

# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

## The Benefit of DLBS3233 as Add-on Therapy for Symptomatic Painful Diabetic Neuropathy: Case Series



## 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 Kristyanti, 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 Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

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

### **Media Communication**

Soni Himawan, M.Art.

### **Electronic Media System**

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

### **Editorial Office**

Gedung Titan Center Lantai 5  
Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5  
Bintaro Jaya Sektor 7,  
Tangerang Selatan 15424

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

# Contents

- 2** Instruction for Authors
- 

**3** **PERSPECTIVE**

---

**CASE REPORT**

- 6** The Benefit of DLBS3233 as Add-on Therapy for Symptomatic Painful Diabetic Neuropathy: Case Series
- 

- 11** Infeksi Tuberkulosis Ekstra Paru tanpa TB Paru Primer pada Pasien Imunokompeten: Sebuah Laporan Kasus
- 

**MEDICAL REVIEW**

- 18** *Cryptogenic Organizing Pneumonia*

- 28** Memanfaatkan Kecerdasan Buatan dan Pembelajaran Mesin dalam Inovasi Farmasi

- 36** Menimbang Keadilan dalam Indeksasi Akademik
- 

**PATIENT COMPLIANCE**

- 43** Agonis GnRH Kerja Panjang Untuk Terapi Endometriosis: *Triptorelin*

## CONTRIBUTION

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

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

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

#### ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article  
Vega KJ, Pina I, Krebsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author  
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given  
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English  
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sensoruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement  
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement  
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part  
Ozben T, Nacitlaran S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume  
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume  
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue  
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993;325-33
11. Pagination in roman numerals  
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xi-xii

#### BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)  
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author  
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author  
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book  
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).  
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2<sup>nd</sup> ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings  
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper  
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report  
Issued by funding/sponsoring agency:  
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept.of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860  
Issued by performing agency:  
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation  
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material  
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

#### ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet  
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet  
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site  
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site  
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM  
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

# Inovasi Terbaru dalam Pengobatan Diabetes: Suatu Perspektif Perpaduan Pendekatan Molekuler dan Sistemik

**Prof. Raymond R. Tjandrawinata**

Dexa Group

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah salah satu tantangan utama di dunia kesehatan secara global. Penyakit ini ditandai oleh gangguan metabolisme glukosa akibat resistansi insulin, disfungsi sel beta pankreas, maupun kombinasi keduanya. Dalam beberapa dekade terakhir, terapi diabetes telah mengalami perkembangan pesat yang mencakup pendekatan molekuler, bioteknologi, dan sistemik. Perkembangan ini tidak hanya menjanjikan peningkatan kualitas hidup pasien, tetapi juga merevolusi paradigma pengobatan yang sebelumnya dianggap statis.

Salah satu inovasi yang menonjol adalah penerapan terapi sel punca, yang membuka jalan baru dalam regenerasi sel beta pankreas. Terapi ini memanfaatkan kemampuan pluripoten sel punca untuk berdiferensiasi menjadi sel beta pankreas yang fungsional. Penelitian di Tiongkok menunjukkan bahwa transplantasi sel punca mampu menghasilkan sel artifisial yang memproduksi insulin, sehingga memungkinkan pasien diabetes tipe 2 mencapai remisi klinis tanpa ketergantungan pada terapi farmakologis konvensional. Selain itu, tantangan dalam imunokompatibilitas dan efisiensi diferensiasi sel punca tetap menjadi area penting untuk penelitian lanjutan. Sel-sel ini tidak hanya memperbaiki kontrol glikemik, tetapi juga berpotensi mengurangi progresivitas komplikasi mikroangiopati.<sup>1</sup>

Dalam konteks terapi insulin, inovasi signifikan lainnya adalah pengembangan formulasi gabungan IDegAsp, yang mengintegrasikan insulin degludec basal dan insulin aspart. Formulasi ini dirancang untuk menyederhanakan *regimen* terapi dengan satu suntikan harian, sekaligus memastikan fleksibilitas dalam pemberian dosis. Studi klinis menunjukkan bahwa IDegAsp tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien, tetapi juga mengurangi risiko hipoglikemia berat dibandingkan formulasi insulin konvensional. Dampaknya terhadap penurunan variabilitas glukosa harian menambah keunggulan klinisnya.<sup>2</sup> Kemajuan teknologi dalam dunia medis turut mendukung keberhasilan pengelolaan diabetes melalui *closed-loop system*, yang mengombinasikan pompa insulin dengan monitor glukosa kontinu. Sistem ini secara otomatis menyesuaikan pemberian insulin berdasarkan tingkat glukosa darah secara *real-time*. Teknologi yang sering disebut sebagai “pankreas buatan” ini memberikan kontrol glikemik yang lebih stabil dibandingkan metode tradisional, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>3</sup>

