapan setelah pemasangan PPM

### Pembahasan

Blok atrioventrikular (AV) adalah kondisi hilangnya fungsi normal jalur konduksi jantung antara atrium dan ventrikel. Blok AV derajat tiga atau blok AV total menunjukkan hilangnya hubungan antara atrium dan ventrikel secara total. Pada

pemeriksaan EKG akan tampak gelombang P yang tidak pernah berhubungan dengan kompleks QRS. Dengan kata lain, impuls supraventrikular yang dihasilkan tidak terkonduksi ke ventrikel. Sebaliknya, jika konduksi ventrikel terjadi, hal itu dipertahankan oleh ritme lepas ventrikel atau ritme *junctional* yang dapat dimediasi oleh nodus AV (*junctional escape*), salah satu fasikel (*fascicular escape*), atau oleh miosit ventrikel sendiri (*ventricular escape rhythm*).<sup>1,2</sup> Kompleks QRS sempit blok terjadi di nodus AV atau lokasi intra-Hisian, dan denyut nadi antara 40–60 denyut per menit. Kompleks QRS lebar (ritme lepas ventrikel) blok terjadi di lokasi infra-Hisian, dan denyut nadi antara 20–40 denyut per menit.<sup>3</sup> Pada pasien ini didapatkan blok AV total dengan irama *junctional escape* kompleks QRS sempit (**Gambar 1**), yang menunjukkan bahwa tingkat blok adalah intranodal atau intra-Hisian dengan irama lepas dari berkas His.

Penyebab paling sering dari blok AV antara lain fibrosis idiopatik dan sklerosis sistem konduksi (50%) serta penyakit jantung iskemik (40%). Penyebab lain yang lebih jarang disebabkan oleh obat-obatan (misalnya: *beta-blocker*, *calcium channel blocker*, *digoxin*, *amiodarone*), peningkatan tonus vagal, valvulopati, kelainan jantung bawaan, genetik, atau kelainan lainnya.<sup>1</sup> Pada pasien lanjut usia, penyebab paling umum dari blok AV total adalah degenerasi fibrosa pada sistem konduksi. Degenerasi fibrosa biasanya terjadi akibat proses penuaan, hipertensi, diabetes, dan aterosklerosis.<sup>4,5</sup>

Sejak usia 60 tahun ke atas, jumlah sel konduksi yang ada di nodus SA secara bertahap berkurang, hingga hanya sekitar 10% dari sel-sel yang dapat diamati pada orang dewasa muda yang masih dapat bertahan pada orang yang lebih tua. Nodus SA secara progresif dikelilingi oleh jaringan adiposa, dengan nodus terlepas sebagian atau seluruhnya dari jaringan otot atrium. Fenomena serupa terjadi pada nodus AV, dengan hilangnya sel, peningkatan jaringan adiposa dan fibrosa, serta infiltrasi amiloid. Dalam beberapa kasus ekstrem, fibrosis idiopatik yang terjadi dapat menyebabkan blok AV. Hal ini merupakan penyebab paling sering dari blok atrioventrikular pada orang tua.<sup>6</sup>

Blok AV akibat *acute coronary syndrome* (ACS) merupakan kasus yang relatif sering terjadi, memiliki banyak jenis, dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Jenis blok AV yang paling sering terjadi setelah ACS adalah blok AV derajat tinggi (tipe 2 derajat 2 dan derajat 3) dan defek konduksi intraventrikular. Pada kasus NSTEMI, terdapat dua kemungkinan mekanisme terjadinya blok AV, yaitu: (1) Menurut teori vagal, area yang mengalami infark menyebabkan peregangan dan distensi miokardium serta pelepasan zat kimia (prostaglandin, serotonin, radikal bebas) yang mengaktifkan serabut vagal eferen. Hal ini menyebabkan hipotensi dan bradikardia. Fenomena ini juga dikenal sebagai refleksi Bezold-Jarisch;<sup>7</sup> (2) Menurut teori iskemia, kelainan konduksi AV berhubungan langsung dengan iskemia akibat penurunan aliran darah pada pembuluh darah yang memvaskularisasi nodus AV. Vaskularisasi nodus AV umumnya muncul dari arteri koroner kanan (*right coronary artery/RCA*). Struktur sistem konduksi infranodal disuplai hampir seluruhnya oleh cabang perforator septal dari arteri anterior *descending* kiri (*left anterior descending/LAD*). Oleh karena itu, penurunan aliran darah pada septal dan RCA berkaitan dengan berbagai gangguan konduksi.<sup>8</sup>

Manifestasi klinis blok AV total antara lain bradikardia, hipotensi, dada berdebar, pusing, *syncope*, sesak, ataupun nyeri dada iskemik. Blok AV total merupakan kondisi yang sangat berbahaya karena berpotensi berubah menjadi irama ventrikular yang tidak stabil seperti takikardia ventrikel atau fibrilasi ventrikel.<sup>3</sup> Pada kasus ini, pasien mengalami keluhan pusing, pingsan, nyeri dada iskemik, dan pada pemeriksaan fisik ditemukan terjadi bradikardia. Pasien ini mengalami blok AV total akibat NSTEMI, ditambah proses fibrosis idiopatik akibat proses penuaan dan hipertensi kronis.

Sebanyak 35% pasien dengan blok AV total memerlukan pemasangan TPM dan sebanyak 5,9% membutuhkan PPM.<sup>9</sup> Pada pasien ini, setelah pemasangan TPM dan pemberian antikoagulan untuk menghilangkan sumbatan yang terjadi pada pembuluh darah jantung, irama jantung tetap menunjukkan blok AV total saat TPM dimatikan dengan denyut jantung 33x/menit. Hal ini menjadi indikasi diperlukannya pemasangan PPM pada pasien, mengingat PPM diindikasikan pada pasien dengan blok AV total yang bergejala maupun tidak bergejala.<sup>10</sup> Blok AV total yang berkaitan dengan infark miokardium

(terutama infark anterior) lebih besar kemungkinannya untuk memerlukan pemasangan PPM. Pemasangan PPM dapat mencegah gejala berulang dan menurunkan angka kematian. Tindakan kateterisasi jantung dan reperfusi sebaiknya tidak ditunda pada pasien infark miokardium yang disertai blok AV total. Tindakan reperfusi yang tepat waktu dapat meningkatkan kemungkinan kembalinya irama sinus pada pasien.<sup>2</sup>

Setelah pemasangan PPM, dilaporkan bahwa tidak terjadi komplikasi selama perawatan. Karena pemulihan pasien yang relatif cepat, dokter memindahkan pasien ke ruang perawatan biasa.

### Kesimpulan

Pasien laki-laki berusia 73 tahun mengalami blok AV total dengan keluhan utama pingsan dan nyeri dada iskemik. Berbagai kemungkinan menjadi penyebab terjadinya blok AV total pada pasien ini, antara lain: NSTEMI yang dialami, serta proses fibrosis idiopatik akibat proses penuaan dan hipertensi kronis. Pada pasien, dilakukan pemasangan PPM sesuai indikasinya yaitu blok AV total yang bergejala dan infark miokardium. Kekurangan pada laporan kasus ini adalah tidak dilakukannya tindakan kateterisasi jantung untuk mengetahui lokasi, beratnya sumbatan, dan reperfusi pembuluh darah sesegera mungkin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kashou AH, Goyal A, Nguyen T, *et al.* Atrioventricular block. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459147/>
2. Knabben V, Chhabra L, Slane M. Third-degree atrioventricular block. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545199/>
3. Jacobson C. Understanding atrioventricular blocks, part II: high grade and third-degree atrioventricular blocks. *AACN Adv Crit Care.* 2009;20(1):112-6.
4. Panja M, Dutta AL, Kar AK, Panja S, Chhetri MK. Cardiac changes implicated in chronic heart block. *J Assoc Physicians India* 1991;39(9):698-701.
5. Sims BA. The pathogenesis of chronic heart block. *Ir J Med Sci.* 1971;140:479-90.
6. Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, Marchitto N, Longo G, Marigliano V, Cacciafesta M. Third degree of atrioventricular block: a rare geriatric complication that may cause sudden death. Remarks on two clinical cases. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010;50:292-4.
7. Chiladakis JA, Patsouras N, Manolis AS: The Bezold-Jarisch reflex in acute inferior myocardial infarction: clinical and sympathovagal spectral correlates. *Clin Cardiol.* 2003;26:323-8.
8. In-Chang Hwang, *et al.* Reversibility of atrioventricular block according to coronary artery disease: results of a retrospective study. *Korean Circ. J* 2012;42:816-22.
9. Spencer FA, Jabbour S, *et al.* Two-decade-long trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2003;145:500-7.
10. Dalia T, Amr BS. Pacemaker indications. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507823/>

# The Use of Predimenol After Simple Pain Intervention in High-Risk Patients: A Case Series

Rizaldy Taslim Pinzon, Aditya Aristo Marvel Nugroho

Neurology Department Duta Wacana Christian University School of Medicine, Yogyakarta

## Abstract

Effective pain management is a common challenge in clinical practice, whether it involves prescription medications or over-the-counter (OTC) nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The use of NSAIDs has been linked to various risks, including cardiovascular (CV), kidney, and gastrointestinal (GI) complications. Certain group of patients face a higher likelihood of these risks. NSAIDs consumptions have been shown to cause a modest, but steady increase in the chance of experiencing CV events and developing kidney problems. In this case series, we reported a series of inflammatory pain cases. Following simple pain intervention, we administered paracetamol and Predimenol over a 10 day period. The use of Predimenol was proven to be effective in alleviating pain without causing any notable adverse effects.

**Keywords:** pain, Predimenol, high risk, NSAID

## Abstrak

Tata laksana nyeri yang efektif merupakan tantangan umum dalam praktik klinis, baik yang melibatkan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) resep maupun yang dapat dibeli tanpa resep dokter. Penggunaan OAINS banyak dikaitkan dengan berbagai risiko, termasuk risiko kardiovaskular, renal, dan komplikasi gastrointestinal. Beberapa kelompok pasien memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami risiko yang tidak diharapkan pada penggunaan OAINS. Konsumsi OAINS dilaporkan menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskular dan renal yang walaupun tidak ekstrem, namun selalu ada. Tulisan ini merupakan suatu serial kasus mengenai nyeri inflamasi. Setelah dilakukan intervensi nyeri yang sederhana, kami memberikan terapi dengan *paracetamol* dan Predimenol selama periode terapi 10 hari. Penggunaan Predimenol terbukti efektif meringankan nyeri tanpa menyebabkan kejadian yang tidak diinginkan.

**Kata kunci:** nyeri, Predimenol, risiko tinggi, OAINS

## Introduction

Pain is the most common main complaint in healthcare visit. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are frequently used for pain relief. Both nonselective and COX-2 selective NSAIDs are frequently used for treating pain and inflammation in chronic arthritis conditions.<sup>1</sup> While effective, the use of NSAIDs potentially lead to gastrointestinal (GI) issues like the formation of GI ulcers, bleeding, perforation, and in extreme cases, death.<sup>2</sup>

The risk of NSAIDs-induced GI complaints increases further when they are combined with low-dose aspirin, corticosteroids, or selective serotonin reuptake inhibitors. The rate of GI complications is also affected by the dose of the NSAIDs.<sup>1,2</sup> Treating inflammatory pain with NSAIDs in adults should only be considered after a comprehensive evaluation of GI and CV risks.<sup>3</sup>

*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) was used traditionally to reduce pain, stomachache, diarrhea, high blood glucose, cholesterol, and blood pressure.<sup>4</sup> Growing evidence showed the benefit of *P. macrocarpa*, especially in the treatment of

pain and inflammation.<sup>5</sup> Several previous studies showed its benefit in treating various pain conditions. We report a case series regarding the use of Predimenol for high-risk GI and CV patients following simple pain intervention.

### Case series

There were 4 cases of inflammatory pain (osteoarthritis, tendinosis, bursitis) reported for this paper. All patients received treatment at Bethesda Hospital Yogyakarta. Diagnosis of all cases was confirmed by physical/neurological examination and imaging. Standardized radiological examinations (USG and X-ray) were carried out on all patients by well-trained radiologists.

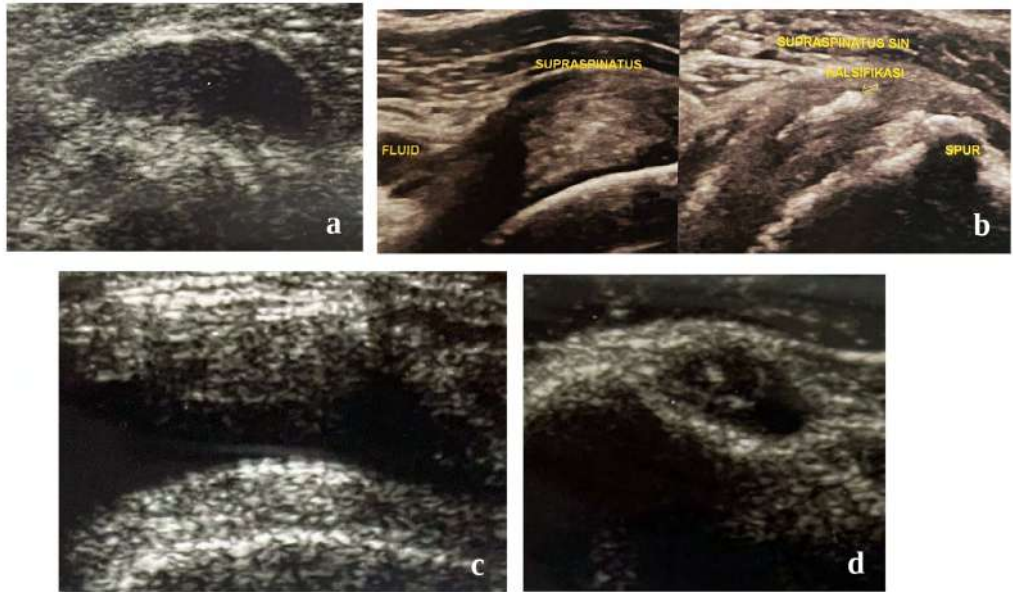
Data regarding pain intensity before and after 10 days of therapy were measured using a standardized numeric pain scale/ NPS (0–10). All patients had moderate baseline pain levels (4–6). Nonpharmacological approaches such as education and activity training were carried out for all patients. Information regarding comorbidities and comedications was obtained from the electronic medical record module at Bethesda Hospital Yogyakarta. All patients had at least 1 vascular comorbidity (history of ischemic heart attack, history of stroke, hypertension, diabetes) and/or gastrointestinal (history of gastric bleeding, history of heartburn, the use of heartburn medications) as proven by the doctor's diagnosis and accompanying treatment at medical record.

Calculation of gastrointestinal risk grading showed that all patients had moderate-to-high risk of gastrointestinal complication based on age, comorbidities, and comedications (e.g. low-dose aspirin). Puncture and/or local steroid injection were performed in all patients. Standardized additional therapy administered to all patients were extract of *P. macrocarpa* (mahkota dewa) fruit (Predimenol) twice daily and paracetamol 500 mg three times a day for 10 days. All patients underwent puncture/ injection with ultrasound guidance.

Pain measurements were recorded during the first and second visit (10 days after the first visit). NPS of each patient was recorded in a standardized way by trained nurses. Side effects were reported by the patients at the time of visit. Patients also had access to contact the doctor in responsibility of service if severe pain or presumed side effects from treatment occur. Verbal informed consent as part of the service was obtained from all patients, and no information regarding patients' identity was disclosed to public. After evaluation, all patients showed significant improvement. Table 1 shows the characteristics of the patients in terms of pain intensity, comorbidities, and pain severity.

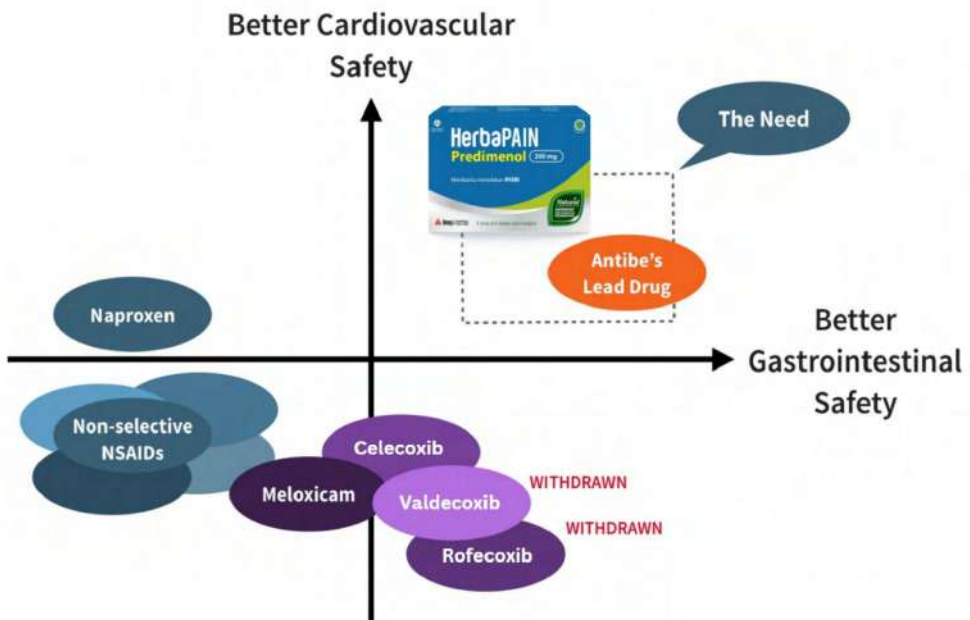
**Table 1.** Characteristic of patients with inflammatory pain and minimum pain intervention

Patient's demography	Pain complaint	Intervention	High risk	Baseline/post-treatment NPS
64/male	Shoulder pain, limitation of shoulder movement	Punction of sub-acromial sub-deltoid bursitis	High-risk GI/ high-risk CV	6/2
62/female	Shoulder pain, limitation of shoulder movement	Injection of steroid and local anesthesia with USG guidance	High-risk GI	6/1
58/female	Knee pain, limitation of knee movement	Bursitis punction	High-risk GI/ high-risk CV	5/2
57/female	Shoulder pain, limitation of shoulder movement	Injection of peritendon tenosynovitis biceps tendon	High-risk GI/ high-risk CV	6/2



**Figure 1.** Results of ultrasound imaging in all patients. The sub-acromial sub-deltoid bursitis (a), supraspinatus tendinosis (b), suprapatellar bursitis (c), and tenosynovitis biceps (d).

Based on the treatment result and literature review, we proposed the positioning of Predimanol in the management of pain, based on its efficacy and safety in previous studies and our case series.



**Figure 2.** Our proposed positioning of Predimanol position in the treatment of inflammatory pain



## Discussion

We reported four cases of patients with various etiology of inflammatory pain who received additional therapy with Predimenol following simple pain intervention. The results showed a decrease in pain intensity with additional therapy with Predimenol (HerbaPAIN). All patients were diagnosed in a standardized manner using clinical, neurological, and imaging examinations (ultrasound and X-ray). All patients had multiple comorbidities and therefore, multiple comedications. Puncture and injection were performed in all cases.

NSAIDs are commonly prescribed globally for their effective pain-relieving benefits. Newly published assessments have shown different side effects on the gastrointestinal (GI), renal, and cardiovascular (CV) systems for both traditional NSAIDs (tNSAIDs) and COX-2 selective inhibitors (coxibs).<sup>6,7</sup>

Previous review have highlighted the frequent inappropriate prescription of NSAIDs, particularly in elderly patients, due to the risks they pose to the GI and CV systems such as increasing risks of GI bleeding and thromboembolic events. Extended duration and frequent coxibs usage were thought to be associated with cardiovascular issues. Furthermore, nonselective NSAIDs might also have a comparable harmful cardiovascular impacts.<sup>8,9</sup>

Prior research has shown a higher risk of heart problems with COX-2 inhibitors. Nonselective NSAIDs like diclofenac, which have high COX-2 inhibition, appear to have a higher cardiovascular risk, while nonselective NSAIDs such as naproxen, aspirin, and ibuprofen which have high COX-1 inhibition, seem to pose a higher gastrointestinal risk.<sup>6,7</sup> The COX-2 selective agents are considered safer to the GI tract but have a worse CV safety profile. On the contrary, naproxen seems safer for CV system, but it is one of the NSAIDs with higher GI toxicity. Coadministration with low dose aspirin reduces the GI benefits of COX-2 selective agents, whereas ibuprofen and naproxen may neglect the antiplatelet effect of aspirin. NSAIDs increase the risk of both upper and lower GI complications. Coadministration with PPI reduces the risk of upper but not lower GI complications.<sup>6,7</sup> The benefit of Predimenol from several previous studies and the literature review showed its potential positioning as safe and effective anti-inflammatory agent as shown in **Figure 2**.

Prior preclinical study has confirmed Predimenol's ability to provide pain relief and reducing inflammation. *P. macrocarpa* showed strong pain-relieving effects when using the stretching method in animal. Various amounts of the ethanol (70%) extracts from *P. macrocarpa* leaves (0.25 g/kg BW; 0.50 g/kg BW; and 0.75 g/kg BW) were given orally to *M. musculus* mice.<sup>4</sup>

An advantage of Predimenol is in its capability to block nitric oxide (NO). New finding suggest that NO is crucial in the management of persistent inflammatory and neuropathic pain. Numerous animal experiments have shown that blocking or removing NO production improves chronic pain.<sup>8</sup>

Recent evidence suggests that Predimenol is effective in treating primary dysmenorrhea, abdominal pain, and other symptoms of premenstrual syndrome. Predimenol was found to be safe and well tolerated by women experiencing premenstrual syndrome and/or dysmenorrhea.<sup>9</sup> Other report also mentioned its benefit in osteoarthritis patients.<sup>10</sup> The main limitation of the prior studies were the limited sample size and short follow-up period. Additional clinical studies are required to validate its therapeutic advantages.