Di sisi farmakologi, terapi berbasis agonis reseptor GLP-1 telah menjadi fokus utama dalam beberapa tahun terakhir. Molekul agonis reseptor GLP-1 seperti *semaglutide* tidak hanya efektif dalam menurunkan kadar HbA1c dan berat badan, tetapi juga menunjukkan efek protektif terhadap komplikasi kardiovaskular. Efek farmakologinya melibatkan peningkatan sekresi insulin yang bersifat tergantung glukosa (*glucose-dependent*) dan penghambatan sekresi glukagon, yang mengarah pada kontrol glikemik yang lebih baik. Dalam uji klinik fase 3, *semaglutide* oral telah disetujui untuk penggunaan lini pertama pada diabetes, menggantikan posisi yang sebelumnya didominasi oleh *metformin*. Dalam hal profil keamanan,

potensi efek samping seperti mual dan risiko pankreatitis memerlukan perhatian khusus dalam praktik klinis.<sup>4</sup>

Pada tahun 2024, peluncuran *enavogliiflozin* di Indonesia sebagai inhibitor SGLT-2 pertama yang dikembangkan di Asia menjadi langkah baru dalam manajemen diabetes regional. Mekanisme kerja molekul ini yang melibatkan penghambatan reabsorpsi glukosa di ginjal, tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah tetapi juga mengurangi beban kardiovaskular dan ginjal. Studi menunjukkan bahwa *enavogliiflozin* efektif dalam menurunkan kadar HbA1c dan memiliki efek renoprotektif yang signifikan pada pasien dengan albuminuria. Manfaat dari adanya molekul baru ini terhadap populasi Indonesia yang relatif memiliki prevalensi tinggi dalam kasus diabetes dan penyakit ginjal kronis menjadi poin penting untuk dieksplorasi lebih lanjut.<sup>5</sup>

Pendekatan berbasis molekuler juga memperkaya lanskap terapi diabetes melitus dengan munculnya biofraksi inovatif seperti Inlacin (DLBS3233), hasil riset Dexa Group yang merupakan kombinasi fraksi bioaktif dari *Cinnamomum burmanii* dan *Lagerstroemia speciosa*. Inlacin menunjukkan mekanisme kerja yang unik melalui penghambatan enzim  $\alpha$ -glucosidase dan aktivasi jalur PPAR- $\gamma$ , yang secara kolektif meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistansi insulin. Selain itu, studi farmakologi jaringan menunjukkan bahwa Inlacin memengaruhi berbagai target molekuler yang relevan dalam patogenesis DMT2, termasuk modulasi stres oksidatif dan respons inflamasi. Dalam studi terbaru, *docking* molekuler juga menunjukkan afinitas tinggi Inlacin terhadap beberapa protein kunci dalam jalur metabolisme diabetes, seperti GLUT4 dan AMPK.<sup>6</sup> Hasil studi ini memperkuat efikasinya sebagai agen antidiabetes multifungsi.<sup>7</sup> Lebih lanjut lagi, penelitian oleh Hestiantoro dkk. (2024) menunjukkan bahwa pada wanita dengan *polycystic ovary syndrome* (PCOS), yang mendapat terapi dengan DLBS3233 dosis 100 mg per hari menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan *metformin extended release* (XR) dosis 750 mg dua kali sehari dalam memperbaiki resistansi insulin.<sup>8</sup> Selain itu, DLBS3233 lebih dapat ditoleransi dibandingkan *metformin* XR. Efek antiinflamasi dan antioksidan dari fraksi bioaktif ini memberikan nilai tambah dalam mencegah komplikasi kronis diabetes, seperti neuropati dan nefropati diabetik.<sup>9,10</sup>