## Conclusion

We reported a case series of painful inflammatory conditions. After simple pain intervention, the use of Predimenol combined with paracetamol for 10 subsequent days was effective in reducing pain without any significant side effects.

**Ethic**

Verbal informed consent has been obtained. No identification of the patient can be revealed.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. van de Laar MAFJ, Schöfl R, Prevoo M, Jastorff J. Predictive value of gastrointestinal symptoms and patient risk factors for NSAID-associated gastrointestinal ulcers defined by endoscopy? Insights from a pooled analysis of two naproxen clinical trials. *PLoS One* 2023;18(4):e0284358.
2. Yang JH, Lee BH, Eum KS, Suk KS, Park JO, Kim HS, *et al.* Prevalence of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with degenerative lumbar spinal disease. *Clin Orthop Surg.* 2020;12(3):343-52.
3. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease risk: decades later, any new lessons learned? *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(1):179-91.
4. Ahmad R, Mazlan MKN, AFA Aziz, Gazzali AM, Rawa MSA, Wahab HA. *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.: an updated review of pharmacological effects, toxicity studies, and separation techniques. *Saudi Pharm J.* 2023;31(6):874-88.
5. Salman S., Mustika I. Ethanol extract analgesic activities of mahkota dewa leaves (*Phaleria macrocarpa* Scheff. Boerl.) for in vivo. *J Pharm Sci.* 2021;4(1):12–20.
6. Ho KY, Cardoso MS, Chaiamnuy S, Hidayat R, Ho HQT, Kamil O, *et al.* Practice advisory on the appropriate use of NSAIDs in primary care. *J Pain Res.* 2020;13:1925-39.
7. Arnal MD, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(3):373-84.
8. Schmidtko A. Nitric oxide-mediated pain processing in the spinal cord. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:103-17.
9. Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Susanto LW, Hendri P, Clarissa A. Symptomatic treatment of premenstrual syndrome and/or primary dysmenorrhea with DLBS1442, a bioactive extract of *Phaleria macrocarpa*. *Int J Gen Med.* 2011;4:465-76.
10. Pinzon R. Closing the gap of unmet needs in inflammatory pain management: case series of Predimenol for pain. *Medicinus* 2021;34:29-33.

# Modalitas Terapi Veruka Vulgaris

Dita Eka Novriana, Nurrachmat Muliando

Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

## Abstrak

Veruka vulgaris adalah lesi jinak akibat infeksi *human papillomavirus* (HPV) dengan lesi berupa papul verukosa dengan permukaan keratotik. Beberapa modalitas terapi dapat diberikan pada veruka vulgaris, antara lain berupa terapi destruktif, terapi antivirus, imunoterapi, dan pembedahan, dengan hasil yang bervariasi. Veruka vulgaris memiliki risiko kekambuhan yang cukup tinggi karena terdapat kemungkinan adanya sisa partikel HPV pascaterapi.

**Kata kunci:** veruka vulgaris, kutil, HPV, modalitas terapi

## Abstract

Verruca vulgaris or common warts are benign lesions due to *human papillomavirus* (HPV) infection, manifested as verrucous papules with keratotic surfaces. Several therapeutic modalities can be used in verruca vulgaris management, including destructive therapy, antiviral therapy, immunotherapy, and surgery, with varying results. Verruca vulgaris has a high risk of recurrence because there is possibility of residual HPV presence after therapy.

**Keywords:** verruca vulgaris, warts, HPV, therapeutic modalities

## Pendahuluan

Veruka vulgaris adalah pertumbuhan lesi jinak pada kulit yang disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV).<sup>1</sup> Tipe HPV yang paling sering menimbulkan veruka vulgaris adalah HPV tipe 1, 2, 4, 27, dan 57. Veruka vulgaris dapat menyebar secara langsung melalui kontak kulit dari manusia ke manusia maupun kontak tidak langsung dari lingkungan. Veruka vulgaris secara histopatologis ditandai dengan adanya hiperplasia epidermal, papilomatosis, dan hiperkeratosis. Predileksi paling umum veruka vulgaris terjadi pada tangan dan jari kaki. Penyakit ini dapat mengakibatkan gangguan fisik dan psikososial pada individu yang terinfeksi.<sup>2,3</sup>

Lesi veruka vulgaris dapat mengalami penyembuhan secara spontan dalam waktu 3 bulan hingga 2 tahun tanpa terapi pada dua pertiga kasus, namun veruka vulgaris dapat melibatkan bagian tubuh yang luas, menimbulkan nyeri, dan ketidaknyamanan pada pasien. Indikasi dilakukannya terapi pada veruka vulgaris meliputi adanya rasa nyeri, tidak nyaman, perdarahan berulang, serta apabila lesi dirasa mengganggu penampilan.<sup>4</sup> Terapi veruka vulgaris diberikan dengan tujuan untuk memutus rantai infeksi. Hingga saat ini belum terdapat pengobatan antivirus yang spesifik untuk infeksi HPV, namun terdapat beberapa modalitas terapi yang dapat digunakan pada veruka vulgaris seperti terapi destruktif dengan agen kimia, agen antiproliferatif, terapi antivirus, imunoterapi, dan tindakan bedah.<sup>5</sup> Tingkat kekambuhan veruka vulgaris cukup tinggi yaitu sebesar 12,5–70% karena terdapat kemungkinan ada sisa partikel HPV setelah dilakukan terapi.<sup>6</sup> Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk menambah pengetahuan mengenai modalitas terapi pada veruka vulgaris.

## Definisi dan Epidemiologi

Veruka vulgaris atau yang sering disebut dengan *common warts* atau kutil adalah lesi kulit berupa proliferasi hiperkeratotik jinak yang disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV).<sup>1,3</sup> Predileksi paling umum terjadinya veruka vulgaris adalah pada jari, punggung tangan, dan kaki yang bermanifestasi sebagai papul verukosa berukuran kurang dari 1 mm hingga lebih dari 1 cm. Penyakit ini biasanya terjadi pada anak-anak, dewasa muda, dan pasien dengan imunitas tubuh yang kurang baik.<sup>2,7,8</sup>

Veruka vulgaris merupakan jenis kutil kulit yang paling umum ditemui, yaitu sekitar 70% dari semua kutil kulit nongenital. Infeksi terjadi terutama melalui kontak langsung atau secara tidak langsung dengan lingkungan yang terkontaminasi. Adanya trauma pada kulit juga dapat menyebabkan penularan.<sup>9,10</sup> Prevalensi veruka vulgaris berkisar antara 0,84–12,9% dari seluruh populasi di dunia. Insiden terbanyak dijumpai pada anak usia sekolah, remaja, dan dewasa muda dengan angka kejadian mencapai 5–30%.<sup>6</sup> Puncak kejadian penyakit ini yaitu pada rentang usia 20–30 tahun dan menurun pada usia 50 tahun.<sup>11</sup> Veruka vulgaris lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding pada perempuan dengan perbandingan 2,2:1.<sup>2</sup> Penelitian oleh Essa dkk. tahun 2015–2016 di Mesir melaporkan bahwa 10,3% dari 1.045 siswa sekolah yang berusia 6–12 tahun mengalami veruka vulgaris.<sup>12</sup> Penelitian Prabawaningrum dkk. (2015) di Divisi Dermatologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya melaporkan bahwa veruka vulgaris menduduki peringkat kedua, yakni sebanyak 68 orang (23,9%) dari seluruh kejadian infeksi virus pada anak. Data mengenai kejadian veruka vulgaris di Indonesia belum banyak dilaporkan karena tidak semua pasien veruka vulgaris datang untuk mendapatkan pengobatan.<sup>13</sup>

## Etiopatofisiologi

*Human papillomavirus* merupakan virus DNA rantai ganda dari keluarga *Papillomaviridae* yang sering menginfeksi kulit dan membran mukosa manusia dan hewan, berukuran sekitar 50 nm, dan tidak memiliki selubung. Virus HPV memiliki sekitar 218 tipe virus yang menyerang berbagai anggota tubuh. Tipe HPV yang paling sering menimbulkan veruka vulgaris adalah HPV tipe 1, 2, 4, 27, dan 57. Virus ini dapat menyebar secara langsung melalui kontak kulit maupun tidak langsung dari lingkungan. Kemungkinan penularan akan meningkat jika virus berkontak dengan kulit yang mengalami luka.<sup>1,3,7,10</sup> Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan veruka vulgaris antara lain adalah anak usia sekolah, riwayat kontak dengan anggota keluarga yang memiliki lesi veruka vulgaris, transmisi melalui toilet umum atau ruang ganti pakaian, serta autoinokulasi oleh jari tangan.<sup>10</sup>

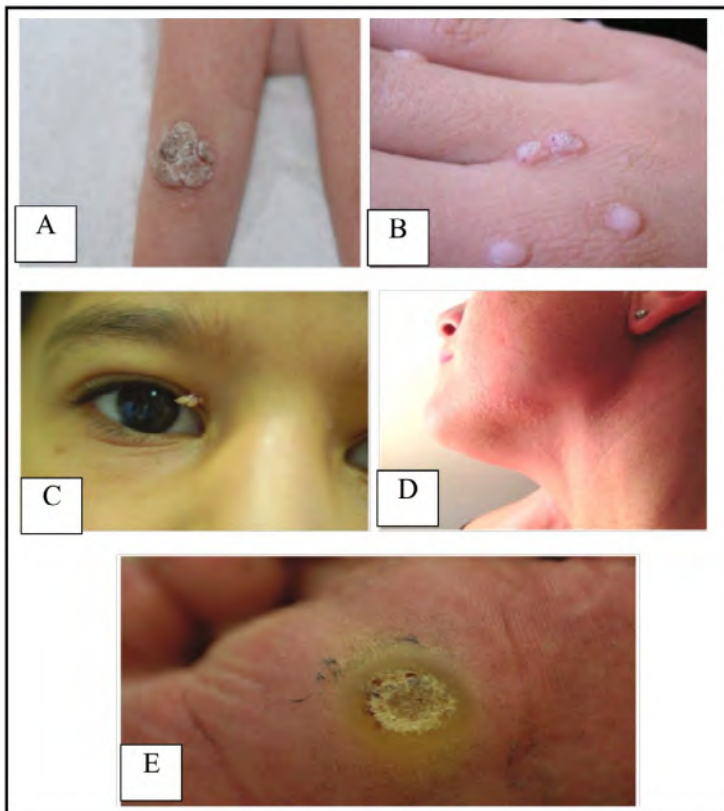
Virus HPV masuk ke dalam tubuh melalui jaringan kulit yang memiliki mikrotrauma atau tidak *intact*. Virus HPV kemudian merangsang proliferasi epidermis dan produksi partikel virus. Virus ini berikatan dengan reseptor primer yang diperantarai oleh protein kapsid virus mayor *Late* (L)1 dan menginduksi perubahan kapsid virus, proses tersebut berlangsung sekitar dua hingga empat jam. Protein L2 memediasi masuknya genom virus ke dalam nukleus yang kemudian memulai proses infeksi dengan transkripsi genom virus. Siklus replikasi virus mengalami tiga fase yaitu amplifikasi DNA awal dengan bantuan protein *Early* (E)1 dan E2, fase pemeliharaan replikasi virus yang terjadi pada sel terinfeksi yang sedang berproliferasi, serta fase amplifikasi genom dan pembentukan virus baru yang terjadi ketika sel telah menyelesaikan diferensiasi. Fase pemeliharaan dapat berlangsung dalam hitungan bulan hingga tahun.<sup>10,14</sup>

## Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Manifestasi klinis veruka vulgaris secara umum berupa papul dengan permukaan yang kasar, berwarna seperti kulit, dapat berupa lesi multipel maupun soliter dengan ukuran beberapa milimeter sampai dengan 1 cm, dan dapat berkonfluensi menjadi plak yang lebih besar. Gambaran lesi dengan warna yang menyerupai kulit atau abu-abu kekuningan ditemukan pada area tanpa atau minim tekanan mekanis seperti jari tangan, punggung tangan, kaki, lengan, dan badan. Tanda khas pada area ini adalah adanya bintik-bintik hitam (*black dots*) pada permukaan lesi yang berhubungan dengan perdarahan

epidermal dan nekrosis papiler (**Gambar 1A-B**). Lesi berupa tonjolan keratotik filiformis ditemukan pada janggut, hidung, dan area okular (**Gambar 1C**).<sup>7</sup>

*Plane warts* umumnya terjadi pada area wajah dan punggung tangan dan secara klinis berupa papul warna kulit atau merah kekuningan dengan permukaan lembut dan cenderung berkelompok (**Gambar 1D**). *Plantar warts* yang terjadi akibat tekanan yang terus menerus dapat berupa lesi soliter maupun mosaik. Lesi veruka plantar yang soliter sering dikelilingi oleh kalus (**Gambar 1E**).<sup>7</sup>



**Gambar 1.** (A-B) Veruka vulgaris tampak sebagai papul padat berbatas tegas dengan permukaan keratotik (C) *Filiform wart* (D) *Plane wart* (E) *Plantar wart*<sup>7,10</sup>

Diagnosis veruka vulgaris umumnya ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis.<sup>7</sup> Veruka vulgaris memiliki gambaran klinis berupa papul atau nodul yang meninggi dengan permukaan kasar, berwarna menyerupai kulit atau kekuningan, dapat merupakan lesi tunggal maupun multipel, ukuran bervariasi, dan dapat membentuk plak yang lebar. Temuan khas pada lesi veruka vulgaris adalah adanya titik-titik hitam pada permukaan lesi yang merupakan akibat dari perdarahan epidermis atau dilatasi kapiler di dalam papila dermis yang memanjang. Predileksi tersering ada pada area yang terbuka seperti punggung tangan, jari-jari, lutut, dan siku. Lesi penyakit ini sering kali asimtomatik dan evolusinya tidak dapat diprediksi. Lesi veruka vulgaris dapat menetap selama hitungan bulan hingga tahun, berkembang menjadi lesi baru dalam jumlah yang besar dan dalam waktu yang singkat, atau mengalami regresi spontan.<sup>10</sup>

Pemeriksaan dermoskopi dapat membantu menegakkan diagnosis veruka vulgaris. Dermoskopi akan menunjukkan adanya sekelompok papila dengan *looping vessels* dan/atau *red-black (hemorrhagic) dots* dikelilingi *white halo* yang dihubungkan dengan papilomatosis, *red-black (hemorrhagic) streaks* pada *weight bearing area* palmoplantar, dan *hairpin vessels*. Pemeriksaan dermoskopi dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding dan sebagai parameter evaluasi terapi.<sup>8,10</sup> HPV yang menginfeksi sel epitel menyebabkan ekspresi protein E6 dan E7 pada bagian bawah dari sel epitel. Adanya ekspresi protein ini merupakan lingkungan yang baik untuk replikasi virus, proliferasi sel, dan menyebabkan stimulasi terjadinya hiperplasia epitel yang akan tampak sebagai akantosis dan papilomatosis pada gambaran histopatologi.<sup>15</sup>

### Modalitas Terapi pada Veruka Vulgaris

Modalitas terapi pada veruka vulgaris bersifat menghambat atau menghancurkan sel epitel yang terinfeksi, mengganggu siklus hidup virus terutama replikasi *deoxyribonucleic acid* (DNA), mengurangi proliferasi epidermis, dan menstimulasi respons imun.<sup>16</sup>

#### A. Terapi Destruktif

##### 1. Terapi Destruktif Fisik

###### a. Bedah beku

Prosedur bedah beku dapat menyebabkan kerusakan pada sel dan jaringan serta menyebabkan destruksi pada pembuluh darah veruka. Terapi ini dilakukan dengan cara mengaplikasikan nitrogen cair langsung ke veruka dengan menggunakan *cryospray* atau *cotton bud*. Tidak ada perbedaan efektivitas antara aplikasi menggunakan *cryospray* atau *cotton bud*. Aplikasi nitrogen cair dengan menggunakan *cotton bud* biasanya dipilih bila veruka terdapat pada area yang sensitif seperti pada area wajah atau pada anak-anak yang tidak dapat menoleransi nyeri akibat penggunaan *cryospray*.<sup>4,17</sup>

Nitrogen cair diaplikasikan ke lesi veruka hingga berwarna putih atau lingkaran jaringan beku muncul di sekitar veruka dan dipertahankan selama 5–30 detik tergantung pada area lokasi dan ukuran dari veruka. Teknik pemberian nitrogen cair menggunakan *cryospray* adalah disemprotkan dengan jarak 1 cm dari lesi kulit dan dengan sudut 90° hingga bagian tengah lesi berikutan area sekitarnya menjadi beku dan berwarna putih. Prosedur ini dilakukan setiap 2–3 minggu sampai lesi veruka hilang.<sup>17</sup> Lesi veruka yang mengalami hiperkeratosis disarankan untuk dilakukan pengelupasan dengan pisau bedah terlebih dahulu sebelum prosedur bedah beku untuk meningkatkan efikasi dari pengobatan.<sup>4,16</sup>

Efek samping yang paling sering terjadi selama tindakan bedah beku adalah nyeri, namun nyeri umumnya hilang setelah beberapa menit hingga beberapa jam. Penggunaan anestesi topikal seperti krim *lidocaine prilocaine* (EMLA® 5%) sebelum tindakan menjadi salah satu pilihan untuk mengurangi nyeri.<sup>17</sup> Efek samping lain yang dapat timbul akibat bedah beku adalah hipopigmentasi, kulit melepuh, atau munculnya veruka baru di sekitar tempat kulit yang membeku.<sup>5</sup>

###### b. Pembedahan

Tiga jenis intervensi bedah untuk menghilangkan veruka vulgaris termasuk eksisi, bedah listrik, dan kuretase. Intervensi bedah adalah pilihan yang menguntungkan untuk mendapatkan hasil yang cepat, namun modalitas tindakan ini dikaitkan dengan risiko tinggi munculnya jaringan parut dan memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi sehingga terapi invasif ini jarang digunakan.<sup>18</sup> Tingkat perbaikan lesi veruka vulgaris dengan prosedur pembedahan berkisar antara 65–85%.<sup>7</sup>

### c. Laser

Laser CO<sub>2</sub> memiliki panjang gelombang 10.600 nm yang bekerja dengan cara memancarkan gelombang inframerah untuk menghancurkan jaringan. Laser CO<sub>2</sub> ini memiliki 2 mode yaitu mode fokus yang digunakan untuk eksisi lesi dan mode tidak fokus yang digunakan untuk evaporasi dan hemostasis. Tingkat keberhasilan terapi laser CO<sub>2</sub> untuk lesi veruka vulgaris bervariasi antara 50–100%.<sup>18,19</sup>

*Pulsed dye laser* (PDL) relatif lebih selektif dibandingkan laser CO<sub>2</sub> yang bekerja dengan cara memancarkan gelombang dengan panjang dari 585 nm hingga 595 nm. Laser ini akan menginduksi trombosis vaskular pada pembuluh papila dermis sehingga menyebabkan destruksi keratinosit dan iskemia intralesi yang terinfeksi oleh karena terjadi blok pada suplai nutrisi ke epidermis.<sup>7,18,19</sup> Proses ini akan menyebabkan penghancuran langsung terhadap virus HPV yang peka terhadap panas akibat dari cedera termal. Penghancuran pembuluh darah juga akan merangsang pelepasan *cytokine* inflamasi dan meningkatkan respons sistem kekebalan seluler yang memiliki peran dalam eliminasi virus.<sup>19</sup> Umumnya pasien memperoleh tata laksana awal dengan asam salisilat selama 5 hari sebelum tindakan dengan PDL untuk memfasilitasi penyerapan energi laser yang lebih baik dan menurunkan jumlah sesi laser yang dilakukan.<sup>2,7</sup> Tingkat perbaikan lesi dengan modalitas PDL berkisar antara 40–100%.<sup>18</sup>

Jenis laser lain yang dapat digunakan untuk pengobatan veruka vulgaris adalah laser *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG). Mekanisme kerja laser Nd:YAG hampir sama dengan PDL, namun karena panjang gelombang yang lebih panjang maka laser ini memiliki tingkat penetrasi yang lebih dalam serta efikasi yang lebih tinggi, terutama pada lesi hiperkeratosis. Panjang gelombang yang lebih panjang ini juga menyebabkan penyerapan melanin yang lebih rendah sehingga dapat meminimalisasi efek samping berupa dispigmentasi setelah tindakan. Laser CO<sub>2</sub> membutuhkan jumlah sesi perawatan yang lebih sedikit untuk mencapai perbaikan lesi dibandingkan dengan laser non-ablatif (PDL dan Nd: YAG).<sup>19</sup>

## 2. Terapi Destruksi dengan Agen Kimia

### a. Asam Salisilat

Asam salisilat merupakan agen keratolitik yang dapat menginduksi eksfoliasi epidermis dan merupakan terapi yang paling sering digunakan untuk kasus veruka vulgaris.<sup>5</sup> Asam salisilat juga dapat menyebabkan iritasi lokal yang dapat menginduksi sistem imun untuk mengeradikasi HPV.<sup>15</sup> Asam salisilat merupakan satu-satunya pengobatan yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) sehingga asam salisilat dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk veruka vulgaris.<sup>18</sup> Asam salisilat yang dijual di pasaran mengandung 20–30% asam salisilat dan direkomendasikan untuk digunakan 2 kali sehari. Lesi veruka sebaiknya direndam dengan air hangat sebelum pengaplikasian asam salisilat.<sup>16</sup> Asam salisilat tidak disarankan untuk digunakan di area dengan penyembuhan yang buruk seperti pada kasus kaki neuropatik dan tidak boleh diaplikasikan pada wajah karena berisiko menyebabkan iritasi.<sup>17</sup>