Seiring dengan kemajuan terapeutik, pendekatan holistik kini menjadi elemen penting dalam manajemen diabetes. Strategi ini tidak hanya berfokus pada kontrol glukosa darah, tetapi juga mencakup intervensi yang lebih luas seperti edukasi pasien, pengaturan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan optimalisasi kesehatan mental. Salah satu aspek menarik adalah bagaimana pendekatan holistik ini dapat disesuaikan dengan budaya dan kebiasaan lokal, seperti di Indonesia, di mana pola makan tinggi karbohidrat tetap menjadi tantangan. Edukasi yang menekankan pada pengendalian porsi dan alternatif makanan sehat menjadi kunci keberhasilan dari strategi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yan D, Song Y, Zhang B, Cao G, Zhou H, Li H, et al. Progress and application of adipose-derived stem cells in the treatment of diabetes and its complications. *Stem Cell Research & Therapy* 2024;15(1):3.
2. Christiansen JS, Home P, Kumar A. IDegAsp (insulin degludec + insulin aspart) for the management of type 2 diabetes: current status. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2016;11(2):103–11.
3. Templer S. Closed-loop insulin delivery systems: past, present, and future directions. *Frontiers in Endocrinology* 2022;13:919942.
4. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;376(9):891–2.
5. Lyu YS, Hong S, Lee SE, Cho BY, Park CY. Efficacy and safety of enavoglifoxin vs. dapagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus based on renal function: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*, 2024;23(1):71.
6. Tan S, Tjandrawinata RR, Prasasty VD. Molecular mechanism of DLBS3233 bioactive fraction in type-2 diabetes mellitus: network pharmacology and docking study (mekanisme molekul pecahan bioaktif DLBS3233 dalam diabetes mellitus jenis-2: farmakologi rangkaian dan kajian dok). *Sains Malaysiana* 2023;52(12):3497–509.
7. Nugroho H, Nurmilawati N, Novitasari D, Rombeallo L, Effendi RF, Reski R, et al. Effectiveness and safety of DLBS3233 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 12-week clinical trial. *Acta Medica Indonesiana - Indonesian Journal of Internal Medicine* 2024;56(3):291–301.
8. Hestiantoro A, Permadi W, Tjandrawinata RR, Wiweko B, Ritonga MA, Ferrina AI, et al. The efficacy and safety of DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa* plants on the endocrine-metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *International Journal of Fertility & Sterility* 2024;18(Suppl 1):35–47.
9. Mohani CI, Rudijanto A, Aulanniam A, Soeharto S. Pengaruh DLBS3233 terhadap ekspresi nephrin dan GLUT4 melalui PPAR $\gamma$ , IRS ser 307 dan PI3K pada podosit tikus model diabetes melitus: suatu studi pada tikus model diabetes mellitus yang diberikan DLBS3233. Tesis Doktor, Universitas Brawijaya. Retrieved from <https://repository.ub.ac.id/id/eprint/216071/>. 2023.
10. Nakamura K, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of Inlacin: a therapeutic perspective. *Journal of Natural Products* 2023;86(6):789–800.
11. Mangoulia P, Milionis C, Vlachou E, Ilias I. The interrelationship between diabetes mellitus and emotional well-being: Current concepts and future prospects. *Healthcare* 2024;12(14):1457.

# The Benefit of DLBS3233 as Add-on Therapy for Symptomatic Painful Diabetic Neuropathy: Case Series

Rizaldy Taslim Pinzon, Abraham Al Jody, Nicholas Adriel Pinzon

*Neurology Department Duta Wacana Christian University School of Medicine*

*Yogyakarta, Indonesia*

## Abstract

Symmetrical painful diabetic neuropathy (PDN) is a highly prevalent form of diabetic peripheral neuropathy with significant morbidity. Despite its high prevalence, the optimal treatment of this condition remains a clinical challenge. There was an emergence need for add-on therapy that more focused on the dimensions of inflammation and toxic oxidative stress. Previous evidences from placebo-controlled studies have shown that opioids, antiepileptic, and antidepressant drugs are effective for alleviating PDN symptoms. In many cases, safety issues regarding potential side effects of those drugs limit the optimal use of the medications. We report case series of painful diabetic neuropathy in type 2 diabetic patients. DLBS3233 was given as add-on therapy to standard oral antidiabetic medication or insulin and adjuvant analgesics for all patients. After 3 months follow up, there was modest pain reduction and improvement in blood glucose control in all patients. DLBS3233 was well tolerated in all patients.

**Keywords:** painful diabetic neuropathy, pain reduction, diabetes, DLBS3233

## Abstrak

*Painful diabetic neuropathy* (PDN) simetris merupakan bentuk neuropati diabetik dengan tingkat prevalensi yang tinggi dan morbiditas yang signifikan. Sekalipun memiliki prevalensi yang tinggi, pengobatan yang optimal untuk kondisi ini tetap menjadi tantangan. Terdapat kebutuhan yang mendesak akan jenis terapi yang mampu berfokus pada dimensi inflamasi serta stres oksidatif. Studi terdahulu menunjukkan bahwa obat golongan opioid, antiepilepsi, dan antidepresan tergolong efektif untuk meringankan nyeri PDN, namun memiliki beberapa isu keamanan terkait potensi efek samping, sehingga memiliki keterbatasan untuk dioptimalkan penggunaannya pada kasus ini. Kami melaporkan sebuah serial kasus PDN pada pasien diabetes melitus tipe 2. DLBS3233 diberikan sebagai *add-on therapy* terhadap *regimen* antidiabetes oral atau insulin serta analgesik adjuvan pada setiap pasien. Setelah dilakukan *follow up* selama 3 bulan, dilaporkan terjadi penurunan nyeri serta perbaikan kontrol gula darah pada semua pasien. DLBS3233 juga dilaporkan dapat ditoleransi dengan baik.

**Kata kunci:** *painful diabetic neuropathy*, penurunan nyeri, diabetes, DLBS3233

## Introduction

Painful diabetic neuropathy (PDN) is a very disabling and common complication of diabetes. This condition affects more than 50% people with diabetes.<sup>1</sup> This condition can encompass various patterns of neuropathy, regarding the numerous

possible sites of nerve damage.<sup>1,2</sup> The PDN sensory symptoms are diverse, they can vary from numbness to dysesthesia, pain, and allodynia, that typically start from the feet and spread proximally.<sup>2</sup> The motor function can also be affected in advanced cases, resulting in weakness, atrophy, and loss of coordination.<sup>2,3</sup>

Pathophysiology of PDN is characterized by peripheral nerve fibres and microvessel damage. This condition is primarily driven by hyperglycemia and other metabolic or vascular factors, such as hyperlipidemia and impaired insulin signalling.<sup>3,4</sup> Hyperglycemia condition leads to overactivation of the polyol, glycation, protein kinase C, poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and hexosamine pathways.<sup>3</sup> All of these factors contribute to the production of oxidative stress in nerves and microvessels.<sup>3,4</sup> The focus of managing PDN is to treat the symptoms along with improving glycemic control as well as cardiovascular risk factors modification.<sup>5</sup>

Despite progress in the treatment development of diabetes complications including PDN, still, there is an unmet need to effective therapeutic agents. Current medications that are available to treat diabetic neuropathy such as antidepressant, anticonvulsant, and opioid, involve various common and serious potential adverse effects.<sup>5,6</sup> Current reviews suggested that there is an increased need of a novel multitarget therapeutic agents to control more destructive signalling mechanisms in PDN.<sup>5,6</sup> Some polyphenols are known to have multitarget mechanism that exert effective antioxidant and anti-inflammatory properties. In these case series, we report the benefit of DLBS3233, a bioactive fraction of *Lagerstroemia speciosa* folium and *Cinnamomum burmannii* cortex, as add-on therapy in the management of diabetes and painful diabetic neuropathy.

### Case series

We report 5 cases of type 2 diabetes mellitus (DM) with painful diabetic neuropathy (PDN). The patients were on oral antidiabetic medication and adjuvant treatment. Diagnosis of PDN was based on diabetic neuropathy symptoms (DNS) and diabetic neuropathy examination (DNE) screening by neurologist. Verbal informed consents were obtained from all the patients. The DNS score is a four-item validated symptom score, with high predictive value to be used as screening tools to detect PDN in diabetes patients. The symptoms of unsteadiness while walking, neuropathic pain, paraesthesia, and numbness are elicited in standardized questionnaire. The presence of one symptom is scored as 1 point, with maximum score of 4 points. A score of 1 or higher is defined as positive for PDN.<sup>6</sup> We combined the DNS scores with standardized neurological examination and DNE scoring system. The DNE score consists of eight total items with two items concerning muscle strength, one concerning reflexes, and five concerning sensation. Each item is scored from 0 to 2 (0 is normal and 2 severely disturbed). The maximum score is 16 points. A score of >3 points is defined as positive for PDN.<sup>6</sup> Patient with DNS >1 and DNE >3 were recruited.

A systematic collection of medical history was taken and routine physical examinations of the participants were performed by the neurologist. The medical history included age, sex, past illness (i.e. hypertension, malignancy, and spinal disease), personal behaviours (i.e. smoking and drinking), drug uses (i.e. antihypertensive agents and statins medications), current hypoglycemic treatments (i.e. lifestyle intervention, insulin injections, insulin secretagogues, metformin, or thiazolidinediones use). Other clinical parameters were collected after physical examination, including body mass index, systolic blood pressure (BP), diastolic BP, etc. Hypertension was defined as a systolic BP  $\geq 140$  mmHg, a diastolic BP  $\geq 90$  mmHg, or a history of hypertension or taking antihypertensive agents.

The initial HbA1c value was also documented before adding DLBS3233 to the standard treatment. DLBS3233 is a bioactive fraction of *Lagerstroemia speciosa* folium and *Cinnamomum burmannii* cortex. DLBS3233 was given once daily. We repeat the HbA1c test after three months of therapy. Random blood glucose was performed every month. Average pain intensity was measured using visual analogue scale (VAS) in every monthly visit. A reduction in a VAS score indicates a decrease in pain that shows an effective neuropathic pain management. VAS score reduction greater than 30% can be considered

clinically significant. We did not change any adjuvant analgesia either in dose or combination during the three months period. Any side effect report from any treatment regimen was collected during monthly outpatient visit.