Durasi pengobatan untuk mengeliminasi veruka vulgaris dengan asam salisilat adalah sekitar 3–6 bulan, menyebabkan modalitas ini menjadi pengobatan dengan durasi yang relatif panjang serta membutuhkan kepatuhan pasien.<sup>18</sup> Efektivitas dari asam salisilat untuk eliminasi veruka bervariasi mulai dari 18% pada penggunaan selama 6 minggu hingga hampir 100% pada penggunaan selama 2 tahun. Asam salisilat dapat dikombinasikan dengan agen keratolitik topikal lain seperti *5-fluorouracil*, asam laktat, dan asam glikolat untuk meningkatkan efikasinya. Kombinasi asam salisilat dengan asam glikolat memiliki efektivitas paling besar dengan tingkat eliminasi hampir 100% selama 8 minggu.<sup>4</sup>

Efek samping dari asam salisilat umumnya tidak berbahaya seperti iritasi kulit ringan, eritema, dan nyeri.<sup>18</sup> Pasien disarankan untuk menghentikan pengobatan selama beberapa hari apabila terjadi iritasi kulit dan memulai terapi kembali setelah iritasi teratasi. Asam salisilat yang digunakan pada area yang luas dapat menyebabkan toksisitas dan ditandai dengan adanya tinitus, mual, dan muntah.<sup>4</sup>

#### b. Asam Formik

Mekanisme kerja dari asam formik masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan asam formik memiliki efek dehidrasi mirip dengan formalin yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Efek samping biasanya terbatas pada iritasi ringan apabila digunakan dengan benar. Waktu paparan yang terlalu lama atau aplikasi dengan cara oklusi dapat menyebabkan luka bakar kimia yang parah. Pengaplikasian larutan asam formik 85% selama 30 detik 2 kali seminggu selama 6 minggu memiliki tingkat penyembuhan veruka sebesar 44%.<sup>7</sup>

#### c. Asam Trikloroasetat

Asam trikloroasetat merupakan agen kimia yang direkomendasikan untuk digunakan dalam larutan konsentrasi tinggi, yaitu sekitar 60–90% sebagai pengobatan berbagai lesi kulit termasuk veruka vulgaris. Agen kimia ini mengakibatkan denaturasi dan eradikasi lesi melalui koagulasi kimiawi pada jaringan yang terinfeksi. Asam trikloroasetat dapat digunakan setiap minggu sampai terdapat perbaikan lesi atau maksimal 6–8 minggu. Efek samping yang terkait dengan pemberian asam trikloroasetat berupa iritasi, pengelupasan kulit, dan nyeri.<sup>18,20</sup>

#### d. Catharidine

*Catharidine* merupakan zat yang berasal dari sekresi serangga dari keluarga *Meloidae*. *Catharidine* dapat memicu akantolisis dengan cara mengganggu ikatan desmosomal dari sel-sel epitel.<sup>7,17</sup> Penggunaan *catharidine* hanya menyebabkan destruksi yang dangkal sehingga mengurangi risiko terbentuknya jaringan parut.<sup>17</sup> Dosis konsentrasi yang digunakan untuk kulit adalah 0,07–1%. Cairan *catharidine* dioleskan ke lesi veruka dan dibiarkan tertutup selama 24 jam. Proses ini dapat diulang selama 1–3 minggu sampai lesi sembuh.<sup>18</sup> Efek samping *catharidine* adalah hiperpigmentasi, eritema, jaringan parut, dan gatal. Agen ini juga memiliki keuntungan berupa tidak menimbulkan rasa sakit saat diaplikasikan.<sup>11,17</sup>

## B. Terapi Agen Antiproliferatif

### 1. 5-fluorouracil (5-FU)

5-fluorouracil merupakan suatu antimetabolit yang dapat menghambat sintesis asam nukleat, baik sintesis DNA sel maupun DNA virus sehingga virus tidak lagi dapat bereplikasi dan dapat mencegah proliferasi keratinosit yang terinfeksi.<sup>7</sup> Konsentrasi 5-FU yang biasa digunakan adalah 5% dan digunakan satu kali sehari. Penelitian oleh Gladsjo dkk. (2009) di California melaporkan bahwa tingkat eradikasi dari lesi veruka vulgaris dengan pengobatan 5-FU topikal 5% adalah sebesar 87% setelah terapi selama 6 bulan.<sup>18,21</sup> 5-fluorouracil yang digunakan secara topikal atau intralesi dapat menyebabkan iritasi, ulserasi, erosi dan fotosensitivitas. Hiperpigmentasi atau hipopigmentasi juga dapat terjadi bila 5-FU digunakan dalam jangka waktu yang lama.<sup>15,17</sup>

### 2. Bleomycin

*Bleomycin* berfungsi sebagai penghambat sintesis DNA dan protein yang poten. *Bleomycin* digunakan sebagai agen kemoterapi yang memiliki sifat antivirus, antibakteri, antitumor, serta dapat digunakan sebagai terapi untuk veruka vulgaris yang resistan.<sup>5</sup> Injeksi *bleomycin* 0,1% intralesi akan menyebabkan apoptosis dari keratinosit yang terinfeksi.<sup>7</sup> Injeksi *bleomycin* dapat menyebabkan nyeri pada saat penyuntikan sehingga sebelum penyuntikan sebaiknya dapat diberikan anestesi lokal. Lesi akan berkembang menjadi nekrosis dengan skar hitam setelah beberapa hari penyuntikan.<sup>17</sup> Efikasi *bleomycin* untuk terapi veruka vulgaris bervariasi sekitar 18–45%.<sup>18</sup>



### 3. Retinoid

Retinoid topikal dan oral dapat digunakan untuk mengobati veruka vulgaris yang bekerja melalui penghambatan replikasi HPV. Retinoid telah terbukti berkontribusi pada regulasi sistem imun melalui reseptor asam retinoat (RAR) dan reseptor retinoid X (RXR), berperan dalam diferensiasi sel T menjadi sel Th1, Th2, Th17, dan Treg, dalam proliferasi dan stimulasi sel B serta maturasi sel dendritik. Retinoid juga memainkan peran penting dalam homeostasis, diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis jaringan epidermis.<sup>3,18</sup>

*Acitretin* adalah salah satu golongan retinoid sistemik generasi kedua yang dapat digunakan untuk pengobatan veruka vulgaris. *Acitretin* memiliki sifat imunomodulator, antiproliferatif, dan antidiferensiasi yang kuat. Tingkat keberhasilan terapi veruka vulgaris berkisar 42,9% pada pasien yang menerima monoterapi *acitretin* sistemik oral dengan dosis 0,8 mg/kg selama 2 bulan. Efek samping yang timbul akibat konsumsi *acitretin* adalah kulit kering, *cheilitis*, rambut rontok, dan mulut kering.<sup>3,18</sup>

Retinoid topikal seperti *tretinoin* bekerja dengan cara mengurangi volume lesi veruka vulgaris dan mengubah kualitas serta kuantitas stratum korneum. Tingkat keberhasilan pengobatan berkisar hingga 85% pada anak-anak dan pasien pascatransplantasi organ setelah penggunaan krim *tretinoin* 0,05% selama 6–12 minggu. Retinoid topikal merupakan pilihan yang mudah dan aman untuk anak-anak dengan veruka vulgaris.<sup>17,18</sup>

### 4. Cimetidine

*Cimetidine* merupakan antagonis reseptor H<sub>2</sub> yang telah terbukti dapat menghambat fungsi sel T supresor di reseptor H<sub>2</sub> dan meningkatkan imunitas seluler.<sup>5</sup> *Cimetidine* juga dapat meningkatkan kadar IFN- $\gamma$  dan IL-2 serta menurunkan kadar IL-18. Pemberian *cimetidine* dengan dosis 20–40 mg/kg/hari selama 3–4 bulan dapat menyebabkan eradikasi lesi veruka antara 30–87%. Efek samping dari *cimetidine* adalah mual, muntah, dan sakit kepala.<sup>22</sup>

## C. Terapi dengan Antivirus

*Cidofovir* merupakan antivirus spektrum luas yang dapat menjadi pilihan untuk mengobati veruka vulgaris yang tidak membaik dengan pengobatan konvensional. *Cidofovir* yang diinjeksikan intralesi menunjukkan tingkat remisi yang lebih tinggi yaitu 98,5%. Saat ini *cidofovir* merupakan metode yang tersedia untuk mengendalikan infeksi HPV dengan cara menghalangi sintesis DNA virus lebih lanjut dan menyebabkan apoptosis dari sel. Pemantauan fungsi ginjal harus dilakukan setelah menginjeksikan *cidofovir* terutama pada pasien yang memerlukan *cidofovir* dosis tinggi. *Cidofovir* dalam sediaan vial dicampur dengan *normal saline* dengan perbandingan 1:4 yaitu 1 ml *cidofovir* dalam 4 ml *normal saline* untuk membuat larutan akhir dengan konsentrasi 15 mg/ml. Anestesi lokal dengan *lidocaine* 1% dapat diberikan sebelum injeksi *cidofovir*. Pemberian suntikan tergantung pada jumlah dan ukuran dari lesi veruka vulgaris, tetapi tidak melebihi 5 ml (75 mg *cidofovir*) per hari. Tingkat eliminasi total lesi pada pasien yang diterapi dengan *cidofovir* adalah 90,91%.<sup>2</sup>

## D. Imunoterapi

### 1. Imiquimod

*Imiquimod* merupakan imunomodulator yang bekerja pada sistem imun alami dan adaptif. *Imiquimod* dapat menginduksi produksi dan pelepasan IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-12 yang akan menyebabkan aktivasi dari sel *natural killer* dan selanjutnya dapat mengganggu replikasi virus. Obat ini dapat dikombinasikan dengan terapi destruktif untuk mengurangi kekambuhan lokal.<sup>15</sup> Efikasi dari *imiquimod* untuk terapi veruka adalah 27–89% pada pasien imunokompeten dan 33–50% pada pasien *immunocompromised*.<sup>18</sup> Efek samping *imiquimod* berupa sensasi

terbakar, nyeri, eritema, dan depigmentasi seperti vitiligo. Terapi ini terbukti efektif dan aman pada anak-anak dan dapat digunakan untuk ibu hamil.<sup>22</sup>

## 2. Zinc

Zinc berperan dalam pengaturan sistem kekebalan tubuh serta menstimulasi leukosit dan sel *natural killer*. Zincoral dan topikal dapat berguna dalam pengobatan veruka vulgaris. Zinc dapat diberikan sebagai agen tunggal atau dapat dikombinasikan dengan modalitas lain seperti *imiquimod* dan *cryotherapy*. Pemberian *zinc sulfate* oral dengan dosis 10 mg/kg/hari menghasilkan resolusi lengkap lesi veruka vulgaris pada 84–87% pasien.<sup>22</sup> Penelitian oleh Songsantiphap dkk. (2017) di Thailand melaporkan penggunaan *zinc oxide* 15% topikal pada 16 pasien dewasa dengan veruka vulgaris menunjukkan adanya penurunan volume lesi sebesar 62,5% pada kelompok yang diberikan *zinc oxide*.<sup>23</sup>

## 3. Vaksin HPV

Vaksin HPV memiliki dua jenis yaitu vaksin bivalen untuk HPV tipe 16 dan 18 dan kuadrivalen untuk HPV tipe 8, 11, 16, dan 18. Efektivitas vaksin kuadrivalen pertama kali dilaporkan oleh Landis dkk. pada tahun 2012 di Florida pada pasien usia 59 tahun dengan riwayat veruka plantar selama 5 tahun. Pasien sebelumnya telah mendapatkan tata laksana berupa *cryotherapy*, *imiquimod* topikal, asam salisilat 40%, *pulsed dye laser*, dan *cimetidine* oral, namun tidak menunjukkan perbaikan. Lesi mengalami penurunan yang signifikan dari segi diameter lesi setelah suntikan kedua vaksin HPV kuadrivalen dan lesi mengalami resolusi total tiga bulan setelah vaksin ketiga.<sup>7,24</sup>

## 4. Injeksi antigen intralesi

Injeksi antigen intralesi dari beberapa agen infeksi dapat membantu untuk menstimulasi respons imun spesifik yang diperantarai sel untuk melawan virus HPV penyebab veruka vulgaris. Antigen yang digunakan adalah *Candida albicans* dan *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian Johnson dkk. (2001) di Arkansas melaporkan bahwa 78% pasien veruka vulgaris yang mendapatkan injeksi intralesi antigen *Candida albicans* mengalami resolusi total dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapatkan *cryotherapy*. Penelitian Saoji dkk. (2016) di India dan Abd-Elazeim dkk. (2014) di Mesir melaporkan perbaikan total dari lesi veruka vulgaris masing-masing sebanyak 76% dan 50% pada pasien yang mendapatkan injeksi intralesi *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>25-27</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ralph J, O'Grady C, Boggs J, Barry R. Remission of verruca vulgaris following incisional punch biopsy. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(6):1163–5.
2. Zhang S, Xu X, Liu Y, Xue R, Chen P, Zhang X, *et al*. Successful clearance of extensive/recalcitrant cutaneous warts by acitretin monotherapy: a case series study. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):1-9.
3. Tampi PGI, Mawu FO, Niode NJ. Profil veruka vulgaris di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado periode Januari-Desember 2013. *Jurnal e-clinic*. 2016;4(1):2–7.
4. Soenjoyo KR, Chua BWB, Wee LW, Koh MJA, Ang SB. Treatment of cutaneous viral warts in children: a review. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):1–10.
5. Vlahovic TC, Khan MT. The human papillomavirus and its role in plantar warts. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016;33(3):337–53.
6. Redzic N, Benoy I, Vanden D, Bogers JP. Efficacy of AV2-salicylic acid combination therapy for cutaneous warts: study protocol for a single-center randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun*.

- 2020;17:1–10.
7. Abeck D, Tetsch L, Lüftl M, Biedermann T. Extragenital cutaneous warts - clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):613–34.
  8. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia. *Veruka Vulgaris*. Dalam: *Panduan Praktisk Klinis*. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan Y, Siswati AS, Triwahyudi D, dkk, penyunting. Jakarta: PERDOSKI; 2017:151–5.
  9. Al-Eitan LN, Tarkhan AH, Alghamdi MA, Al-Qarqaz FA, Al-Kofahi HS. Transcriptome analysis of HPV-induced warts and healthy skin in humans. *BMC Med Genomics* 2020;13:1–10.
  10. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, Carvalho-Leite ML, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1–16.
  11. Gopal V, Shenoy MM, Pinto M. Common warts revisited: a clinical study. *Int J Res Dermatol.* 2017;3(2):261–6.
  12. Essa N, Saleh MA, Mostafa RM, Taha EA, Ismail TA. Prevalence and factors associated with warts in primary school children in Tema district, Sohag Governorate, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 2019;94(1):1–6.
  13. Prabawaningrum K, Zulkarnain I. Profil infeksi virus di divisi dermatologi anak unit rawat jalan kesehatan kulit dan kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Period Dermatol Venereol.* 2015;27(1):24–31.
  14. Wang CC, Palefsky JM. HPV-associated anal cancer in the HIV/AIDS patient. Dalam: *HIV/AIDS-associated viral oncogenesis*. Meyers C, penyunting. New York: Springer. 2019.
  15. Araújo MG, Magalhães GM, Garcia LC, Vieira ÉC, Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM. Update on human papillomavirus – part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An Bras Dermatol.* 2021;96(2):125–38.
  16. Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol.* 2012;3:1–12.
  17. Sterling JC, Gibbs S, Hussain SSH, Mustapa MFM, Jones SEH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):696–712.
  18. Marisa P, Kalliope K, Cindy H. Treatment of warts in pediatrics: a review. *J Fam Med Dis Prev.* 2020;6(4):1–6.
  19. Iranmanesh B, Khalili M, Zartab H, Amiri R, Aflatoonian M. Laser therapy in cutaneous and genital warts: a review article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):0–3.
  20. Meguid AMA, Motaleb AAA, Sadek AMIA. Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):608–13.
  21. Gladsjo JA, Alió Sáenz AB, Bergman J, Kricorian G, Cunningham BB. 5% 5-fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):279–85.
  22. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364–70.
  23. Songsantiphap C, Asawanonda P. Topical 15% zinc oxide ointment significantly reduces the size of common warts after four weeks: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(9):26–31.
  24. Landis MN, Lookingbill DP, Sluzevich JC. Recalcitrant plantar warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):e73–4.

25. Abeck D, Tetsch L, Lüftl M, Biedermann T. Extragenital cutaneous warts – clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):613–34.
26. Saoji V, Lade NR, Gadegone R, Bhat A. Immunotherapy using purified protein derivative in the treatment of warts: an open uncontrolled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(1):42–6.
27. Abd-Elazeim FMA, Mohammed GFA, Fathy A, Mohamed RW. Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(3):264–7.

# Farmasi Cerdas: Era Baru Penemuan Obat dengan AI dan *Big Data*

**Raymond R. Tjandrawinata**

Pusat Penelitian dan Kebijakan Nutrasetika dan Farmasi, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

## Abstrak

Proses penemuan obat telah memasuki era baru dengan munculnya kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan *big data*. Pendekatan tradisional, panjang, dan mahal kini dilengkapi dengan alternatif yang efisien berkat kemampuan AI untuk menganalisis pola yang kompleks dan kemampuan *big data* untuk mengintegrasikan kumpulan data berskala besar. Artikel ini membahas peran teknologi tersebut dalam mempercepat inovasi farmasi, mengulas aplikasi praktis, dan menyoroiti tantangan serta prospek masa depan. Dengan AI dan *big data*, industri farmasi dapat memajukan pengobatan presisi dan memperdalam pemahaman kita tentang biologi penyakit.

**Kata kunci:** pengembangan obat, kecerdasan buatan, *big data*

## Abstract

Drug discovery process has come to new era by the emergence of artificial intelligence (AI) and big data. The old, time-consuming, and costly approaches are now occupied with an efficient alternative that employs AI's ability to analyze complex pattern as well as the ability of big data to integrate an extremely large and complex information. This article describes the role of these technologies to accelerate pharmaceutical innovation. How those technologies could be practically applied, its future prospect, also challenges, will also be highlighted. Using AI and big data, pharmaceutical industries are expected to improve the development of precision medicine and dig deeper to a better understanding around disease biology.

**Keyword:** drug development, artificial intelligence, big data.

## Pendahuluan

Penemuan obat selalu menjadi usaha yang menantang, yang melibatkan analisis ribuan senyawa potensial, penyaringan molekuler yang cermat, serta uji klinik yang berlangsung hingga bertahun-tahun. Proses ini sering kali dihambat oleh besarnya kebutuhan biaya, dengan biaya rata-rata untuk mengembangkan obat baru mencapai miliaran dolar. Selain itu, tingkat keberhasilan yang rendah dengan banyaknya kandidat obat yang gagal pada tahap praklinis atau klinis, turut menambah kompleksitas dan risiko.<sup>1</sup>

Di tengah tantangan ini, kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan *big data* muncul sebagai solusi revolusioner. Dengan kemampuan pembelajaran mesin (*machine learning*) dan analisis prediktifnya, AI dapat mengidentifikasi pola rumit dalam data yang tidak dapat diungkap oleh metode konvensional. AI menawarkan kecepatan dan akurasi yang belum pernah ada sebelumnya dalam memproses data farmasi skala besar, seperti interaksi molekul-protein dan farmakokinetika obat. Di sisi lain, *big data* memfasilitasi integrasi berbagai jenis data, termasuk genomik, proteomik, metabolomik, dan data klinis, yang memberikan wawasan mendalam tentang mekanisme penyakit dan target terapi potensial.<sup>2</sup>

Peran AI dan *big data* semakin jelas dalam mendukung inovasi farmasi dengan memperpendek waktu penyaringan molekuler, mengurangi biaya penelitian, dan meningkatkan efisiensi uji klinik. Studi menunjukkan bahwa penerapan AI dalam desain molekuler telah memperpendek durasi pengembangan dari beberapa tahun menjadi hanya beberapa bulan, seperti yang ditunjukkan dalam pengembangan kandidat obat oleh Insilico Medicine.<sup>3</sup>

*Big data* juga membuka jalan bagi pendekatan baru dalam menganalisis perilaku mikroba, khususnya dalam konteks resistansi antimikroba (*antimicrobial resistance/AMR*). AMR merupakan ancaman global yang terus berkembang dan menuntut solusi inovatif. Data *real-time* yang dihasilkan dari mikrobiota atau patogen dapat diintegrasikan dengan analisis AI untuk mempercepat identifikasi target terapi baru. Studi terbaru mengungkapkan bahwa mikrobiota dapat memengaruhi efektivitas antibiotik melalui mekanisme kompleks, seperti metabolisme mikroba yang memodulasi aktivitas farmakologis obat dalam tubuh manusia.<sup>4</sup>

Mengintegrasikan data mikrobiota dengan *big data* genomik telah menghasilkan model prediktif yang lebih akurat untuk memahami interaksi mikroorganisme-obat. Misalnya, algoritma berbasis AI memprediksi adaptasi mikroba terhadap lingkungan farmakologis tertentu, memberikan wawasan berharga untuk mengembangkan antibiotik yang lebih efektif. Pendekatan ini mempercepat proses pengembangan dan mengatasi tantangan dalam mengobati infeksi bakteri yang resistan.<sup>5</sup>

Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa AI dan *big data* bukan sekadar alat bantu, melainkan penggerak utama yang mengubah pendekatan farmasi modern. Keduanya memungkinkan pemanfaatan data holistik, mendorong personalisasi terapi yang presisi, dan menawarkan solusi inovatif untuk berbagai masalah global seperti resistansi antimikroba.