The baseline characteristic of the patients was described in **Table 1**. Changes of VAS and HbA1c scale were shown in **Table 2**. All patients showed pain reduction in every monthly visit, the random blood glucose was also well-controlled, and there was improvement in HbA1c value. Global improvement in sleep quality and ability to perform daily activities were observed in all patients. No significant side effects were observed in all patients.

**Table 1.** Baseline characteristic of recruited patients

Patient	Age/ Sex	Duration of diabetes (year)	Medication	Adjuvant analgesic	Comorbidities	DNS score	DNE score
1	56/ male	6	Metformin, acarbose	Gabapentin 300 mg	Hypertension, prior stroke	2	4
2	59/ female	6	Sulfonylurea, acarbose	Pregabalin 50 mg	Hypertension, dyslipidemia	1	4
3	61/ male	5	Metformin, basal insulin	Gabapentin 100 mg	Hypertension, prior stroke	1	5
4	58/ male	7	Metformin, pioglitazone	Pregabalin 50 mg	Dyslipidemia	2	5
5	60/ male	6	Metformin, sulfonylurea	Gabapentin 100 mg	Dyslipidemia	2	6

**Table 2.** The changes of VAS, random blood glucose, and HbA1c in every monthly visit

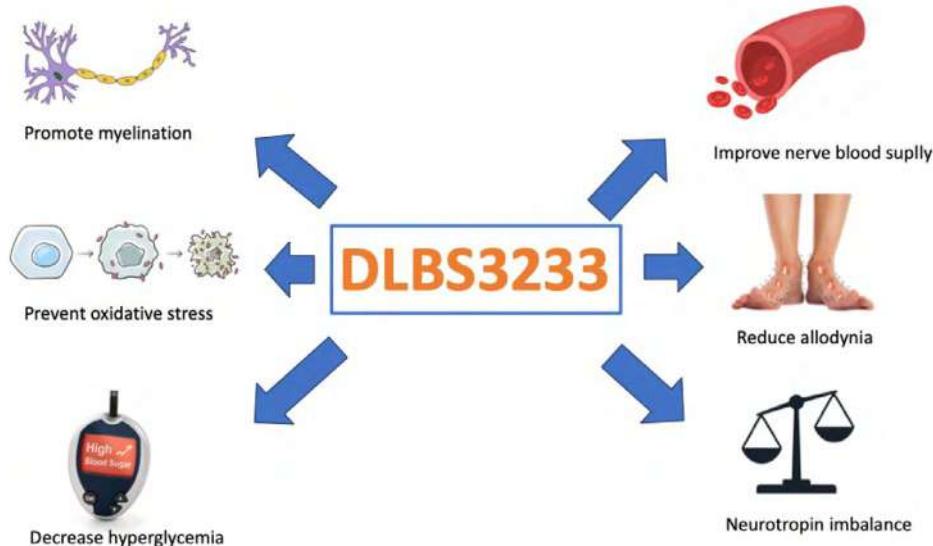
Patient	Visit 1			Visit 2			Visit 3		
	Average VAS	Random blood glucose (mg/dl)	HbA1c	Average VAS	Random blood glucose (mg/dl)	HbA1c	Average VAS	Random blood glucose (mg/dl)	HbA1c
1	5	189	7.2	4	165	None	3	152	7.0
2	6	196	7.3	5	145	None	4	118	6.9
3	5	172	8.1	4	134	None	3	129	7.4
4	5	167	7.8	3	152	None	2	145	7.2
5	5	182	7.5	3	176	None	2	132	7.3

## Discussion

In these case series we observed pain reduction as well as better glucose control in all patients receiving once daily DLBS3233 (100 mg), a bioactive fraction of *Lagerstroemia speciosa* folium and *Cinnamomum burmannii* cortex, as add-on therapy for the management of diabetes and painful diabetic neuropathy (PDN). Diagnosis of neuropathy in these case series is made based on clinical examination findings including numbness, tingling, pain, or weakness, using standardized DNS and DNE questionnaire.<sup>5,6</sup> The treatment for diabetes in these case series was aimed to control the blood sugar levels in an attempt to prevent further complications, including neuropathy.<sup>5,6</sup>

Improvement of the VAS score in PDN patients can be a secondary effect of good blood glucose control and also direct effect of DLBS3233. In type 2 diabetes, some evidences showed more aggressive therapy was beneficial in relieving symptoms of neuropathy.<sup>8,9</sup> Study showed that there was a significant positive effect on the amount of nerve damage with aggressive treatments of blood sugar controlling medications.<sup>8</sup> In our study, the reduction of VAS may relate with the decrease of average blood glucose level.