## Metodologi

Artikel ini menggunakan pendekatan tinjauan pustaka kritis untuk mengeksplorasi peran kecerdasan buatan (AI) dan *big data* dalam mempercepat penemuan obat. Proses ini melibatkan pengumpulan data, analisis, dan sintesis informasi dari berbagai sumber akademis, jurnal ilmiah, dan laporan industri yang relevan dengan perkembangan terkini di bidang ini. Fokus utamanya adalah mengidentifikasi bagaimana teknologi ini diterapkan dalam desain molekuler, *screening* virtual, prediksi farmakokinetika dan farmakodinamika, serta integrasi data *multiomics*.

Langkah pertama dalam menyusun publikasi ini adalah pengumpulan data. Informasi bersumber dari basis data ilmiah utama seperti PubMed, Scopus, dan SpringerLink. Kata kunci seperti "*artificial intelligence in drug discovery*", "*big data in pharmacology*," dan "*microbiota in antimicrobial resistance*" memastikan bahwa hasil pencarian mencakup studi yang relevan dengan topik tersebut. Publikasi yang dipilih terutama berasal dari lima tahun terakhir, kecuali untuk referensi mendasar atau signifikan secara historis. Literatur yang relevan mencakup penelitian yang ditinjau sejawat serta laporan industri yang merinci inovasi teknologi dalam dunia farmasi. Kriteria seleksi difokuskan pada relevansi dengan tema utama publikasi. Studi yang melibatkan aplikasi AI dalam desain molekuler dan penyaringan virtual mendapat perhatian khusus karena relevansinya dengan efisiensi dalam penemuan obat. Selain itu, penelitian tentang aplikasi *big data* dalam analisis genomik, proteomik, dan metabolomik menjadi fokus utama. Artikel yang membahas interaksi mikrobiota dengan respons farmakologis dan resistansi antimikroba diprioritaskan untuk mengeksplorasi peran data *real-time* dalam mempercepat pengembangan antibiotik baru. Setelah pengumpulan data, langkah selanjutnya adalah mengevaluasi kualitas setiap sumber data ilmiah. Artikel dengan metodologi eksperimental yang kuat atau model prediktif berbasis AI dianggap lebih relevan untuk analisis mendalam. Selain itu, setiap publikasi dinilai untuk memastikan validitas data dan keselarasan dengan topik utama. Proses ini memastikan bahwa publikasi ini didasarkan pada informasi yang akurat dan dapat diandalkan.

Analisis data dilakukan dengan mengidentifikasi tema-tema yang berulang dalam literatur. Artikel-artikel terpilih dikategorikan berdasarkan fokusnya, seperti aplikasi AI dalam desain molekuler, integrasi *multiomics big data*, dan peran mikrobiota dalam pengembangan antibiotik. Data tersebut disintesis untuk mengidentifikasi tren utama, manfaat, dan tantangan dalam penerapan AI dan *big data* dalam farmasi. Studi perbandingan mengevaluasi efektivitas berbagai pendekatan teknologi dalam mempercepat penemuan obat. Untuk memastikan validitas analisis, publikasi ini menggunakan triangulasi data. Validasi melibatkan perbandingan temuan dari literatur dengan laporan industri, seperti dari Insilico Medicine dan Exscientia, serta data empiris dari uji klinik. Pendekatan ini memastikan bahwa temuan mencerminkan gambaran akurat tentang aplikasi AI dan *big data* dalam penemuan obat.

Sebagai bagian integral dari metodologi, publikasi ini juga mencakup analisis studi kasus. Kasus-kasus seperti penggunaan AlphaFold dalam prediksi struktur protein dan algoritma AI dalam pengembangan antibiotik baru dirinci. Studi-studi tersebut dipilih untuk menggambarkan bagaimana AI dan *big data* diterapkan secara praktis dalam industri farmasi dan bagaimana hasilnya berkontribusi pada percepatan pengembangan terapi. Cara ini menyediakan landasan yang kuat untuk memahami transformasi penemuan obat melalui AI dan *big data*. Dengan pendekatan tersebut, publikasi ini tidak hanya menyajikan analisis kritis, tetapi juga menawarkan wawasan tentang bagaimana teknologi dapat membentuk kembali lanskap farmasi modern.

### **Kecerdasan Buatan dalam Penemuan Obat**

AI telah merevolusi paradigma penemuan obat dengan menyediakan kemampuan untuk memahami dan menganalisis data multidimensional yang kompleks. Hal ini memperkenalkan pendekatan baru terhadap proses yang sebelumnya sangat manual, memakan waktu, dan mahal. Dalam desain molekuler, AI menawarkan kemampuan prediktif yang mengidentifikasi senyawa potensial dengan efisiensi yang jauh lebih besar daripada metode tradisional. Algoritma pembelajaran mesin (*machine learning*) memproses data molekuler berskala besar, membantu menentukan molekul kandidat dengan sifat farmakologis yang diinginkan berdasarkan pola yang terdeteksi dalam data.

Teknologi seperti pembelajaran mendalam (*deep learning*), yang memanfaatkan jaringan saraf buatan, menganalisis hubungan nonlinier yang kompleks antara struktur kimia suatu molekul dan aktivitas biologisnya. Teknologi ini mempercepat identifikasi kandidat obat potensial dengan akurasi yang lebih tinggi daripada pendekatan konvensional.

Salah satu aplikasi yang menonjol adalah penggunaan jaringan adversarial generatif (*generative adversarial network/ GAN*). GAN menghasilkan data sintesis yang mencerminkan pola dalam *training set* data, yang memungkinkan perancangan molekul baru dengan sifat farmakologis tertentu. GAN berhasil digunakan untuk merancang antibiotik baru dalam waktu yang jauh lebih singkat daripada metode tradisional. Antibiotik ini dikembangkan untuk melawan resistansi bakteri dengan menargetkan jalur metabolisme yang sebelumnya belum dieksplorasi.<sup>6</sup> Kontribusi AI melampaui desain molekuler, memainkan peran penting dalam menganalisis interaksi mikroorganisme dalam tubuh manusia, khususnya mikrobiota dan respons farmakologis. Analisis mikrobiota manusia yang digerakkan oleh AI telah mengungkap hubungan kompleks antara metabolit yang diproduksi oleh bakteri usus dan respons imun terhadap obat-obatan tertentu.

### **Integrasi Big Data dan Multiomics**

Revolusi yang ditimbulkan oleh *big data* telah mengubah biologi molekuler dan penelitian farmasi secara mendasar, memungkinkan analisis data skala besar yang sebelumnya tidak dapat dicapai dengan menggunakan metode konvensional. *Big data* memungkinkan pemrosesan dan analisis mendalam terhadap data genomik, proteomik, metabolomik, bahkan epigenetik, sehingga membuka peluang besar untuk mengungkap wawasan baru dalam penemuan obat. Misalnya, analisis data genomik telah menjadi landasan untuk mengidentifikasi target genetik untuk terapi baru. Teknologi ini memungkinkan pemrosesan data genomik skala besar untuk mengidentifikasi gen dan jalur biologis yang relevan dengan mekanisme

penyakit tertentu. Zang dkk. (2022) menunjukkan bahwa *big data* secara signifikan meningkatkan efisiensi identifikasi target terapeutik dibandingkan dengan metode manual, sehingga mempercepat proses penelitian secara signifikan.<sup>7</sup>

Aplikasi penting dari *big data* terletak pada integrasi data *multiomics*, yang menggabungkan berbagai kumpulan data biologis seperti genomik, proteomik, dan metabolomik untuk memahami patofisiologi penyakit secara komprehensif. Pendekatan *multiomics* menawarkan pandangan holistik tentang penyakit, yang memungkinkan peneliti untuk mengungkap pola interaksi molekuler yang tidak dapat diidentifikasi oleh metode analisis tradisional. Misalnya, data metabolomik dapat memetakan metabolit spesifik yang terkait dengan jalur metabolisme tertentu pada penyakit, sementara data proteomik memberikan informasi tentang protein yang dapat berfungsi sebagai target terapi potensial. Pendekatan *multiomics* meningkatkan akurasi dalam memetakan jalur biologis yang kompleks, sehingga menciptakan peluang untuk mengembangkan terapi yang lebih tepat dan spesifik untuk pasien.<sup>8</sup>

*Big data* juga memainkan peran penting dalam memerangi resistansi antibiotik, tantangan kesehatan global yang besar. Resistansi antibiotik sering kali muncul dari mutasi genetik pada bakteri yang memungkinkan mereka bertahan hidup dari intervensi terapeutik. Analisis genom mikroba menggunakan *big data* mengidentifikasi mutasi genetik yang bertanggung jawab atas resistansi, dan memberikan wawasan penting dalam pengembangan antibiotik yang lebih efektif dan spesifik untuk *strain* tertentu. Pendekatan *big data* mengurangi waktu yang diperlukan untuk mengidentifikasi mekanisme resistansi dari bulan ke minggu, sehingga mempercepat pengembangan antibiotik yang inovatif.<sup>9</sup>

Selain itu, *big data* memungkinkan pengintegrasian data genomik dari *strain* resistan dengan algoritma pembelajaran mesin (*machine learning*) untuk memprediksi respons bakteri terhadap antibiotik baru. Pendekatan ini memberikan panduan berharga dalam merancang antibiotik yang tidak hanya efektif, tetapi juga disesuaikan untuk mengatasi mekanisme resistansi tertentu. Misalnya, penelitian oleh Kaushik dkk. (2023) yang mengungkapkan bagaimana analisis *big data* terhadap mikrobiota manusia dapat digunakan untuk memahami interaksi antara mikroba dan obat-obatan, termasuk efek metabolit mikroba pada farmakokinetika dan farmakodinamika antibiotik.<sup>10</sup>

Dengan memproses data dalam skala yang demikian besar, *big data* bukan sekadar alat untuk analisis, tetapi juga *platform* untuk inovasi. Pendekatan berbasis data ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap upaya global untuk memerangi resistansi antibiotik. *Big data* memungkinkan prediksi evolusi resistansi bakteri, yang memungkinkan tindakan pencegahan proaktif. Algoritma berdasarkan *big data* telah digunakan untuk memperkirakan pola mutasi pada bakteri yang resistan terhadap antibiotik baru, yang memfasilitasi pengembangan terapi pencegahan sebelum resistansi meningkat lebih lanjut.<sup>11</sup>

Dengan berbagai perkembangan ini, *big data* bukan sekadar alat eksplorasi data, tetapi *platform* strategis untuk inovasi dalam bidang farmasi dan pengobatan yang presisi. Integrasi data *multiomics* dan analisis genomik mikroba menggunakan *big data* menawarkan harapan baru untuk meningkatkan efisiensi, akurasi, dan kecepatan pengembangan terapi modern, menjadikannya komponen yang tak tergantikan dari revolusi farmasi global.

### Studi Kasus: Merevolusi Penemuan Obat

Salah satu terobosan paling signifikan dalam penerapan kecerdasan buatan dalam biologi molekuler adalah pengembangan AlphaFold oleh DeepMind. Teknologi ini telah merevolusi pemahaman ilmiah tentang struktur protein dengan memberikan prediksi yang sangat akurat. Struktur protein sangat penting dalam penemuan obat karena menentukan bagaimana molekul obat berinteraksi dengan target biologisnya. Sebelum AlphaFold, menentukan struktur protein sering kali memerlukan eksperimen laboratorium yang mahal dan memakan waktu, seperti kristalografi sinar X atau resonansi magnetik nuklir (*nuclear magnetic resonance*/NMR). Dengan AlphaFold, prediksi struktur protein dapat



diselesaikan dalam hitungan jam, yang memungkinkan para ilmuwan untuk mengidentifikasi target terapeutik secara efisien dan mempercepat pengembangan kandidat obat baru.<sup>12</sup>

Selain itu, perusahaan seperti Insilico Medicine telah memanfaatkan AI untuk merancang kandidat obat baru dalam waktu yang jauh lebih singkat daripada metode tradisional. Contoh konkretnya adalah desain molekul untuk pengobatan fibrosis, yang sebelumnya memerlukan penelitian bertahun-tahun tetapi diselesaikan oleh Insilico hanya dalam beberapa minggu.<sup>13</sup> Proses ini melibatkan algoritma pembelajaran mesin (*machine learning*) yang menganalisis dan mengidentifikasi struktur kimia potensial dari basis data molekuler yang luas. Pendekatan ini mempercepat penemuan dan mengurangi biaya, sehingga memungkinkan lebih banyak perusahaan farmasi untuk mengadopsi teknologi AI dalam alur penelitian mereka.<sup>14</sup>

Exscientia menawarkan contoh lain tentang bagaimana AI mengubah lanskap farmasi. Perusahaan ini telah berhasil memajukan beberapa kandidat obat yang dirancang oleh AI ke uji klinik—sebuah pencapaian langka dalam industri ini. Salah satu obat yang dikembangkan AI Exscientia untuk pengobatan kanker mencapai tahap uji klinik hanya dalam 12 bulan, dibandingkan dengan metode tradisional yang membutuhkan rata-rata lima tahun untuk mencapai tahap yang sama.<sup>15</sup> Proses ini menggunakan algoritma AI untuk memprioritaskan molekul berdasarkan kemungkinan keberhasilan klinisnya dengan memanfaatkan data biologis dan farmakologis yang ada.<sup>16</sup> Pendekatan berbasis AI meningkatkan efisiensi dan meningkatkan tingkat keberhasilan dengan mengurangi jumlah kandidat yang cenderung gagal dalam tahap praklinis atau klinis.

Di luar desain dan pengujian molekuler, AI telah memberikan kontribusi yang signifikan untuk memerangi resistansi antibiotik, yang merupakan salah satu masalah utama kesehatan global. Pendekatan berbasis AI memungkinkan analisis mekanisme resistansi antibiotik pada bakteri patogen dengan cepat. Misalnya, algoritma pembelajaran mesin (*machine learning*) dapat memprediksi bagaimana bakteri beradaptasi dengan lingkungan farmakologis tertentu, seperti paparan antibiotik baru. Informasi ini sangat penting untuk merancang antibiotik yang mengatasi resistansi secara lebih efektif.<sup>17</sup> AI juga dapat mengidentifikasi dan menguji kandidat antibiotik baru secara *in silico* sebelum memasuki tahap pengembangan laboratorium, sehingga menghemat waktu dan sumber daya.<sup>18</sup>

Contoh praktis dari pendekatan ini adalah analisis genomik bakteri resistan seperti *Escherichia coli* atau *Staphylococcus aureus*. Dengan menggunakan data genomik bakteri, AI dapat mengidentifikasi mutasi genetik yang memungkinkan bakteri menghindari efek antibiotik.<sup>19</sup> Temuan ini kemudian digunakan untuk merancang antibiotik yang secara khusus menargetkan mekanisme resistansi ini. Misalnya, analisis AI terhadap mikrobiota usus manusia mengungkapkan metabolit yang berinteraksi dengan antibiotik, menawarkan wawasan berharga tentang bagaimana mikroba memengaruhi farmakokinetika dan farmakodinamika obat.<sup>10</sup> Pencapaian ini menunjukkan bahwa AI telah menjadi katalisator dalam mendefinisikan ulang paradigma penemuan obat. Teknologi seperti AlphaFold, Insilico Medicine, dan Exscientia menyoroti potensi AI untuk terus merevolusi farmasi.<sup>20</sup> Kontribusinya untuk memerangi resistansi antibiotik juga memberikan solusi inovatif untuk tantangan kesehatan global yang mendesak.

### Tantangan dalam Menerapkan Teknologi Baru

Meskipun AI memiliki potensi revolusioner dan *big data* berpotensi dalam penemuan obat, penerapan teknologi ini bukannya tanpa kendala. Salah satu tantangan utama adalah kualitas data yang digunakan untuk melatih dan menguji model AI. Model AI sangat bergantung pada data berkualitas tinggi untuk menghasilkan prediksi yang akurat dan andal. Namun, data farmasi sering kali terfragmentasi, tidak lengkap, atau bias, yang berdampak signifikan pada hasil analisis. Misalnya, kumpulan data yang bias terhadap populasi tertentu dapat menghasilkan model yang tidak dapat digeneralisasi, sehingga membatasi penerapannya secara global.<sup>21</sup> Kekurangan data atau inkonsistensi format data juga menghambat integrasi *big data* dalam skala besar, yang penting untuk analisis *multiomics*.<sup>22</sup>

Privasi data merupakan tantangan penting lainnya, terutama dengan semakin maraknya peraturan seperti *General Data Protection Regulation* (GDPR) di Uni Eropa.<sup>23</sup> Peraturan ini mengamankan perlindungan ketat untuk data pasien, termasuk anonimisasi dan pengelolaan persetujuan. Meskipun penting untuk melindungi hak individu, peraturan ini sering kali memperlambat proses penelitian karena peneliti harus memperoleh izin tambahan dan mematuhi standar hukum yang ketat. Perlindungan privasi yang tidak diimbangi oleh kebijakan yang mendukung penelitian dapat menghambat inovasi, khususnya di sektor farmasi, yang sangat bergantung pada data pasien untuk pengembangan obat yang dipersonalisasi.<sup>24</sup> Keterbatasan infrastruktur teknologi juga menimbulkan hambatan yang signifikan, khususnya di negara-negara berkembang. Penerapan AI memerlukan sumber daya komputasi yang besar, termasuk *server* berkinerja tinggi dan perangkat keras mahal yang mampu memproses data berskala besar.<sup>25</sup> Lebih jauh lagi, algoritma *deep learning* menuntut daya komputasi yang intensif dan akses ke teknologi mutakhir seperti unit pemrosesan *grafis* dan komputasi *cloud*. Banyak negara berkembang menghadapi keterbatasan infrastruktur, yang menyebabkan adopsi teknologi AI tidak merata di seluruh dunia.<sup>26</sup>

Sumber daya manusia yang terampil juga menjadi kendala penting dalam penerapan AI dan *big data*. Meskipun permintaan akan ilmuwan data dan pakar bioinformatika terus meningkat, jumlah profesional yang ahli dalam teknologi AI dan farmasi masih terbatas. Kesenjangan keterampilan menghambat penerapan teknologi ini secara cepat di berbagai sektor, termasuk farmasi. Chakraborty dkk. (2024) menekankan kebutuhan mendesak untuk melatih lebih banyak spesialis dalam pengembangan algoritma dan analisis data biologis guna mempercepat penerapan teknologi AI yang lebih luas.<sup>27</sup>

Peraturan yang tidak konsisten di berbagai negara juga menjadi hambatan adopsi teknologi AI dalam industri farmasi secara global. Setiap negara memiliki standar peraturan yang unik untuk keamanan, kemanjuran, dan privasi data, sehingga menciptakan hambatan birokrasi yang rumit bagi perusahaan farmasi yang ingin memperluas operasi secara internasional.<sup>28</sup> Misalnya, kerangka peraturan dari FDA di Amerika Serikat sering kali bertentangan dengan peraturan EMA di Eropa, sehingga memperlambat pengembangan dan peluncuran obat berbasis AI di kedua wilayah tersebut. Kaushik (2023) menyarankan pentingnya menyelaraskan peraturan internasional untuk memfasilitasi adopsi teknologi global ini.<sup>10</sup> Tantangan-tantangan ini menggarisbawahi bahwa AI dan *big data* memiliki potensi besar untuk merevolusi penemuan obat, tetapi diperlukan solusi strategis untuk kesuksesan implementasinya. Solusi-solusi ini meliputi peningkatan kualitas data, pengembangan kebijakan privasi yang seimbang, investasi dalam infrastruktur teknologi, dan pelatihan personel yang terampil. Dengan mengatasi rintangan-rintangan ini, AI dan *big data* dapat dimanfaatkan sepenuhnya untuk meningkatkan efisiensi, akurasi, dan skalabilitas inovasi farmasi.<sup>29</sup>

### Prospek Masa Depan

Integrasi yang lebih mendalam antara AI, *big data*, dan bioteknologi lain seperti nanoteknologi diharapkan dapat membuka jalan bagi inovasi yang lebih besar dalam penemuan obat. Sementara AI dan *big data* telah mengatalisasi pengembangan terapi berbasis data, menggabungkan keduanya dengan teknologi mutakhir dapat memperluas cakupan dan efektivitasnya. Misalnya, nanoteknologi dapat digunakan bersama AI untuk merancang sistem penghantaran obat (*drug delivering system*) yang lebih tepat. Sistem ini dapat mendeteksi lokasi tertentu dalam tubuh yang memerlukan perawatan dan memberikan dosis obat yang optimal.<sup>30</sup> Selain itu, nanoteknologi yang dipandu AI dapat meningkatkan efisiensi terapi secara signifikan sekaligus meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan.<sup>31</sup>

Pengobatan presisi berbasis data genomik juga diprediksi akan semakin umum seiring dengan menurunnya biaya pengurutan genom dan meningkatnya kapasitas analisis data. AI berperan penting dalam menganalisis data genomik skala besar untuk mengidentifikasi variasi genetik yang memengaruhi respons obat pada setiap individu. Wawasan ini memungkinkan pengembangan terapi yang disesuaikan dengan profil genetik individu, sehingga mendorong pendekatan

yang lebih personal untuk mengobati penyakit kronis dan genetik. Mengintegrasikan data genomik dengan algoritma pembelajaran mesin (*machine learning*) mempercepat identifikasi *biomarker* genetik yang relevan untuk pengobatan presisi, menjadikannya sebagai landasan pengembangan terapi modern.<sup>32</sup>

Kolaborasi global antara industri, akademisi, dan pemerintah sangat penting untuk mengatasi tantangan regulasi dan memastikan penerapan teknologi ini secara adil di seluruh dunia. Perbedaan regulasi di berbagai negara sering kali menghambat pengembangan dan distribusi terapi berbasis AI dan *big data*. Penyelarasan standar internasional dapat membantu mempercepat penerapan teknologi ini, terutama di negara-negara berkembang yang sering kali tertinggal dalam mengakses inovasi mutakhir.<sup>33</sup> Dalam hal ini, inisiatif kolaboratif yang melibatkan berbagai pemangku kepentingan global dapat menciptakan ekosistem inovasi yang lebih inklusif dan berkelanjutan.

AI juga diharapkan menjadi penting dalam mempercepat penemuan obat untuk penyakit langka. Tantangan utama dalam mengobati penyakit langka adalah data yang tidak memadai karena jumlah pasien yang sedikit dan terbatasnya insentif komersial untuk perusahaan farmasi. Namun, bahkan dengan data dunia nyata yang terbatas, AI dapat mengatasi keterbatasan ini dengan memanfaatkan simulasi dan data prediktif untuk membuat model penyakit yang akurat.<sup>34</sup> Memang, algoritma *deep learning* dapat memprediksi respons biologis terhadap senyawa baru, bahkan ketika kumpulan data jarang.<sup>35</sup>

Selain itu, AI memungkinkan integrasi berbagai kumpulan data, seperti bukti klinis, genomik, dan bukti dunia nyata (*real-world evidence/RWE*), untuk memperluas cakupan penelitian. Dengan memanfaatkan analisis *multiomics*, peneliti dapat mengidentifikasi jalur molekuler yang relevan dengan penyakit langka, membuka jalan bagi terapi baru yang sebelumnya tidak dapat dicapai.<sup>36</sup> Pendekatan semacam itu mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk menemukan target terapi baru, sehingga memungkinkan akses pengobatan yang lebih cepat bagi pasien dengan kondisi langka.

Ke depannya, kombinasi pendekatan AI, *big data*, nanoteknologi, dan *multiomics* diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan obat. Inovasi ini meningkatkan efisiensi penemuan obat dan memperluas penggunaan aplikasi ke populasi yang lebih luas, termasuk pasien dengan kondisi langka atau kompleks. Dengan kolaborasi global dan harmonisasi regulasi, masa depan farmasi akan semakin berfokus pada pengobatan yang didorong data, presisi, dan inklusif.

## Kesimpulan

Kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan *big data* telah terbukti menjadi katalisator transformatif dalam penemuan obat, merevolusi apa yang dulunya merupakan proses yang panjang, mahal, dan sering kali tidak efisien. Teknologi ini memungkinkan proses yang lebih cepat, lebih hemat biaya, dan lebih akurat dengan memanfaatkan kekuatan analitik AI untuk memproses data skala besar dan kemampuan integratif *big data* untuk memberikan wawasan holistik yang tidak dapat dicapai melalui metode tradisional. Dengan AI, desain molekuler menjadi lebih prediktif, memungkinkan identifikasi senyawa potensial dengan sifat farmakologis yang diinginkan dalam waktu yang lebih singkat daripada yang dibutuhkan oleh metode konvensional. Stokes dkk. (2020) menunjukkan bahwa AI dapat merancang antibiotik baru dalam hitungan minggu, secara signifikan mempercepat proses pengembangan yang dulunya memakan waktu bertahun-tahun. *Big data* telah mendefinisikan ulang pemahaman kita tentang penyakit melalui integrasi data *multiomics*, yang mencakup genomik, proteomik, dan metabolomik. Pendekatan ini memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang patofisiologi penyakit, yang memungkinkan pengembangan terapi presisi yang disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing pasien. Misalnya, Hassan dkk. (2022) menunjukkan bahwa *big data* dapat meningkatkan efisiensi identifikasi target genetik beberapa kali lipat dibandingkan dengan metode manual, sehingga membuka peluang baru untuk pengobatan yang dipersonalisasi. Teknologi ini juga telah menunjukkan dampak signifikan dalam mengatasi tantangan global seperti resistansi antimikroba. Resistansi antibiotik, ancaman kesehatan masyarakat yang serius, dapat diatasi menggunakan AI dan *big data* untuk

memahami mekanisme resistansi pada tingkat molekuler. Analisis berbasis AI memungkinkan identifikasi jalur metabolisme baru sebagai target terapi, sementara integrasi *big data* genom mikroba membantu merancang antibiotik yang disesuaikan dengan *strain* resistan tertentu.<sup>10</sup> Pendekatan ini tidak hanya membuat pengembangan antibiotik lebih efisien tetapi juga lebih efektif dalam memerangi resistansi bakteri. AI dan *big data* juga telah membuka jalan bagi pengobatan penyakit langka, suatu bidang yang sering kali terhambat oleh terbatasnya ketersediaan data. Dengan menggunakan simulasi dan prediksi yang digerakkan oleh AI, para peneliti dapat mengatasi tantangan ini dan mempercepat pengembangan terapi untuk populasi kecil. Misalnya, data simulasi memungkinkan analisis farmakokinetika dan farmakodinamika senyawa obat, bahkan ketika data dunia nyata terbatas.<sup>38</sup>

Keberhasilan penerapan teknologi ini memerlukan infrastruktur yang kuat, regulasi yang selaras, dan tenaga kerja yang terampil. Tantangan seperti kualitas data, masalah privasi, dan regulasi yang tidak konsisten tetap menjadi hambatan yang signifikan. Kolaborasi global antara industri, akademisi, serta pemerintah sangat penting untuk mengatasi tantangan ini dan mewujudkan potensi penuh AI dan *big data*. Dengan potensi yang sangat besar dan manfaat yang telah terbukti, AI dan *big data* bukan sekadar alat, melainkan pilar dasar inovasi farmasi modern. Penelitian lebih lanjut, seperti analisis mikrobiota dan resistansi antimikroba, memperkuat peran penting teknologi ini dalam menciptakan terapi yang lebih personal, efektif, dan berkelanjutan. Masa depan pengobatan berbasis data tampak menjanjikan, dengan AI dan *big data* memimpin revolusi yang mendefinisikan ulang cara obat dirancang, dikembangkan, dan digunakan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Singh N, Vayer P, Tanwar S, Poyet JL, Tsaïoun K, Villoutreix BO. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Front Drug Discov.* 2023;3.
2. Mansoor S, Hamis S, Tuan TT, Park JE, Chung YS. Advance computational tools for multiomics data learning. *Biotechnology Advances* 2024;77:108447.
3. Singh S, Gupta H, Sharma P, Sahi S. Advances in artificial intelligence (AI)-assisted approaches in drug screening. *Artificial Intelligence Chemistry* 2024;2(1):100039.
4. Lathakumari RH, Vajravelu LK, Satheesan A, Ravi S, Thulukanam J. Antibiotics and the gut microbiome: understanding the impact on human health. *Medicine in Microecology* 2024;20:100106.
5. Branda F and Scarpa F. Implications of artificial intelligence in addressing antimicrobial resistance: innovations, global challenges, and healthcare's future. *Antibiotics* 2024;13(6):502.
6. Ramzan F, Sartori C, Consoli S, Recupero DR. Generative adversarial networks for synthetic data generation in finance: evaluating statistical similarities and quality assessment. *AI* 2024;5(2):667–85.
7. Zhang X, Wu X, Yang N, Zhan X, Liao J, Mai S, *et al.* *In silico* methods for identification of potential therapeutic targets. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* 2022;14:285–310.
8. Maan K, Baghel R, Dhariwal S, Sharma A, Bakhshi R, Rana P. Metabolomics and transcriptomics based multi-omics integration reveals radiation-induced altered pathway networking and underlying mechanism. *npj Systems Biology and Applications* 2023;9:42.
9. Liu CSC and Pandey R. Integrative genomics would strengthen AMR understanding through ONE health approach. *Heliyon* 2024;10(14):e34719.
10. Kaushik R, Christodoulides M, Kant R. Artificial intelligence in accelerating vaccine development: current and future perspectives. *Frontiers in Bacteriology* 2023;2:1258159.

11. Sakagianni A, Koufopoulou C, Koufopoulos P, Kalantzi S, Theodorakis N, Nikolaou M, *et al.* Data-driven approaches in antimicrobial resistance: machine learning solutions. *Antibiotics* 2024;13(11):1052.
12. Desai D, Kantliwala SV, Vybhavi J, Ravi R, Patel H, Patel J. Review of AlphaFold 3: transformative advances in drug design and therapeutics. *Cureus* 2024;16(7):e63646.
13. Ren F, Aliper A, Chen J, *et al.* A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models. *Nature Biotechnology* 2024 <https://doi.org/10.1038/s41587-024-02143-0>
14. Visan AI and Negut I. Integrating artificial intelligence for drug discovery in the context of revolutionizing drug delivery. *Life* 2024;14(2):233.
15. Burki T. A new paradigm for drug development. *The Lancet Digital Health* 2020;2(5):e226-7.
16. Rehman AU, Li M, Wu B, Ali Y, Rasheed S, Liu X, *et al.* Role of artificial intelligence in revolutionizing drug discovery. *Fundamental Research*. 2024 <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2024.04.021>
17. Sakagianni A, Koufopoulou C, Feretzakis G, Kalles D, Verykios VS, Myriantefs P, *et al.* Using machine learning to predict antimicrobial resistance—a literature review. *Antibiotics* 2023;12(3):452.
18. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda. Artificial intelligence in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Pharmaceutics* 2023;15(7):1916.
19. Li Y, Cui X, Yang X, Liu G, Zhang J. Artificial intelligence in predicting pathogenic microorganisms' antimicrobial resistance: challenges, progress, and prospects. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2024;14:1482186.
20. Serrano DR, Luciano FC, Anaya BJ, Ongoren B, Kara A, Molina G, *et al.* Artificial intelligence (AI) applications in drug discovery and drug delivery: revolutionizing personalized medicine. *Pharmaceutics* 2-24;16(10):1328.
21. Norori N, Hu Q, Aellen FM, Faraci FD. Addressing bias in big data and AI for health care: a call for open science. *Patterns* 2021;2(10):100347.
22. Picard M, Scott-Boyer MP, Bodein A, Périn O, Droit A. Integration strategies of multi-omics data for machine learning analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2021;19:3735–46.
23. Spalevic Z and Vićentijević K. GDPR and challenges of personal data protection. *The European Journal of Applied Economics* 2022;19(1):55–65.
24. Blanco-González A, Cabezón A, Seco-González A, Conde-Torres D, Antelo-Riveiro P, Piñeiro Á, *et al.* The role of AI in drug discovery: challenges, opportunities, and strategies. *Pharmaceutics* 2023;16(6):891.
25. Peretz-Andersson E, Tabares S, Mikalef P, Parida V. Artificial intelligence implementation in manufacturing SMEs: a resource orchestration approach. *International Journal of Information Management* 2024;77:102781.
26. Taye MM. Understanding of machine learning with deep learning: architectures, workflow, applications, and future directions. *Computers* 2023;12(5):91.
27. Chakraborty C, Bhattacharya M, Pal S, Lee SS. From machine learning to deep learning: advances of the recent data-driven paradigm shift in medicine and healthcare. *Current Research in Biotechnology* 2024;7:100164.
28. Chavali D, Baburajan B, Kumar V, Katari SC. Regulating artificial intelligence: developments and challenges. *International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2024;2(1):1250–61.
29. Aldoseri A, Al-Khalifa KN, Hamouda AM. Re-thinking data strategy and integration for artificial intelligence: concepts, opportunities, and challenges. *Applied Sciences* 2023;13(12):7082.
30. Malik S, Muhammad K, Waheed Y. Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules* 2023;28(18):6624.
31. Al-Thani AN, Jan AG, Abbas M, Geetha M, Sadasivuni KK. Nanoparticles in cancer theragnostic and drug

## DAFTAR PUSTAKA

- delivery: a comprehensive review. *Life Sciences* 2024;352:122899.
32. Marques L, Costa B, Pereira M, Silva A, Santos J, Saldanha L. Advancing precision medicine: a review of innovative *in silico* approaches for drug development, clinical pharmacology, and personalized healthcare. *Pharmaceutics* 2024;16(3):332.
  33. Walter Y. Managing the race to the moon: global policy and governance in artificial intelligence regulation—a contemporary overview and an analysis of socioeconomic consequences. *Discover Artificial Intelligence* 2024;4:14.
  34. Ankolekar A, Eppings L, Bottari F, Pinho IF, Howard K, Baker R, *et al.* Using artificial intelligence and predictive modelling to enable learning healthcare systems (LHS) for pandemic preparedness. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2024;24:412-9.
  35. Chen H, King FJ, Zhou B, Wang Y, Canedy CJ, Hayashi J, *et al.* Drug target prediction through deep learning functional representation of gene signatures. *Nature Communications* 2024;15:1853.
  36. Irissarry C and Burger-Helmchen T. Using artificial intelligence to advance the research and development of orphan drugs. *Businesses* 2024;4(3):453–72.
  37. Hassan M, Awan FM, Naz A, deAndrés-Galiana EJ, Alvarez O, Cernea A, *et al.* Innovations in genomics and big data analytics for personalized medicine and health care: a review. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(9):4645.
  38. Huanbutta K, Burapapadh K, Kraissit P, Sriamornsak P, Ganokratanaa T, Suwanpitak K, *et al.* Artificial intelligence-driven pharmaceutical industry: a paradigm shift in drug discovery, formulation development, manufacturing, quality control, and post-market surveillance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2024;203:106938.

# Kemerdekaan Nasional dalam Genggaman Industri Farmasi Mandiri

**Raymond R. Tjandrawinata**

Dexa Group and Atma Jaya Catholic University of Indonesia, Jakarta, Indonesia

## Abstrak

Kemerdekaan negara dalam konteks sektor farmasi merupakan pilar penting yang mendukung kemandirian, ketahanan, dan kesejahteraan nasional. Di era globalisasi dan ketidakpastian ini, memiliki industri farmasi yang mandiri dan kuat adalah suatu keharusan bagi setiap negara yang ingin memastikan keamanan kesehatan, stabilitas ekonomi, dan pengaruh geopolitiknya. Kemerdekaan ini tidak hanya berarti kemampuan untuk memproduksi obat-obatan dalam negeri, tetapi juga mencakup berbagai aspek yang lebih luas seperti ketahanan kesehatan, pengembangan ekonomi, inovasi teknologi, kemandirian politik, keamanan nasional, peningkatan kualitas hidup, serta kolaborasi internasional.

**Kata kunci:** farmasi, globalisasi, industri farmasi, kemerdekaan, kesejahteraan nasional

## Abstract

A country's independence in terms of pharmaceutical sector is an essential pillar that supports national sovereignty, defense, and welfare. In the current era of globalization and uncertainties, having an independent and powerful pharmaceutical industry is highly required for every country that aims to ensure their healthcare system security, economic stability, and geopolitic influence. The term "independence" is not merely an ability to produce medicines for domestic needs, but also including many aspects like health system defense, economic growth, technology innovation, political independence national security, quality of life improvement, and international collaboration.

**Keywords:** globalization, independence, national welfare, pharmaceutical, pharmaceutical industry,

## Pendahuluan

Di era modern ini, sektor farmasi memegang peranan yang sangat vital dalam kehidupan masyarakat dan pembangunan suatu negara. Kesehatan menjadi salah satu parameter utama dalam menilai kesejahteraan dan kualitas hidup sebuah bangsa. Pandemi Covid-19, yang melanda dunia pada tahun 2020, telah memperlihatkan betapa pentingnya suatu negara memiliki sistem kesehatan yang tangguh dan mandiri. Krisis ini menunjukkan kerentanan negara-negara yang sangat bergantung pada impor obat-obatan dan bahan baku farmasi. Ketergantungan ini tidak hanya mengancam kesehatan masyarakat, tetapi juga memengaruhi stabilitas ekonomi dan sosial.

Kemerdekaan dalam sektor farmasi berarti negara memiliki kontrol penuh atas seluruh rantai pasok obat-obatan, mulai dari penelitian dan pengembangan, produksi, hingga distribusi. Hal ini memungkinkan negara untuk memastikan bahwa kebutuhan obat-obatan dalam negeri, terutama obat generik, dapat dipenuhi tanpa harus bergantung pada negara lain.

Selain itu, kemerdekaan dalam sektor farmasi juga mencakup kemampuan untuk berinovasi dan mengembangkan produk dengan teknologi baru yang dapat meningkatkan efektivitas dan efisiensi dalam penyediaan layanan kesehatan. Contoh yang relevan adalah Obat Modern Asli Indonesia (OMAI), yang telah dikembangkan untuk digunakan dalam sistem pelayanan kesehatan formal. OMAI tidak hanya memberikan manfaat langsung bagi pasien dengan menyediakan obat-obatan yang aman dan efektif, tetapi juga mendukung ekonomi lokal dengan melibatkan petani dalam budi daya tanaman obat. Pemasok bahan baku farmasi diuntungkan melalui peningkatan permintaan akan produk herbal lokal, yang memperkuat sektor pertanian dan industri terkait. Selain itu, keberhasilan OMAI mendorong lebih banyak penelitian dan pengembangan di bidang farmasi, yang membuka peluang kerja baru bagi para ilmuwan dan tenaga medis. Dengan demikian, OMAI tidak hanya meningkatkan kualitas layanan kesehatan, tetapi juga berkontribusi pada pertumbuhan ekonomi dan kemandirian sektor farmasi secara nasional.

Pengembangan ekonomi melalui industri farmasi tidak dapat diabaikan. Industri ini tidak hanya menciptakan lapangan kerja, tetapi juga berkontribusi pada pendapatan negara melalui ekspor dan pajak. Dengan memiliki industri farmasi yang kuat, sebuah negara dapat meningkatkan daya saingnya di pasar global dan mengurangi defisit perdagangan.

Di Indonesia, total pasar farmasi telah menunjukkan pertumbuhan yang signifikan. Menurut data terbaru dari IQVIA, nilai pasar farmasi Indonesia diproyeksikan mencapai sekitar 10,11 miliar USD pada tahun 2024.<sup>1</sup> Pertumbuhan ini didorong oleh peningkatan permintaan obat-obatan dan dukungan kebijakan pemerintah untuk memperkuat industri farmasi domestik.

Dampak ekonomi dari industri farmasi di Indonesia mencakup beberapa aspek penting, di antaranya:

1. **Pendapatan dari ekspor:** pada tahun 2020, ekspor produk farmasi Indonesia mencapai sekitar 1,1 miliar USD. Angka ini menunjukkan peningkatan dari tahun-tahun sebelumnya dan mencerminkan daya saing produk farmasi Indonesia di pasar global.
2. **Kontribusi terhadap PDB:** sektor farmasi berkontribusi sekitar 0,6% terhadap produk domestik bruto (PDB) Indonesia. Meskipun persentasenya relatif kecil, kontribusi ini terus meningkat seiring dengan berkembangnya industri farmasi dalam negeri.
3. **Penciptaan lapangan kerja:** industri farmasi di Indonesia mempekerjakan lebih dari 200.000 orang, termasuk pekerja di sektor produksi, penelitian, distribusi, dan penjualan. Jumlah ini terus bertambah seiring dengan ekspansi dan investasi baru dalam sektor ini.
4. **Investasi asing:** Investasi asing langsung (*foreign direct investment/*FDI) di sektor farmasi Indonesia meningkat signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Pada tahun 2020, investasi asing di sektor ini mencapai sekitar 500 juta USD, menunjukkan minat global yang kuat terhadap potensi pertumbuhan industri farmasi Indonesia.<sup>1</sup>
5. **Pendapatan pajak:** industri farmasi memberikan kontribusi signifikan terhadap pendapatan pajak negara. Pada tahun 2020, pajak yang dikumpulkan dari sektor farmasi diperkirakan mencapai 15 triliun rupiah, yang digunakan untuk mendukung berbagai program pemerintah dan pembangunan infrastruktur.

Dengan angka-angka ini, tampak jelas bahwa industri farmasi memainkan peran penting dalam perekonomian Indonesia. Pertumbuhan dan pengembangan lebih lanjut dari sektor ini akan terus membawa manfaat ekonomi yang luas, termasuk peningkatan lapangan kerja, peningkatan pendapatan negara, dan peningkatan daya saing internasional.

Selain itu, investasi dalam penelitian dan pengembangan di sektor farmasi dapat mendorong inovasi yang berdampak luas, tidak hanya dalam kesehatan tetapi juga dalam berbagai sektor lainnya. Inovasi teknologi dalam sektor farmasi juga menjadi kunci untuk mencapai kemandirian yang sejati. Dengan menguasai teknologi mutakhir, negara dapat mengembangkan solusi kesehatan yang lebih efektif dan efisien, termasuk teknologi produksi obat, bioteknologi, dan terapi



gen. Kemampuan untuk berinovasi dan mengadaptasi teknologi baru akan memastikan bahwa negara tetap kompetitif dan mampu menghadapi tantangan kesehatan di masa depan.

Kemandirian politik yang diperoleh melalui kemerdekaan sektor farmasi juga memberikan keuntungan besar dalam diplomasi dan hubungan internasional. Negara dengan industri farmasi yang kuat memiliki posisi tawar yang lebih baik dalam negosiasi internasional mengenai kebijakan kesehatan dan perdagangan. Selain itu, kemampuan untuk memberikan bantuan kesehatan kepada negara lain dapat meningkatkan pengaruh geopolitik serta memperkuat hubungan bilateral dan multilateral.