Other possible mechanism of the role of DLBS3233 in PDN maybe related with the direct effect of *Lagerstroemia speciosa*. *Lagerstroemia speciosa* may exert effective antioxidant and anti-inflammatory properties.<sup>8</sup> Recent *in vivo* model confirmed that administration of *Lagerstroemia speciosa* L. showed dose-dependent reduction in pain threshold tested by mechanical, cold, and thermal hyperalgesia. There was also a significant decrease in enhanced biochemical parameters, for instance, blood glucose, creatinine, and the advanced glycation end-products level in kidneys were significantly reduced along with augmentation in glutathione level and a decrease lipid peroxidation. The inflammatory markers were also reduced considerably.<sup>9</sup>



**Figure 1.** The proposed mechanism of DLBS3233 in the management of neuropathic pain.

Previous reviews promoted novel multitarget therapeutic agents to control more destructive signalling mechanisms in patients with diabetic neuropathy.<sup>6,8,9</sup> Previous reports showed that DLBS3233 treatment at the dose of 50–100 mg once daily was promisingly efficacious in improving insulin sensitivity and preserving the performance of  $\beta$ -cells.<sup>10</sup> The DLBS3233 can help to lower blood glucose levels mediated by the higher expression of genes linked to better insulin signalling and sensitivity, including PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ , and phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K).<sup>10,11</sup> The DLBS3233 considerably reduced insulin resistance, while significantly increasing glucose utilization and adiponectin secretion.<sup>10,11</sup> Furthermore, DLBS3233 treatment improved levels of total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL lipoproteins, as well as blood glucose and insulin in animal model.<sup>11,12</sup> These case series do not have any control group. The clinical benefit must be tested in larger controlled trial.

**Conclusion**

We report case series of patients with painful diabetic neuropathy that improved with once daily DLBS3233 as add-on therapy to the standard treatment.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *ADA Clin. Compend.* 2022;2022:1–32.
2. Smith S, Normahani P, Lane T, Hohenschurz-Schmidt D, Oliver N, Davies AH. Prevention and management strategies for diabetic neuropathy. *Life* 2022;12:1185.
3. Chao CC, Hsieh SC, Yang WS, Lin YH, Lin WM, Tai TY, et al. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:612–20.
4. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528.
5. Sloan G, Alam U, Selvarajah D, Tesfaye S. The treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(5).
6. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;6:CD007543.
7. Meijer JG, Bosma E, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. *Diabetes Care* 2003;26 (3):697–701.
8. Bhokare KH and Upaganlawar AB. Neuroprotective effects of *Lagerstroemia speciosa* L. extract (banaba leaf extract) in streptozotocine-induced painful diabetic neuropathy in laboratory rats. *Pharmacologia* 2016;7:9-15.
9. Aljarba NH, Hasnain MS, Alkahtane AA, Alghamdi H, Alkahtani SH. *Lagerstroemia speciosa* extract ameliorates oxidative stress in rats with diabetic nephropathy by inhibiting AGEs formation. *Journal of King Saud University – Science* 2021;33(6):101493.
10. Manaf A, Tjandrawinata R, Malinda D, Susanto L. Insulin sensitizer in prediabetes: a clinical study with DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa*. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1279-89.
11. Nailufar F, Tandrasasmita OM, Tjandrawinata RR. DLBS3233 increases glucose uptake by mediating upregulation of PPAR $\gamma$  and PPAR $\delta$  expression. *Biomed Prevent Nutr.* 2011;1(2):71–8.
12. Tandrasasmita OM, Wulan DD, Nailufar F, Sinambela J, Tjandrawinata RR. Glucose-lowering effect of DLBS3233 is mediated through phosphorylation of tyrosine and upregulation of PPAR $\gamma$  and GLUT4 expression. *Int J Gen Med.* 2011;4:345.

# Infeksi Tuberkulosis Ekstra Paru tanpa TB Paru Primer pada Pasien Imunokompeten: Sebuah Laporan Kasus

---

Ferrdy Pratama Wijaya<sup>1</sup>, Christian Permana<sup>2</sup>, Anissa Dian Harlivasari<sup>3</sup>, Giovani Anggasta<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Neurologi, Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Bedah Saraf, Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Paru, Rumah Sakit Mitra Keluarga Kalideres, Jakarta, Indonesia