Keamanan nasional adalah dimensi lain yang sangat dipengaruhi oleh kemandirian sektor farmasi. Dalam situasi darurat atau ancaman bioterorisme, kemampuan untuk memproduksi dan mendistribusikan obat-obatan secara mandiri sangatlah penting. Hal ini tidak hanya melindungi kesehatan masyarakat tetapi juga menjaga stabilitas dan keamanan negara secara keseluruhan.

Peningkatan kualitas hidup adalah tujuan akhir dari semua upaya dalam mencapai kemerdekaan sektor farmasi. Dengan memastikan bahwa seluruh masyarakat memiliki akses yang adil dan merata terhadap layanan kesehatan dan obat-obatan yang berkualitas, negara dapat meningkatkan kesejahteraan dan harapan hidup penduduknya. Menurut data dari Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia, harapan hidup di Indonesia meningkat dari 70,9 tahun pada 2015 menjadi 71,5 tahun pada 2020, menunjukkan dampak positif dari peningkatan akses terhadap layanan kesehatan.<sup>2</sup>

Produksi lokal yang kuat juga dapat menurunkan biaya obat dan membuat pengobatan lebih terjangkau bagi semua lapisan masyarakat. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, biaya pengobatan dengan obat generik yang diproduksi secara lokal bisa lebih rendah hingga 30–50% dibandingkan dengan obat bermerek yang diimpor. Faktor-faktor yang membuat harga obat generik lebih murah meliputi tidak adanya biaya riset dan promosi yang tinggi seperti pada obat paten, serta produksi dalam jumlah besar yang menekan biaya per unit.<sup>1</sup>

Di negara-negara lain, dampak serupa juga terlihat. Misalnya, di Amerika Serikat, pasar obat generik berkontribusi pada sekitar 90% dari volume total obat yang dikonsumsi, tetapi nilainya hanya sekitar 22% dari total nilai pasar farmasi.<sup>3</sup> Peningkatan persaingan dalam produksi obat generik di AS telah mengakibatkan penurunan harga obat secara signifikan, dengan penurunan harga hingga 80% untuk obat yang memiliki lebih dari sepuluh produsen generik. Di Eropa, penggunaan obat generik telah membantu mengurangi biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan. Di Jerman misalnya, pasar obat generik menyumbang lebih dari 75% dari volume total obat yang digunakan, namun nilainya hanya sekitar 40% dari total nilai pasar farmasi.<sup>4</sup> Negara Tiongkok juga telah mengalami penurunan harga obat yang signifikan dengan meningkatnya persaingan dalam pasar obat generik. Kebijakan pemerintah yang mendukung penggunaan obat generik berkualitas tinggi dan penghapusan penetapan harga oleh pemerintah telah membantu menurunkan pengeluaran untuk obat-obatan serta meningkatkan aksesibilitas terhadap obat.

Dengan melihat data dari berbagai negara, jelas bahwa peningkatan produksi dan penggunaan obat generik dapat membawa manfaat ekonomi yang signifikan, meningkatkan aksesibilitas, serta meningkatkan kualitas hidup masyarakat secara keseluruhan. Terakhir, kolaborasi internasional dalam bidang farmasi menjadi lebih efektif ketika negara memiliki industri farmasi yang mandiri dan inovatif. Kemampuan untuk berpartisipasi dalam penelitian global dan kerja sama kesehatan internasional tidak hanya akan meningkatkan reputasi negara, tetapi juga mempercepat perkembangan solusi kesehatan global.

Upaya memperkuat kemerdekaan pada sektor farmasi dapat menyebabkan sebuah negara dapat memposisikan dirinya sebagai pemain utama dalam bidang kesehatan global. Hal ini tidak hanya meningkatkan kemandirian nasional, tetapi juga memberikan kontribusi besar bagi kesejahteraan masyarakat dan menciptakan lingkungan yang lebih adil, sejahtera, dan harmonis. Kemerdekaan ini memungkinkan negara untuk lebih siap menghadapi tantangan kesehatan, meningkatkan stabilitas ekonomi, serta memperkuat posisi politik dan geopolitiknya di kancah internasional.

### **Ketahanan Kesehatan Nasional**

Ketahanan kesehatan nasional menjadi salah satu alasan utama mengapa kemerdekaan sektor farmasi sangat penting. Kemampuan untuk memproduksi obat-obatan esensial di dalam negeri mengurangi ketergantungan pada impor dan memastikan ketersediaan obat yang stabil, terutama dalam situasi krisis global seperti pandemi. Pandemi Covid-19 menunjukkan betapa rentannya sistem kesehatan global terhadap gangguan rantai pasok internasional. Negara yang bergantung pada impor obat-obatan dan bahan baku farmasi menghadapi tantangan besar dalam memastikan pasokan yang memadai selama masa darurat. Dalam situasi tersebut, memiliki industri farmasi yang mandiri memungkinkan negara untuk lebih cepat dalam merespons kebutuhan mendesak masyarakat, memastikan ketersediaan obat yang cukup, dan mengurangi risiko kelangkaan obat.

Data dari organisasi kesehatan dunia (World Health Organization/WHO) menunjukkan bahwa negara-negara yang memiliki kapasitas produksi obat yang kuat, seperti Amerika Serikat, Jerman, dan India, mampu merespons lebih cepat terhadap pandemi Covid-19 dengan meningkatkan produksi obat-obatan dan alat kesehatan yang dibutuhkan. Amerika Serikat, misalnya, melalui Operation Warp Speed, berhasil mempercepat pengembangan, produksi, dan distribusi vaksin Covid-19 dalam waktu singkat. Jerman, dengan perusahaan-perusahaan farmasi seperti BioNTech dan Pfizer, juga memainkan peran penting dalam pengembangan vaksin mRNA yang efektif. India, sebagai produsen obat generik terbesar di dunia, memiliki kapasitas produksi yang mampu memenuhi kebutuhan dalam negeri dan internasional. Selama pandemi, India menjadi salah satu pemasok utama obat-obatan esensial dan vaksin ke berbagai negara. Kemampuan India untuk memproduksi obat-obatan dengan cepat dan dalam jumlah besar menunjukkan pentingnya memiliki kapasitas produksi yang mandiri dalam menghadapi krisis kesehatan global.

Pada tahun 2022, nilai ekspor farmasi India mencapai 25,3 miliar USD, dengan produk generik menyumbang bagian terbesar dari ekspor tersebut.<sup>5</sup> India menghasilkan lebih dari 60.000 obat generik dalam berbagai kategori terapeutik, yang membuatnya menjadi penyedia utama obat generik di seluruh dunia. Selama pandemi Covid-19, India memegang peran kunci dalam menyediakan vaksin dan obat-obatan esensial, meningkatkan akses global terhadap produk kesehatan yang sangat diperlukan. Lebih dari 20% dari total volume pasar farmasi global merupakan produk generik dari India, yang mencakup sekitar 40% dari total obat generik yang disetujui oleh FDA di Amerika Serikat. Hal ini menunjukkan bagaimana industri farmasi India mampu memenuhi standar internasional yang ketat dan memenuhi kebutuhan pasar global. Kapasitas produksi yang besar ini didukung oleh lebih dari 3.000 perusahaan farmasi dan lebih dari 10.500 pabrik manufaktur.<sup>1</sup>

Dengan kebijakan pemerintah yang mendukung, seperti insentif pajak dan FDI hingga 100% dalam proyek-proyek hijau, industri farmasi India terus berkembang pesat. Investasi asing di sektor farmasi mencapai 500 juta USD pada tahun 2020, menunjukkan minat yang kuat dari investor global dalam potensi pertumbuhan industri farmasi India. Secara keseluruhan, keberhasilan India dalam sektor farmasi menunjukkan betapa pentingnya memiliki kapasitas produksi yang mandiri untuk menghadapi tantangan kesehatan global dan memastikan aksesibilitas yang lebih luas terhadap obat-obatan yang terjangkau dan berkualitas tinggi. Selain itu, dengan adanya cadangan nasional yang cukup, negara dapat lebih siap menghadapi situasi darurat, bencana alam, atau wabah penyakit, sehingga masyarakat tetap terlindungi. Ketahanan kesehatan yang baik juga mendukung stabilitas sosial dan ekonomi, karena masyarakat yang sehat akan memiliki produktivitas yang lebih baik dan biaya perawatan kesehatan juga dapat ditekan.

## Pengalaman Kuba yang Diembargo: Kemandirian dalam Sektor Farmasi

Kuba memberikan contoh menarik tentang bagaimana sebuah negara dapat mencapai kemandirian dalam sektor farmasi, meskipun menghadapi embargo ekonomi yang ketat. Embargo Amerika Serikat terhadap Kuba, yang dimulai pada tahun 1960-an, telah memaksa negara tersebut untuk mengembangkan kemampuan produksi obat-obatan dan teknologi medis secara mandiri. Pengalaman Kuba menunjukkan bagaimana inovasi, investasi dalam penelitian, dan kebijakan pemerintah yang tepat dapat membantu negara mengatasi keterbatasan eksternal dan mencapai kemandirian dalam sektor farmasi.

Kuba telah menginvestasikan sumber daya yang signifikan dalam penelitian dan pengembangan (*research and development/R&D*) untuk menciptakan obat-obatan baru dan teknologi medis. Negara ini memiliki lebih dari 50 lembaga penelitian dan perusahaan bioteknologi yang berfokus pada pengembangan produk farmasi yang inovatif. Salah satu pencapaian paling terkenal adalah pengembangan vaksin meningitis B dan vaksin kanker paru-paru yang telah dipatenkan di beberapa negara.<sup>6</sup> Institut Finlay di Havana dan Pusat Teknik Genetika dan Bioteknologi (*Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología/CIGB*) merupakan contoh lembaga yang berperan penting dalam pengembangan produk-produk farmasi tersebut.

Kuba juga berhasil mendiversifikasi produksi obat-obatan dan vaksin untuk memenuhi kebutuhan dalam negeri dan internasional. Vaksin Heberprot-P, yang digunakan untuk mengobati luka kaki diabetes, adalah salah satu produk unggulan yang telah diekspor ke lebih dari 20 negara. Keberhasilan ini menunjukkan kemampuan Kuba dalam mengembangkan produk-produk medis yang inovatif dan berdaya saing tinggi di pasar global.<sup>7</sup>

Meskipun di bawah embargo, Kuba telah berhasil menjalin kolaborasi internasional dengan negara-negara lain untuk memperkuat sektor farmasinya. Kerjasama dengan negara-negara Amerika Latin, Afrika, dan Asia telah membantu Kuba mendapatkan akses ke teknologi dan pasar yang lebih luas. Misalnya, Kuba telah menjalin kemitraan dengan Venezuela dan Brazil dalam proyek-proyek farmasi bersama yang bertujuan untuk meningkatkan kapasitas produksi dan distribusi obat-obatan di kawasan tersebut.<sup>8</sup>

Kebijakan pemerintah Kuba telah memainkan peran kunci dalam mendukung pengembangan sektor farmasi. Pemerintah telah memberikan prioritas tinggi pada kesehatan masyarakat dan penelitian ilmiah, yang tercermin dalam anggaran yang signifikan untuk sektor ini. Selain itu, Kuba telah mengadopsi kebijakan yang mendorong inovasi dan produksi lokal, seperti penghapusan hambatan regulasi untuk penelitian dan pengembangan, serta memberikan insentif bagi lembaga penelitian dan perusahaan bioteknologi.<sup>9</sup>

Meskipun telah mencapai banyak keberhasilan, Kuba masih menghadapi tantangan dalam mempertahankan kemandirian sektor farmasinya. Embargo ekonomi yang terus berlangsung membatasi akses Kuba ke bahan baku, teknologi, dan pasar internasional. Selain itu, persaingan dari perusahaan farmasi multinasional dan kebutuhan untuk terus berinovasi menjadi tantangan tersendiri bagi Kuba. Namun, dengan komitmen yang kuat dari pemerintah dan sektor penelitian, Kuba terus menunjukkan bahwa kemandirian dalam sektor farmasi dapat dicapai meskipun dalam kondisi yang sulit.

Pengalaman Kuba dalam mengembangkan sektor farmasi di bawah embargo ekonomi menunjukkan betapa pentingnya investasi dalam penelitian dan pengembangan, diversifikasi produksi, kolaborasi internasional, dan kebijakan pemerintah yang mendukung. Dengan strategi-strategi ini, Kuba telah berhasil mencapai kemandirian dalam sektor farmasi dan meningkatkan kualitas layanan kesehatan bagi masyarakatnya. Keberhasilan ini memberikan pelajaran berharga bagi negara-negara lain yang ingin mencapai kemandirian serupa dalam menghadapi tantangan global.

### **Pengembangan Ekonomi**

Dalam aspek ekonomi, kemerdekaan sektor farmasi berkontribusi secara signifikan terhadap pengembangan ekonomi. Industri farmasi yang kuat menciptakan banyak lapangan kerja, baik di bidang penelitian, produksi, distribusi, maupun penjualan. Hal ini tidak hanya mengurangi angka pengangguran, tetapi juga meningkatkan keterampilan tenaga kerja nasional. Lapangan kerja yang diciptakan oleh industri farmasi mencakup berbagai tingkat keterampilan, dari pekerja produksi hingga peneliti dan profesional kesehatan, yang semuanya berkontribusi pada pembangunan ekonomi yang inklusif.

Data dari International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) menunjukkan bahwa industri farmasi global menyediakan lebih dari 5 juta pekerjaan langsung dan 15 juta pekerjaan tidak langsung di seluruh dunia. Di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, industri farmasi merupakan salah satu sektor terbesar yang memberikan kontribusi signifikan terhadap produk domestik bruto (PDB). Pada tahun 2020, industri farmasi Amerika Serikat menyumbang sekitar 2,5% dari total PDB negara tersebut, dengan nilai pasar lebih dari 484 miliar USD.<sup>8</sup>

Industri farmasi yang berkembang juga memberikan kontribusi besar terhadap pendapatan negara melalui ekspor dan pajak. Ekspor produk farmasi tidak hanya meningkatkan devisa negara, tetapi juga meningkatkan reputasi industri nasional di kancah internasional. Dengan ekspor yang kuat, negara dapat mengurangi defisit perdagangan dan meningkatkan stabilitas ekonomi makro. Pendapatan dari industri farmasi juga dapat digunakan untuk membiayai program-program sosial dan infrastruktur lain yang turut memperkuat fondasi ekonomi nasional.

### **Inovasi dan Teknologi**

Inovasi dan teknologi juga merupakan bagian integral dari kemerdekaan sektor farmasi. Investasi dalam penelitian dan pengembangan akan mendorong inovasi dan pengembangan obat baru, yang dapat memberikan solusi untuk penyakit yang belum ada obatnya. Dengan kemerdekaan dalam teknologi farmasi, negara memiliki kemampuan untuk menciptakan teknologi dan inovasi sendiri yang sesuai dengan kebutuhan lokal. Selain itu, kemampuan untuk melakukan transfer teknologi dan pengetahuan yang lebih luas dapat meningkatkan kapasitas ilmiah dan teknis suatu negara. Hal ini memungkinkan negara untuk tidak hanya menjadi konsumen teknologi, tetapi juga sebagai produsen yang dapat bersaing di pasar global.

Data dari Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) menunjukkan bahwa industri farmasi global menginvestasikan lebih dari 200 miliar USD setiap tahun dalam penelitian dan pengembangan. Negara-negara seperti Amerika Serikat, Jerman, dan Jepang memimpin dalam hal investasi R&D di sektor farmasi, dengan masing-masing mengalokasikan sekitar 15–20% dari total pendapatan industri untuk R&D. Hasil dari investasi ini adalah penemuan dan pengembangan obat-obatan baru yang telah menyelamatkan jutaan nyawa dan meningkatkan kualitas hidup masyarakat di seluruh dunia.<sup>9</sup>

Dalam konteks ini, kemajuan dalam bioteknologi, terapi gen, dan pengembangan vaksin menjadi sangat penting. Negara dengan kapasitas R&D yang kuat dapat merespons lebih cepat terhadap munculnya penyakit baru atau varian baru dari penyakit yang ada. Selain itu, inovasi dalam teknologi produksi dapat meningkatkan efisiensi dan mengurangi biaya, membuat harga obat-obatan lebih terjangkau bagi masyarakat.

### **Kemandirian Politik**

Kemandirian politik juga ditingkatkan dengan kemerdekaan sektor farmasi. Negara dengan industri farmasi yang kuat memiliki posisi tawar yang lebih baik dalam negosiasi internasional mengenai kebijakan kesehatan, perdagangan, dan kerja sama ilmiah. Memiliki kemampuan untuk menyediakan obat-obatan yang penting juga dapat meningkatkan

pengaruh geopolitik negara, baik dalam bentuk bantuan kemanusiaan maupun kerja sama kesehatan internasional. Hal ini memberikan *leverage* yang lebih besar kepada suatu negara dalam berbagai forum internasional dan memungkinkan negara untuk memainkan peran yang lebih aktif dalam isu-isu global.

Kemandirian sektor farmasi juga memungkinkan negara untuk membuat kebijakan kesehatan yang lebih mandiri dan sesuai dengan kebutuhan lokal, tanpa harus bergantung pada panduan atau tekanan dari negara lain atau organisasi internasional. Hal ini penting dalam memastikan bahwa kebijakan yang diterapkan benar-benar sesuai dengan kondisi dan kebutuhan masyarakat.

### **Keamanan Nasional**

Keamanan nasional adalah aspek lain yang tak kalah penting. Kemampuan untuk memproduksi dan mendistribusikan obat-obatan dengan cepat dapat melindungi negara dari ancaman bioterorisme. Dalam dunia yang semakin kompleks ini, ancaman bioterorisme menjadi semakin nyata dan serius. Negara yang memiliki kemampuan untuk memproduksi obat-obatan esensial dan alat medis sendiri dapat merespons dengan cepat dan efektif terhadap serangan bioterorisme, melindungi warga negara, dan menjaga stabilitas nasional.

Selain itu, ketersediaan obat yang terjangkau dan berkualitas tinggi dapat mencegah kerusakan sosial yang mungkin timbul akibat kekurangan obat. Stabilitas sosial ini penting untuk menjaga keamanan dan ketertiban negara. Masyarakat yang merasa bahwa kebutuhan dasar mereka, termasuk akses ke obat-obatan, terpenuhi, akan lebih stabil dan lebih tidak rentan terhadap konflik dan kerusakan.

### **Peningkatan Kualitas Hidup Melalui Akses Terhadap Obat-Obatan Berkualitas**

Peningkatan kualitas hidup masyarakat adalah tujuan akhir dari semua upaya dalam mencapai kemerdekaan sektor farmasi. Dengan adanya akses yang adil dan merata terhadap layanan kesehatan dan obat-obatan yang berkualitas, masyarakat dapat menikmati kesehatan yang lebih baik dan harapan hidup yang lebih tinggi. Produksi lokal juga dapat menurunkan biaya obat, membuat pengobatan lebih terjangkau bagi seluruh lapisan masyarakat. Hal ini tidak hanya meningkatkan kesejahteraan individu, tetapi juga memperkuat fondasi sosial dan ekonomi negara.

Untuk mengkuantifikasi dampak akses terhadap obat-obatan berkualitas, kita dapat melihat berbagai data dan penelitian yang menunjukkan penurunan angka morbiditas dan mortalitas akibat peningkatan akses terhadap obat-obatan. Penurunan angka kematian dan kejadian penyakit serta peningkatan harapan hidup adalah beberapa metrik utama yang dapat digunakan untuk memahami dampaknya.

Penurunan angka kematian merupakan salah satu indikator utama dalam menilai dampak dari akses terhadap obat-obatan berkualitas. Misalnya, studi yang diterbitkan oleh *The Lancet* menunjukkan bahwa program distribusi obat *antiretroviral* (ARV) di Afrika Selatan telah menyebabkan penurunan kematian akibat HIV/AIDS sebesar 40% sejak implementasi program tersebut. Hal ini menunjukkan bagaimana akses yang lebih baik terhadap obat-obatan dapat secara langsung menyelamatkan nyawa dan mengurangi angka kematian yang terkait dengan penyakit tertentu.

Selain penurunan angka kematian, penurunan angka kesakitan atau morbiditas juga merupakan indikator penting. Akses terhadap vaksin *pneumococcus* dan *rotavirus*, misalnya, telah menurunkan insiden pneumonia dan diare berat pada anak-anak di negara berkembang. Data WHO menunjukkan bahwa distribusi vaksin ini telah secara signifikan mengurangi kejadian dua penyakit utama yang menyebabkan morbiditas tinggi pada kelompok anak-anak, yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup mereka dan mengurangi beban kesehatan masyarakat.<sup>10</sup>

Harapan hidup adalah indikator kesehatan keseluruhan dari populasi yang dapat meningkat seiring dengan perbaikan akses terhadap obat-obatan. Data BPS Indonesia menunjukkan bahwa harapan hidup di Indonesia meningkat dari 70,9 tahun pada 2015 menjadi 71,5 tahun pada 2020. Peningkatan ini sebagian besar disebabkan oleh perbaikan akses terhadap layanan kesehatan dan obat-obatan, yang memungkinkan masyarakat untuk mendapatkan pengobatan yang diperlukan dengan tepat waktu dan secara efektif mengelola kondisi kesehatan mereka.