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan:** Penyakit tuberkulosis (TB) pada tulang belakang atau spondilitis TB merupakan salah satu manifestasi TB ekstra paru yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Umumnya kondisi ini diawali oleh infeksi TB paru yang menyebar secara hematogen ke organ lainnya dan sebagian besar terjadi pada individu dengan sistem imun yang lemah, serta hanya terjadi sekitar 1% dari seluruh kasus TB paru. **Laporan kasus:** Seorang laki-laki berusia 44 tahun, datang dengan keluhan nyeri punggung bawah kronis progresif. Nyeri bersifat radikuler, menjalar, dan tidak kunjung membaik dengan pemberian obat antinyeri. Tidak terdapat adanya tanda dan gejala serta riwayat terdiagnosis TB paru sebelumnya. Dari pemeriksaan penunjang didapatkan adanya peningkatan LED, dan hasil pemeriksaan MRI menunjukkan adanya lesi berupa spondilitis serta *multiple fracture* pada vertebra lumbalis. Berdasarkan pemeriksaan tersebut, diberikan tata laksana berupa operasi pemasangan *stent* dan *debridement*, serta terapi farmakologi berupa OAT untuk satu tahun dan analgesik. Terjadi perbaikan klinis dan gejala yang signifikan setelah 2 bulan terapi. **Kesimpulan:** Nyeri punggung bawah kronis dengan tanda *red flag* perlu mendapat perhatian khusus. Meskipun jarang, kasus spondilitis TB dapat terjadi tanpa adanya TB paru sebelumnya, sehingga diagnosis yang tepat dapat menentukan tata laksana yang sesuai dan menghasilkan perbaikan yang signifikan serta prognosis yang lebih baik.

**Kata kunci:** infeksi tulang belakang, nyeri punggung, tuberkulosis

## Abstract

**Background:** Tuberculosis (TB) of the spine or TB spondylitis is one of the manifestations of extrapulmonary TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* infection. It is commonly initiated by pulmonary TB infection that spreads hematogenously to the other organs. It mostly occurs in individuals with weakened immune systems and only occurs in about 1% of all pulmonary TB cases. **Case presentation:** a 44-year-old man presented with chronic progressive low back pain. The pain was radicular, radiating, and showed no improvement with pain killer medication. There were no signs and symptoms, as well as history of pulmonary TB diagnosis. Laboratory examination showed increased ESR, and the results of MRI examination showed a lesion in the form of spondylitis and there were multiple fractures in the lumbar vertebrae. Based on those results, the patient underwent stenting and debridement surgery, also treated with antituberculosis regimen for

one year and analgesic to control the pain. There was significant clinical and symptomatic improvement after 2 months of therapy. **Conclusion:** Chronic low back pain with the red flag signs is a medical condition that requires special attention. Although it's a rare case, TB spondylitis can occur without previous pulmonary TB, so proper diagnosis could determine the appropriate management and expected to give significant improvement as well as a better prognosis.

**Keywords:** back pain, spinal infection, tuberculosis

## Pendahuluan

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi ini umumnya terjadi di paru-paru yang biasanya dikenal sebagai TB paru, juga dapat melibatkan organ lainnya sehingga disebut sebagai TB ekstra paru. Salah satu manifestasi dari TB ekstra paru adalah TB pada tulang belakang atau spondilitis TB.<sup>1</sup>

Terdapat sekitar 2 miliar individu yang terinfeksi oleh TB di seluruh dunia, di mana 1–2% dari jumlah tersebut bermanifestasi sebagai TB pada tulang belakang. Di Indonesia, terdapat sekitar 3% kasus spondilitis TB dari seluruh kasus infeksi TB. Umumnya keadaan tersebut terjadi melalui penyebaran hematologi yang didahului dengan infeksi TB pada paru, namun dapat juga terjadi tanpa adanya riwayat TB paru.<sup>2</sup> Terjadinya spondilitis TB juga dapat didukung oleh adanya faktor-faktor predisposisi seperti adanya infeksi HIV, penggunaan obat-obatan imunosupresif, penggunaan obat-obatan suntik, konsumsi alkohol, malnutrisi, serta kondisi lingkungan yang terlalu padat.<sup>3</sup>

Nyeri pada punggung merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan pada kasus spondilitis TB. Gejala tersebut dapat disertai dengan adanya nyeri tekan, rasa kaku, spasme otot, deformitas pada tulang belakang yang disebabkan oleh destruksi tulang yang progresif, serta munculnya abses. Umumnya gejala muncul secara progresif yang berkisar antara 4 hingga 11 bulan, di mana gejala neurologis yang awalnya muncul berupa kelemahan dan rasa kebas yang dapat berkembang hingga terjadi paraplegia bila tidak dilakukan tata laksana.<sup>4</sup>