Produksi lokal obat-obatan memainkan peran penting dalam menurunkan biaya obat, yang pada gilirannya membuat pengobatan lebih terjangkau bagi seluruh lapisan masyarakat. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, biaya pengobatan dengan obat generik yang diproduksi secara lokal bisa lebih rendah hingga 30–50% dibandingkan dengan obat bermerek yang diimpor. Faktor-faktor yang membuat obat generik lebih murah meliputi tidak adanya biaya riset dan promosi yang tinggi seperti pada obat paten, serta produksi dalam jumlah besar yang menekan biaya per unit.

Dampak dari penurunan biaya obat ini sangat signifikan. Dengan pengobatan yang lebih terjangkau, lebih banyak orang dapat mengakses layanan kesehatan yang mereka butuhkan, yang pada akhirnya meningkatkan kesejahteraan dan kualitas hidup mereka. Selain itu, penurunan biaya obat juga dapat mengurangi beban finansial pada sistem kesehatan nasional, sehingga memungkinkan alokasi sumber daya yang lebih efisien untuk program kesehatan lainnya. Secara keseluruhan, peningkatan akses terhadap obat-obatan berkualitas melalui produksi lokal yang kuat dan kebijakan kesehatan yang mendukung dapat secara signifikan meningkatkan kualitas hidup masyarakat. Penurunan angka morbiditas dan mortalitas serta peningkatan harapan hidup adalah bukti nyata dari dampak positif ini. Dengan terus berinvestasi dalam sektor farmasi dan memastikan akses yang adil dan merata terhadap obat-obatan, negara dapat memperkuat fondasi sosial dan ekonomi, menciptakan masyarakat yang lebih sehat dan sejahtera.

Kesehatan yang baik adalah fondasi dari produktivitas dan kemakmuran. Masyarakat yang sehat lebih mampu berkontribusi pada ekonomi, baik melalui tenaga kerja yang produktif maupun melalui pengurangan biaya perawatan kesehatan. Selain itu, kualitas hidup yang baik juga berkaitan dengan kebahagiaan dan stabilitas sosial. Semua hal tersebut merupakan hal yang penting untuk pembangunan nasional yang berkelanjutan.

### **Kolaborasi Internasional**

Kemerdekaan sektor farmasi juga membuka peluang untuk kolaborasi internasional yang lebih luas. Industri farmasi yang kuat dapat menjadi sumber devisa melalui ekspor obat-obatan ke negara lain. Hal ini tidak hanya meningkatkan pendapatan nasional, tetapi juga memperkuat hubungan internasional dan reputasi negara sebagai produsen obat-obatan berkualitas tinggi. Selain itu, kemerdekaan dalam R&D memungkinkan kerja sama internasional dalam penelitian medis, mempercepat penemuan dan pengembangan terapi baru. Kolaborasi internasional ini penting untuk menghadapi tantangan kesehatan global yang kompleks, seperti resistansi antibiotik, penyakit menular, dan penyakit tidak menular yang terus meningkat. Dengan berpartisipasi dalam penelitian dan inovasi global, negara dapat memastikan bahwa mereka tetap berada di garis depan dalam mengembangkan solusi untuk tantangan kesehatan yang mendesak.

Kolaborasi internasional juga memungkinkan transfer pengetahuan dan teknologi yang penting untuk pembangunan kapasitas lokal. Negara dapat belajar dari pengalaman dan keahlian negara lain, serta berkontribusi pada pengetahuan global dengan berbagi penemuan dan inovasi mereka sendiri.

### **Studi Kasus: Singapura dan Malaysia**

Singapura dan Malaysia adalah contoh nyata dari negara-negara yang telah berhasil mengembangkan industri farmasi mereka melalui investasi asing dan kebijakan yang mendukung. Singapura, misalnya, telah menjadi pusat penelitian dan produksi farmasi di Asia melalui investasi besar dari perusahaan multinasional (*multinational company/MNC*) seperti

Pfizer, GlaxoSmithKline, dan Roche. Pemerintah Singapura menawarkan insentif pajak, infrastruktur kelas dunia, dan lingkungan bisnis yang mendukung untuk menarik investasi dari MNC. Hasilnya, Singapura kini menjadi salah satu pusat utama untuk produksi obat-obatan berkualitas tinggi dan penelitian biomedis di Asia.

Data dari Singapore Economic Development Board (EDB) menunjukkan bahwa sektor farmasi dan bioteknologi Singapura menyumbang lebih dari 25 miliar USD terhadap ekonomi negara tersebut pada tahun 2020. Selain itu, Singapura juga menjadi rumah bagi lebih dari 50 perusahaan farmasi multinasional, yang berkontribusi pada penciptaan lapangan kerja dan transfer teknologi.

Malaysia juga telah membuat kemajuan yang signifikan dalam mengembangkan industri farmasinya. Pemerintah Malaysia telah mengimplementasikan berbagai kebijakan untuk menarik investasi asing, termasuk insentif pajak dan zona ekonomi khusus. Perusahaan multinasional seperti Novartis, Bayer, dan AstraZeneca telah berinvestasi di Malaysia, mendirikan fasilitas produksi dan pusat penelitian. Data dari Malaysian Investment Development Authority (MIDA) menunjukkan bahwa sektor farmasi Malaysia tumbuh sebesar 7,2% per tahun sejak 2010, dengan nilai pasar mencapai 4,2 miliar USD pada tahun 2020.

Investasi asing tidak hanya meningkatkan kapasitas produksi lokal tetapi juga mendorong transfer teknologi dan pengembangan sumber daya manusia. Dengan adanya kerja sama antara perusahaan multinasional dan institusi lokal, Malaysia telah berhasil meningkatkan kualitas pendidikan dan pelatihan di bidang farmasi, yang pada gilirannya meningkatkan kemampuan tenaga kerja lokal.

### **Kesimpulan**

Dengan memperkuat kemerdekaan sektor farmasi, sebuah negara dapat memposisikan dirinya sebagai pemain utama dalam bidang kesehatan global. Hal ini tidak hanya meningkatkan kemandirian nasional, tetapi juga memberikan kontribusi besar bagi kesejahteraan masyarakat serta menciptakan lingkungan yang lebih adil, sejahtera, dan harmonis. Kemerdekaan ini memungkinkan negara untuk lebih siap menghadapi tantangan kesehatan, meningkatkan stabilitas ekonomi, serta memperkuat posisi politik dan geopolitiknya di kancah internasional. Untuk jangka panjang, investasi dalam kemerdekaan sektor farmasi merupakan investasi untuk masa depan bangsa. Dengan memastikan bahwa masyarakat memiliki akses ke obat-obatan yang dibutuhkan, negara tidak hanya meningkatkan kualitas hidup warganya, tetapi juga membangun fondasi yang kuat untuk pertumbuhan dan kemakmuran yang berkelanjutan. Kemerdekaan ini adalah langkah penting menuju kemandirian yang sejati dan kesejahteraan yang inklusif bagi semua.

## DAFTAR PUSTAKA

1. IQVIA Healthcare. Indonesia Pharmaceutical Market Projections. Available at <https://www.iqvia.com> accessed Dec 6th, 2024.
2. Yankes Kemkes. Badan Pusat Statistik Indonesia: Harapan Hidup. Available at <https://www.bps.go.id> accessed Dec 6th, 2024.
3. Outsourcing-pharma.com. The US Generic Drug Market. Available at <https://www.outsourcing-pharma.com> accessed Dec 6th, 2024.
4. BCC Research. Generic Drug Market Analysis in Europe. Available at <https://www.bccresearch.com> accessed Dec 6th, 2024.
5. GBR - Homepage. The World's Pharmacy: India's Generic Drug Industry. Available at <https://www.gbreports.com> accessed Dec 6th, 2024.
6. Feinsilver JM. Fifty years of Cuba's medical diplomacy: from idealism to pragmatism. *Cuban Studies* 2010;41:85-104.
7. Thorsteinsdóttir H, Quach U, Daar AS, Singer PA. Cuban biotechnology: innovation and change. *Nat Biotechnol.* 2004;22 Suppl(Suppl 12):DC48-52.
8. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Global Pharmaceutical Industry Employment. Available at <https://www.ifpma.org> accessed Dec 6th, 2024.
9. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Annual Report. Available at <https://www.phrma.org> accessed Dec 6th, 2024.
10. Frontiers. The Impact of Generic Drug Policies in China. Available at <https://www.frontiersin.org> accessed Dec 6th, 2024.
11. WHO. -19 and the Global Pharmaceutical Supply Chain. Available at <https://www.who.int> accessed Dec 6th, 2024.



# Pentingnya Terapi Hormonal pada Kanker Prostat

Lubbi Ilmiawan

Medical Affairs – Dexa Group

## Abstrak

Kanker prostat merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling sering ditemui dan menduduki peringkat kelima untuk kanker nonkulit terbanyak pada pria di Indonesia. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko terjadinya kanker prostat di antaranya adalah usia, etnis, riwayat keluarga, genetik, hormon, nutrisi, dan obesitas. Gejala klinis kanker prostat berupa kesulitan saat mulai berkemih, sering berkemih terutama pada malam hari, kesulitan menahan kemih, kesulitan mengosongkan kandung kemih, tidak tuntas saat berkemih, aliran kemih yang lemah atau tidak lancar, nyeri saat berkemih, hematuria, dan infeksi genitourinari. *Hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) axis menjadi target terapi pada kanker prostat karena berperan dalam perkembangan, pemeliharaan, dan fungsi kelenjar prostat. *Androgen deprivation therapy* (ADT) merupakan salah satu terapi utama pada kanker prostat, dan dapat dilakukan dengan pembedahan (*orchiectomy*), kastrasi dengan menggunakan obat, terapi antiandrogen, serta kombinasi dari modalitas tersebut. Saat ini, agonis *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) merupakan jenis agen ADT yang paling luas digunakan. Agonis LHRH bekerja dengan cara menekan produksi *testosterone* di testis, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker. *Triptorelin* dapat menjadi pilihan terapi hormonal pada pasien kanker prostat dan salah satu agen agonis LHRH yang paling sering diresepkan. Studi menunjukkan persentase pasien yang dapat mencapai kadar *testosterone* kastrasi lebih besar pada populasi yang mendapat *triptorelin* dibandingkan dengan agonis LHRH lain, yaitu *leuprolide* dan *goserelin*.

**Kata kunci:** androgen, kanker prostat, kastrasi, *testosterone*, *triptorelin*

## Abstract

Prostate cancer is one of the most frequent malignancies among men and represents the fifth leading cause of nonmelanoma cancer in Indonesian males. Several risk factors associated with prostate cancer i.e. age, ethnicity, family history, genetics, hormones, nutrition, and obesity. The symptoms of prostate cancers including difficulties starting urination, frequent urination especially at night, urinary hesitancy, difficulties evacuating the bladder completely, urinary retention, weak or intermittent flow of urine, painful urination, hematuria, and genitourinary infections. Due to its role in the development, maintenance, and secretory functions of the prostate gland, the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis becomes therapeutic target in the treatment of prostate cancer. Androgen deprivation therapy (ADT) is among the standards of care for prostate cancer treatment, and can be performed by orchiectomy, chemical castration, antiandrogen therapy, as well as combination of those modalities. Currently, the most widely used ADT in clinical practice is luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. LHRH agonists works by suppressing testosterone production in the testicles, thereby inhibiting the growth of cancer cells. Triptorelin can be used as drug of choice for hormonal therapy in prostate cancer management and one of the most frequently prescribed agent among LHRH agonist. Studies demonstrated that higher percentage of chemically castrated subjects were reported with the use of triptorelin compared to other LHRH agonist, leuprolide and goserelin.

**Keywords:** androgen, castration, prostate cancer, testosterone, triptorelin

## Pendahuluan

Prostat merupakan kelenjar pada sistem reproduksi pria yang berfungsi untuk mendorong atau menyediakan tekanan pada saat ejakulasi, menambah nutrisi pada cairan semen yang digunakan untuk mempertahankan kehidupan sperma di luar tubuh setelah ejakulasi, serta berperan dalam tingkat kesuburan pria. Kelenjar prostat terletak di bawah kandung kemih dan di depan rektum. Karena strukturnya, kelenjar ini lebih rentan mengalami transformasi maligna, sehingga kejadian keganasan pada kelenjar prostat menjadi lebih tinggi dibandingkan struktur urogenital yang lain.<sup>1,2</sup>

Kanker prostat merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling sering terjadi pada pria. Mengacu pada data dari GLOBOCAN tahun 2020, kanker prostat menduduki peringkat kedua sebagai jenis keganasan dengan tingkat insidensi paling tinggi setelah kanker paru dan peringkat kelima penyebab kematian akibat kanker paling utama di seluruh dunia, dengan perkiraan kasus baru mencapai 1,4 juta dan kematian mencapai 375.000. Tingkat insidensi kanker prostat bervariasi antarnegara, berkisar antara 6,3–83,4 per 100.000 pria, di mana insidensi tertinggi ditemukan di daerah Eropa Utara dan Barat, Karibia, Australia/Selandia Baru, Amerika Utara, dan Afrika Selatan, sedangkan insidensi paling rendah ditemukan di daerah Asia dan Afrika Utara. Di Indonesia, kanker prostat menempati peringkat kelima sebagai jenis keganasan nonkulit yang paling sering dijumpai pada pria. Dilaporkan bahwa jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya, dan Bandung) pada tahun 2010–2018 sebanyak 1.102 pasien dengan rerata usia saat terdiagnosis adalah 67,18 tahun.<sup>3,4,5</sup>

## Etiologi, Faktor Risiko, dan Patofisiologi Kanker Prostat

Etiologi kanker prostat bersifat multifaktor dan sampai saat ini belum ditemukan penyebab pastinya. Meskipun demikian, beberapa faktor risiko telah teridentifikasi seperti usia, etnis, riwayat keluarga, genetik, hormon, nutrisi, dan obesitas. Kanker prostat jarang terjadi pada pria berusia di bawah 40 tahun, namun insidensinya akan meningkat tajam setiap dekade, yaitu sebesar 0,005% pada usia di bawah 39 tahun, menjadi 2,2% pada usia 40–59 tahun, dan 13,7% pada usia 60–79 tahun. Peningkatan insidensi kanker prostat pada pria berusia lebih dari 40 tahun mungkin disebabkan karena meningkatnya paparan *testosterone* di sepanjang kehidupan pria. Pria dengan riwayat keluarga (saudara atau ayah) yang didiagnosis kanker prostat memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi untuk mengalami kanker prostat dibandingkan dengan populasi lain, dan risiko ini meningkat menjadi tujuh sampai delapan kali lipat lebih tinggi pada pria yang memiliki dua atau lebih keluarga yang menderita kanker prostat. Diperkirakan 5–10% kasus kanker prostat merupakan penyakit keturunan. *Carrier* mutasi genetik BRCA1, BRCA2, dan CHEK2 diketahui memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kanker prostat. Pria dengan ras Afrika-Amerika memiliki tingkat kejadian kanker prostat tertinggi di dunia. Kadar *testosterone* serta aktivasi reseptor androgen yang lebih tinggi bertanggung jawab terhadap peningkatan risiko pada kelompok ras ini dibandingkan dengan ras lainnya. Beberapa makanan juga diketahui berdampak pada peningkatan risiko terjadi kanker prostat. Diet makanan yang tinggi lemak jenuh, daging merah, serta konsumsi makanan yang rendah kandungan vitamin D, *lycopene*, dan *beta carotene* dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker prostat. Hubungan kanker prostat dan obesitas saat ini masih kontroversial, namun obesitas berhubungan dengan tingginya *grading* kanker prostat.<sup>5,6</sup>

Secara anatomi, kelenjar prostat dibagi dalam empat zona, yaitu zona sentral, zona perifer, zona transisi, dan zona fibromuskular anterior. Zona sentral mengambil porsi sebesar 25% dari volume total kelenjar prostat, menjadi tempat dilaluinya duktus ejakulatorius. Zona perifer merupakan zona terbesar dengan volume 70% dari volume total kelenjar prostat. Zona perifer mengelilingi zona sentral dan menjadi tempat asal dari sebagian besar karsinoma prostat. Zona transisi terletak pada bagian tengah kelenjar prostat, merupakan 5–10% dari volume total kelenjar prostat, dan menjadi tempat dilaluinya uretra. Zona fibromuskular anterior merupakan area yang terdiri dari stroma fibromuskular dan terletak di bagian depan kelenjar prostat.<sup>7,8,9</sup>

Secara histopatologi, kanker prostat paling sering berasal dari sel epitel sehingga digolongkan sebagai karsinoma, namun pada beberapa kasus dapat berupa subtype kanker prostat yang lebih jarang seperti sarkoma (yang berasal dari mesenkim) dan limfoma. Neoplasma biasanya dimulai dengan adanya perubahan sel pada bagian perifer dari jaringan kelenjar prostat. Secara umum, sel epitel prostat terdiri dari sel luminal, sel basal, dan sel neuroendokrin. Sel epitel luminal yang mengekspresikan reseptor androgen (*androgen receptor/AR*) menutupi permukaan bagian dalam duktus prostat dan mensekresikan cairan prostat serta glikoprotein antigen spesifik prostat (*prostate-specific antigen/PSA*). Sel epitel luminal ini dikelilingi oleh sel basal yang memproduksi protein yang digunakan untuk produksi cairan dan pembentukan membran basal asinar yang memisahkan epitel asini dari bagian stroma prostat. Sel epitel luminal kadang diselingi oleh sel neuroendokrin, namun sel basal dan sel neuroendokrin ini tidak ataupun sedikit sekali mengekspresikan reseptor androgen, sehingga aktivitasnya tidak bergantung pada kadar *testosterone* maupun *androstenedione*.<sup>1</sup>

Reseptor androgen merupakan faktor transkripsi yang penting dalam regulasi perkembangan seksual dan pemeliharaan fungsi organ seksual aksesoris pada pria. Pertumbuhan dan progresivitas kanker prostat awalnya bergantung pada aktivasi reseptor androgen, yaitu melalui rangsangan hormon *testosterone* dan *dihydrotestosterone* (DHT), yang menyebabkan terjadinya translokasi reseptor ke nukleus dan kemudian berikatan dengan *androgen response element* (ARE) untuk menginisiasi transkripsi gen yang mengatur proses proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel.

Produksi hormon androgen utamanya terjadi di sel Leydig testis dan diregulasi oleh *hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) *axis*. *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang disekresikan oleh kelenjar hipotalamus akan merangsang kelenjar hipofisis untuk memproduksi *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). Selanjutnya, LH merangsang sel Leydig testis untuk memproduksi hormon androgen (*testosterone*), sedangkan FSH akan merangsang sel Sertoli dan mengatur spermatogenesis. *Testosterone* kemudian diubah menjadi *dihydrotestosterone* (DHT) pada sel epitel prostat oleh enzim *5-alpha reductase*, yang merupakan ligan poten untuk reseptor androgen. Kadar *testosterone* dalam darah dapat memengaruhi sintesis GnRH, LH, dan FSH melalui umpan balik negatif ke hipotalamus dan hipofisis. Karena berperan penting dalam perkembangan, pemeliharaan, dan fungsi kelenjar prostat, HPG *axis* menjadi salah satu target terapi pada pasien kanker prostat.<sup>1,6,10</sup>

### Diagnosis Kanker Prostat

Diagnosis kanker prostat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Beberapa gejala kanker prostat di antaranya kesulitan saat mulai berkemih, sering berkemih terutama pada malam hari, kesulitan menahan kemih, kesulitan mengosongkan kandung kemih, tidak tuntas saat berkemih, aliran kemih yang lemah atau tidak lancar, nyeri saat berkemih, hematuria, dan infeksi di saluran kemih (*genitourinari*). Pada stadium lanjut, dapat ditemukan gejala nyeri punggung, panggul, atau pinggang secara terus menerus, hingga kesulitan bernapas, pusing, kulit pucat, dan kelelahan akibat adanya anemia.<sup>2,11</sup>

Pemeriksaan fisik dapat dilakukan melalui pemeriksaan colok dubur, yaitu *digital rectal examination* (DRE). Karena sebagian besar lokasi kanker prostat terletak pada zona perifer, DRE dapat mendeteksi kanker prostat dengan volume >0,2 ml pada zona ini. Sekitar 18% dari seluruh penderita kanker prostat terdeteksi hanya dari DRE, terlepas dari hasil kadar PSA. Pasien dengan kecurigaan pada hasil DRE disertai hasil pemeriksaan kadar PSA >2 ng/ml mempunyai nilai prediksi keberhasilan diagnosis sebesar 5–30%. DRE merupakan pemeriksaan yang umum dilakukan dalam praktik klinis, meskipun metode ini tidak dapat memberikan hasil yang konklusif karena tingkat sensitivitasnya yang tergolong rendah, sehingga terdapat risiko terlewatnya diagnosis kanker prostat tahap awal yang umumnya tidak dapat dirasakan pada saat pemeriksaan. Oleh karena itu, American Urologic Association menganjurkan untuk melakukan DRE bersamaan dengan pemeriksaan lain ketika akan melakukan skrining kanker prostat pada pasien untuk penegakan diagnosis yang lebih akurat.<sup>5,11,12</sup>

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk mendiagnosis kanker prostat antara lain pemeriksaan laboratorium, radiologi, dan biopsi jaringan. Pemeriksaan kadar serum merupakan pemeriksaan lini pertama yang direkomendasikan untuk skrining kanker prostat. PSA merupakan glikoprotein yang disekresikan oleh kelenjar prostat, sehingga dapat meningkat baik pada keadaan infeksi atau inflamasi, tumor jinak, maupun keganasan pada prostat. Kadar PSA secara tunggal merupakan variabel yang paling bermakna dibandingkan DRE atau *transrectal ultrasound* (TRUS). Namun, karena PSA bersifat *organ-specific* dan tidak *cancer-specific*, pemeriksaan kadar PSA perlu diikuti dengan evaluasi menggunakan teknik diagnostik lain untuk mendukung diagnosis kanker prostat. Walaupun demikian, tingginya kadar PSA dapat menjadi indikasi kemungkinan terjadinya kanker prostat. Umumnya, kadar normal PSA serum pria usia 50–70 tahun yaitu  $\leq 4$  ng/ml, tetapi analisis menunjukkan bahwa terdapat sekitar 15% kasus kanker prostat yang terjadi pada pasien dengan nilai PSA  $\leq 4$  ng/ml. Peningkatan kadar PSA antara 4,1–10 ng/ml tidak dapat membedakan antara *benign prostatic hyperplasia* (BPH) dan kanker prostat. Kadar PSA juga dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia.<sup>2,5,11,12</sup>

Pemeriksaan radiologi yang umum dilakukan untuk menunjang diagnosis kanker prostat adalah pemeriksaan *transrectal ultrasound* (TRUS) dan *magnetic resonance imaging* (MRI). TRUS merupakan pemeriksaan yang dapat mendeteksi tumor yang mungkin tidak dapat diidentifikasi dengan DRE serta dapat memberikan gambaran densitas PSA yang lebih baik untuk membantu membedakan antara BPH dan kanker prostat. TRUS juga merupakan teknik *imaging* penting untuk memandu tindakan biopsi jaringan (*TRUS-guided biopsy*) karena memberikan visualisasi yang lebih baik terhadap lokasi tumor.<sup>11</sup> Pemeriksaan *transrectal MRI* merupakan pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui apakah kanker sudah menyebar keluar dari kelenjar prostat ke jaringan sekitarnya. Pemeriksaan MRI juga menghasilkan gambaran jaringan yang lebih detail sehingga dapat menargetkan area abnormal pada prostat secara spesifik saat melakukan tindakan biopsi jaringan (*MRI-guided biopsy*). Pada pasien kanker prostat yang berisiko rendah (asimtomatik, hasil DRE dan kadar PSA negatif), *multiparametric MRI* dapat dilakukan sebagai *triage test* tanpa melakukan pemeriksaan biopsi jaringan.<sup>11,13</sup>

Pemeriksaan biopsi jaringan perlu dilakukan untuk diagnosis definitif kanker prostat. Evaluasi yang menyeluruh terhadap riwayat maupun komorbiditas pasien, serta hasil yang mendukung dari pemeriksaan PSA, DRE, dan radiografi harus dilakukan sebelum menentukan pelaksanaan biopsi. Pemeriksaan biopsi jaringan dapat menentukan derajat kanker menggunakan *Gleason score*. Sistem *scoring* Gleason merupakan hasil penjumlahan dari derajat Gleason (*Gleason grade*) yang pertama dan kedua yang paling dominan. Pengelompokan *scoring* Gleason terdiri dari diferensiasi baik ( $\leq 6$ ), diferensiasi sedang atau moderat (7), dan diferensiasi buruk (8–10). Klasifikasi *grading* terbaru yang dipakai berdasarkan pada International Society of Urological Pathology (ISUP) tahun 2014.<sup>2,5,11</sup>

Penilaian stadium kanker prostat dapat dilakukan dengan *staging* berdasarkan sistem klasifikasi TNM dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) tahun 2010. Klasifikasi TNM menjelaskan bahwa T menunjukkan evaluasi tumor primer yang ditentukan dengan pemeriksaan colok dubur dan TRUS/MRI, N menunjukkan keterlibatan nodus limfatik yang dapat ditentukan dengan tindakan limfadenektomi, dan M menunjukkan adanya metastasis jauh yang dapat dideteksi menggunakan pemeriksaan sidik tulang (*bone scan*) dan pemeriksaan radiologi organ lain yang diduga menjadi jalur metastasis (paru, pelvis, hati, otak). Klasifikasi TNM untuk kanker prostat dapat dilihat pada **Tabel 1**.<sup>2,5,11</sup>

Tabel 1. Staging TNM berdasarkan AJCC tahun 2010<sup>11</sup>

<b>TNM staging of prostate cancer</b>	
<b>Clinical evaluation of the primary tumor (T)</b>	
TX	Cannot evaluate the primary tumor
T0	No evidence of tumor
T1	Tumor present, but not detectable clinically or with imaging
T1a	Tumor was incidentally found in <5% of prostate tissue resected (for other reasons)
T1b	Tumor was incidentally found in >5% of prostate tissue resected
T1c	Tumor was found in a needle biopsy performed due to an elevated serum PSA
T2	Tumor can be felt (palpated) on examination, but has not spread outside the prostate
T2a	Tumor is in half or less than half of one of two lobes of the prostate gland
T2b	Tumor is in more than half of one lobe, but not both
T2c	Tumor is in both lobes
T3	Tumor has spread through the prostatic capsule (if it is only partway through, it is still T2)
T3a	Tumor has spread through the capsule on one or both sides
T3b	Tumor has invaded one or both seminal vesicles
T4	Tumor has invaded other nearby structures
<b>Clinical evaluation of the regional lymph nodes (N)</b>	
NX	Cannot evaluate the regional lymph nodes
N0	There has been no spread to the regional lymph nodes
N1	There has been spread to the regional lymph nodes
<b>Evaluation of distant metastasis (M)</b>	
M0	There is no distant metastasis
M1	There is distant metastasis
M1a	The cancer has spread to lymph nodes beyond the regional ones
M1b	The cancer has spread to bone
M1c	The cancer has spread to other sites (regardless of bone involvement)

**Keterangan:** M:metastasis; N: nodes; PSA: prostate-specific antigen; T: tumor

**Tata Laksana Kanker Prostat**

Salah satu kunci utama keberhasilan terapi kanker yaitu ditemukannya kanker pada saat stadium dini. Tujuan utama diagnosis dini adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat kanker prostat. Data di AS menunjukkan bahwa lebih dari 90% kanker prostat ditemukan pada stadium dini dan masih bersifat regional, yaitu dengan *survival rate* 5 tahun mendekati 100%. Di Indonesia, sebagian besar kasus ditemukan sudah dalam stadium lanjut saat pasien datang berobat ke dokter. Data Indonesian Society of Urologic Oncology (ISUO) 2011 selama periode 2006–2010 menunjukkan terdapat 971 penderita kanker prostat di Indonesia, dengan stadium terbanyak adalah stadium 4 (50,5%).<sup>5,6</sup>

Pengobatan kanker prostat ditentukan berdasarkan beberapa faktor yaitu *grading* tumor, *staging*, *Gleason score*, komorbiditas, preferensi penderita, serta usia harapan hidup saat diagnosis. Diagnosis kanker prostat biasanya diawali dengan pemeriksaan riwayat pasien, DRE dan PSA, kemudian dikonfirmasi dengan biopsi di mana *Gleason score* ditentukan. Pendekatan terapi meliputi pembedahan, radioterapi, terapi hormon berupa *androgen deprived therapy*

(ADT), dan/atau kemoterapi. Terlepas dari tujuan pengobatan, pendekatan terapi tersebut dapat dilakukan secara tunggal maupun kombinasi sesuai dengan status penyakit masing-masing pasien. Pasien dengan kanker prostat yang terlokalisasi dapat diterapi dengan pembedahan, radiasi, atau monitoring penyakit. Penatalaksanaan kanker prostat terlokalisasi dan *locally advanced* dapat dilihat pada **Tabel 2**, sedangkan terapi lini pertama pada kanker prostat dengan metastasis dapat dilihat pada **Tabel 3**.<sup>5,6,10,11</sup>

Prostatektomi radikal merupakan tindakan pembedahan yang paling umum dilakukan pada pasien dengan kanker prostat terlokalisasi. Tujuan dari tindakan ini adalah pengangkatan sel kanker seluruhnya dengan tetap mempertahankan fungsi kontinensia maupun potensi ereksi. Prosedur prostatektomi radikal dianjurkan pada populasi pasien yang memiliki usia harapan hidup  $\geq 10$  tahun dan tidak memiliki komorbiditas serius. Teknik prostatektomi dapat dilakukan dengan pendekatan *retropubic*, *perineal*, laparoskopi, ataupun robotik, karena pada penggunaan teknik-teknik tersebut ditemukan *outcome* yang sebanding terkait tingkat pengendalian kanker maupun pemulihan fungsi ereksi dan kontinensia.<sup>5,10,11</sup>

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tata laksana kanker prostat, dan dapat diberikan untuk tujuan kuratif definitif, kuratif adjuvan, *salvage*, maupun paliatif. Dua metode yang umum digunakan dalam terapi radiasi ini yaitu *external beam radiation therapy* (EBRT) dan implantasi sumber radioaktif pada kelenjar prostat (brakhit terapi). Radioterapi juga dapat diberikan setelah prosedur pembedahan pada pasien kanker prostat terlokalisasi.<sup>5,6</sup>

*Androgen deprivation therapy* (ADT) adalah terapi yang direkomendasikan untuk pasien *locally advanced* dan *metastatic prostate cancer*. Kastrasi merupakan salah satu terapi utama kanker prostat yang dapat dilakukan dengan pembedahan (*orchiectomy*) atau dengan menggunakan obat seperti *androgen deprivation therapy* (ADT). Pemberian ADT bertujuan untuk menurunkan kadar *testosterone* ke tingkat yang dapat dicapai dengan tindakan pembedahan. Tingkat kastrasi yang diinginkan adalah kadar *testosterone*  $< 50$  ng/dl, namun secara klinis lebih baik apabila mencapai  $< 20$  ng/dl. Beberapa jenis ADT yang umum digunakan di antaranya adalah agonis LHRH, antagonis LHRH, antiandrogen, dan estrogen, namun estrogen saat ini sudah jarang digunakan karena potensi efek samping serius yang ditimbulkan. Strategi yang digunakan dalam ADT berdasarkan awal waktu pemberian dibedakan menjadi pemberian segera dan tertunda. Pemberian ADT segera diketahui dapat secara bermakna menurunkan progresivitas dan komplikasi penyakit dibandingkan pemberian tertunda. Menurut jenis blokadenya, strategi terapi ADT dapat berupa blokade komplit (*complete androgen blockade/CAB*), meliputi penggunaan agonis LHRH yang dikombinasikan dengan antiandrogen, ataupun blokade tunggal, yaitu hanya agonis LHRH saja. Penambahan antiandrogen selama setidaknya 14 hari pada terapi agonis LHRH merupakan cara yang dianjurkan untuk mencegah maupun meminimalkan *flare-up* yang dapat terjadi pada fase awal pemberian agonis LHRH.<sup>2,5,6,14</sup>

Tabel 2. Tata laksana kanker prostat terlokalisasi dan *locally advanced*<sup>6</sup>

Risiko	Usia		
	>80 tahun	71–80 tahun	≤70 tahun
<b>Rendah:</b> T: 1–2a dan Gleason: <7 dan PSA: <10 dan Temuan biopsi: Unilateral <50%	1. Monitoring aktif	1. Monitoring aktif 2. EBRT atau brakhiterapi permanen 3. Prostatektomi radikal ± diseksi kelenjar getah bening (KGB) pelvis	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT atau brakhiterapi permanen 3. Monitoring aktif 4. Terapi hormonal
<b>Sedang:</b> T: 2b atau Gleason: 7, atau PSA: 10–20 atau Temuan biopsi: Bilateral <50%	1. Monitoring aktif 2. EBRT 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi investigasional	1. EBRT + terapi hormonal (4–6 bulan) 2. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 3. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 4. Terapi hormonal	1. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 2. EBRT + terapi hormonal 4–6 bulan 3. Brakhiterapi permanen atau kombinasi 4. Terapi hormonal
<b>Tinggi:</b> T: 2c atau Gleason: >7, atau PSA: >20 atau Temuan biopsi: 50% perineural, duktal	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Terapi hormonal 3. Monitoring aktif EBRT + terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Prostatektomi radikal ± diseksi KGB pelvis 3. Terapi hormonal
<i>Locally advanced</i> T: 3–4 atau N: + atau, Gleason: semua skor PSA: semua skor atau Temuan biopsi: limfovaskuler, neuroendokrin	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Terapi hormonal 3. Monitoring aktif	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal	1. EBRT + terapi hormonal (2–3 tahun) 2. Prostatektomi radikal + diseksi KGB pelvis pada kasus yang selektif 3. Terapi hormonal

**Keterangan:** EBRT: *external beam radical therapy*; KGB: kelenjar getah bening

Tabel 3. Terapi lini pertama pada kanker prostat dengan metastasis<sup>5</sup>

Jenis terapi	Modalitas	Rekomendasi
Kastrasi	Bedah, agonis LHRH, atau antagonis LHRH	Disarankan kepada semua pasien dengan metastasis
Kombinasi kastrasi dan kemoterapi atau terapi hormonal lini kedua	Kombinasi kastrasi dan <i>docetaxel</i> atau <i>abiraterone</i>	Dapat disarankan kepada pasien yang <i>fit</i> untuk dilakukan terapi kombinasi
Kombinasi kastrasi dan terapi lokal lainnya	Kombinasi kastrasi dan radioterapi atau tindakan operasi	Hanya dalam penelitian klinis

Agonis LHRH merupakan ADT yang paling luas digunakan untuk tata laksana kanker prostat. Saat ini, terdapat beberapa molekul yang termasuk agen agonis LHRH seperti *triptorelin*, *leuprolide*, *goserelin*, *buserelin*, *histerelin*, dan *nafarelin*. *Triptorelin* merupakan agonis LHRH yang sering diresepkan. *Triptorelin* diindikasikan sebagai terapi hormonal pada pasien *locally advanced* atau *metastatic prostate cancer* sebagai alternatif kastrasi tindakan pembedahan, serta sebagai terapi tambahan pada tindakan radioterapi pasien *high risk localized* atau *locally advanced prostate cancer*. Untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, *triptorelin* tersedia dalam bentuk sediaan *sustained release* 3,75 mg yang diberikan secara intramuskuler setiap 1 bulan sekali, sediaan *sustained release* 11,25 mg yang diberikan secara intramuskuler setiap 3 bulan sekali, dan sediaan *sustained release* 22,5 mg yang diberikan secara intramuskuler setiap 6 bulan sekali.<sup>2,14</sup>

Efikasi penggunaan *triptorelin* sebagai agen kastrasi telah dibuktikan dalam berbagai studi. Penelitian Heyns dkk. (2003) melibatkan 284 pasien kanker prostat stadium lanjut dan merandomisasi pasien menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 (140 pasien) yang diberikan *triptorelin* 3,75 mg setiap bulan sekali dan kelompok 2 (144 pasien) yang diberikan *leuprolide* 7 mg setiap bulan sekali. Hasil studi menunjukkan bahwa 91,2% dari 140 pasien yang diberikan *triptorelin* dapat mencapai kadar *testosterone* kastrasi ( $\leq 50$  ng/dl) dalam 28 hari, dan mencapai 97,1% setelah 57 hari, tanpa perbedaan yang signifikan dengan kelompok *leuprolide*. Selain itu, kelompok yang diberikan *triptorelin* dapat mengalami penurunan kadar PSA dari 46,8 ng/ml menjadi 1,3 ng/ml pada bulan ke-9 setelah pemberian terapi.<sup>14,16</sup>

Studi lain yang dilakukan oleh Kao dkk. (2012) melibatkan 41 pasien dengan *locally advanced* atau *metastatic prostate cancer* yang diberikan terapi *triptorelin* 11,25 mg setiap 3 bulan sekali. Hasil studi melaporkan bahwa 97,5% pasien yang diberikan *triptorelin* dapat mencapai kadar *testosterone* kastrasi ( $\leq 50$  ng/dl) setelah 3 bulan dan mencapai 100% setelah 6 bulan terapi. Pasien juga mengalami penurunan kadar PSA dari 122,69 ng/ml menjadi 10,4 ng/ml setelah 3 bulan terapi.<sup>14,17</sup> Lundstrom dkk. (2009) melakukan studi yang melibatkan 120 pasien kanker prostat stadium lanjut dan diberikan *triptorelin* 22,5 mg setiap 6 bulan sekali. Hasil studi menunjukkan bahwa 97,5% pasien dapat mencapai kadar *testosterone* kastrasi ( $\leq 50$  ng/dl) pada hari ke-29 dengan profil keamanan yang cukup baik, serta dapat dipertahankan tetap dalam rentang target hingga 12 bulan pada 93% pasien.<sup>14,18</sup>

Perbandingan efikasi *triptorelin* dibandingkan dengan agen agonis LHRH lain juga sudah dievaluasi melalui studi retrospektif oleh Shim dkk. (2019). Studi ini melibatkan 125 pasien dengan kanker prostat yang mendapatkan terapi agonis LHRH, dan dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1 (59 pasien) diberikan *goserelin* 11,34 mg, kelompok 2 (44 pasien) diberikan *triptorelin* 11,25 mg, dan kelompok 3 (22 pasien) diberikan *leuprolide* 11,25 mg. Hasil studi menunjukkan bahwa persentase tertinggi pasien yang mencapai kadar *testosterone* kastrasi terendah didapatkan pada kelompok yang diberikan *triptorelin*, yaitu 93,2% dengan kadar *testosterone*  $< 10$  ng/dl ( $p=0.001$ ).<sup>19</sup>

*Androgen deprivation therapy* merupakan terapi yang efektif dalam menurunkan kadar *testosterone* dan PSA, namun pada terapi jangka panjang dapat terjadi *castrate-resistant prostate cancer* (CRPC), yang merupakan tahap lanjut dari kanker prostat yang tetap progresif walaupun pasien menjalani terapi ADT yang optimal. CRPC umumnya ditandai dengan peningkatan kadar serum PSA, bertambahnya keluhan klinis, atau munculnya metastasis baru, khususnya metastasis tulang. Patogenesis yang mendasari CRPC di antaranya berupa adanya perubahan sintesis androgen di jaringan tumor, seperti terjadinya peningkatan sintesis androgen dan ekspresi enzim yang melakukan konversi *dehydroepiandrosterone* menjadi *testosterone* dan *dihydrotestosterone*, serta abnormalitas pada reseptor androgen. Pada kondisi CRPC, pemberian ADT masih tetap perlu dilanjutkan (“backbone ADT”) untuk menghambat pelepasan *testosterone* dan menstimulasi faktor-faktor sensitif androgen lainnya. Beberapa agen terapi lain yang juga dapat diberikan pada pasien dengan kasus CRPC di antaranya seperti *docetaxel*, *cabazitaxel*, *abiraterone acetate*, dan *enzalutamide*.<sup>5,11,14</sup>



Selama menjalani terapi kanker prostat, pasien dapat mengalami efek samping pengobatan yang salah satunya berupa kondisi malnutrisi dan kaheksia. Oleh karena itu, perlu dilakukan manajemen nutrisi yang optimal untuk mengoptimalkan *outcome* klinis. Secara umum, tata laksana nutrisi kanker prostat tidak berbeda dengan tata laksana nutrisi pada penyakit kanker lain. Tata laksana dimulai dari skrining, diagnosis, serta tata laksana nutrisi, baik umum maupun khusus sesuai kondisi klinis masing-masing pasien.<sup>5</sup>

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa manajemen terapi kanker prostat membutuhkan berbagai modalitas terapi yang melibatkan multidisiplin ilmu kedokteran. Terapi hormonal merupakan salah satu terapi yang sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi kanker prostat secara keseluruhan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Murray TBJ. The pathogenesis of prostate cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, eds. Prostate Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications;2021. doi: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.pathogenesis.2021.
2. National Cancer Institute. Prostate cancer treatment. Updated 16<sup>th</sup> February 2023. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/Patient/page1> cited 6<sup>th</sup> April 2023. cited Apr 6<sup>th</sup> 2023.
3. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
4. Global Cancer Observatory. 360-indonesia-fact-sheets. Updated March 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>. cited 24<sup>th</sup> July 2023.
5. Kemenkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/291/2018 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat. Available from: <https://yankes.kemkes.go.id>. cited Apr 6<sup>th</sup> 2023.
6. Norris LB. Prostate Cancer. In: DiPiro JT, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill LLC; 2020.
7. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35-49. doi:10.1002/pros.2990020105.
8. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):619-33. doi:10.1097/00000478-198808000-00003.
9. Zhai L, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates *ex vivo*. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(4):576-88. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2009.12.006.
10. Scher HI, Eastham JA. Benign and malignant diseases of the prostate. In: Loscalzo J, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. New York: Mc Graw Hill LLC; 2022.p.681-8.
11. James N. Primer on prostate cancer. London: Springer Healthcare Ltd; 2014.
12. Wei JT, et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline part I: prostate cancer screening. *J Urol.* 2023;210(1):45-53.
13. Sekhoacha M, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules* 2022;27(17):5730. doi:10.3390/molecules27175730.
14. Merseburger AS, Hupe MC. An update on triptorelin: current thinking on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Adv Ther.* 2016;33(7):1072-93. doi:10.1007/s12325-016-0351-4.
15. Heyns CF, et al. South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003;92(3):226-31. doi:10.1046/j.1464-

410x.2003.04308.x.

16. Kao CC, *et al.* Open, multi-center, phase IV study to assess the efficacy and tolerability of triptorelin in Taiwanese patients with advanced prostate cancer. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(6):255-61. doi:10.1016/j.jcma.2012.04.010.
17. Lundström EA, *et al.* Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):757-65. doi:10.2165/11319690-000000000-00000.
18. Shim M, *et al.* Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol.* 2019;60(4):244-50. doi:10.4111/icu.2019.60.4.244.



# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086