Diagnosis spondilitis TB dapat ditegakkan melalui pendekatan klinis dan hasil pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan MRI dianggap sebagai pemeriksaan yang akurat untuk mengidentifikasi adanya destruksi pada tulang, serta jaringan granulomatosa dan tuberkuloma, di mana gambaran tersebut sulit dilihat pada pemeriksaan foto polos ataupun CT scan. Selain pemeriksaan radiologi, pemeriksaan mikroskopis dengan hasil biopsi dan temuan basil tahan asam ataupun pemeriksaan PCR juga dapat membantu dalam mengonfirmasi diagnosis.<sup>4</sup>

Tata laksana spondilitis TB bertujuan pada eradikasi *Mycobacterium tuberculosis*, mencegah ataupun memperbaiki deformitas pada tulang belakang, serta memperbaiki defisit neurologis yang ada. Dalam hal ini dapat diperlukan kombinasi antara tata laksana farmakologik dan tata laksana nonfarmakologik berupa tindakan operasi. World Health Organization (WHO) merekomendasikan bahwa tata laksana farmakologik yang diberikan pada kasus spondilitis TB tidak berbeda dengan kasus TB paru, namun diberikan dengan durasi yang lebih panjang.<sup>2</sup>

Laporan kasus ini bertujuan untuk mendeskripsikan kasus spondilitis TB yang tidak diawali dengan TB paru pada individu imunokompeten yang menitikberatkan pada pentingnya diagnosis yang tepat, sehingga dapat menentukan tata laksana yang sesuai untuk mencapai *outcome* yang baik serta mencegah risiko terjadinya komplikasi.

## Kasus

Seorang laki-laki berusia 44 tahun datang dengan keluhan nyeri punggung sejak 2 tahun sebelum berobat ke rumah sakit. Nyeri dirasakan menjalar hingga ke mata kaki kanan dan kiri, serta terdapat keluhan kesemutan dan kebas yang hilang timbul pada kedua anggota gerak bawah. Pasien juga merasa mengalami kelemahan pada kedua tungkainya. Nyeri dirasakan bertambah saat dalam posisi duduk dan tidur telentang, namun membaik saat berjalan. Pasien awalnya berobat

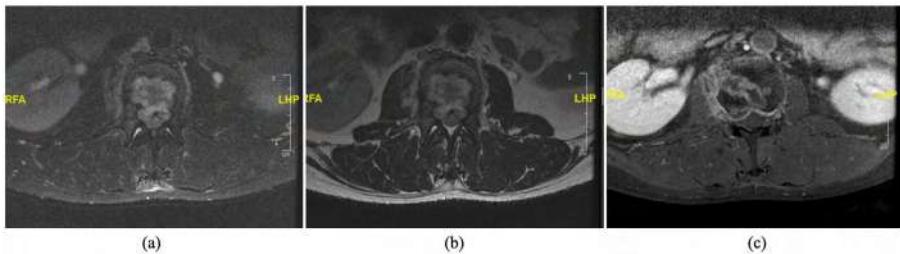
ke pengobatan alternatif dan diurut, namun keluhan tidak membaik. Lalu pasien menjalani pengobatan saraf terjepit berupa obat suntik antinyeri yang dirasakan hanya memberikan perbaikan selama 1 bulan setelah disuntik lalu nyeri muncul kembali. Pasien juga menjalani fisioterapi namun nyeri dirasakan semakin bertambah. Tidak terdapat keluhan lain seperti demam maupun gangguan buang air besar dan buang air kecil. Pasien mengaku tidak pernah mengalami gejala batuk lama, keringat pada malam hari, serta penurunan berat badan yang signifikan sebelumnya. Keluhan serupa sebelumnya disangkal. Pasien mengaku tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB paru sebelumnya, serta riwayat penyakit seperti HIV disangkal.

Saat berobat, kesadaran pasien *compos mentis* dengan Glasgow Coma Scale (GCS) 15. Tanda-tanda vital dan antropometri dalam batas normal. Skala nyeri dengan numeric rating scale (NRS) adalah 8. Dari pemeriksaan neurologis didapatkan adanya refleks Babinski pada kedua ekstremitas bawah serta peningkatan refleks fisiologis dan kelemahan pada ekstremitas bawah dengan kekuatan motorik 4444/4444.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya peningkatan laju endap darah (LED). Hasil pemeriksaan rontgen toraks (**Gambar 1**) menunjukkan tidak tampak kelainan pada jantung dan paru. Pada gambar tersebut tidak tampak adanya infiltrat, konsolidasi, ataupun nodul pada kedua lapang paru. Sedangkan hasil pemeriksaan MRI (**Gambar 2 dan 3**) menunjukkan kesan spondilitis TB dengan diagnosis banding spondilitis piogenik dengan edema diskus intervertebralis 2–3, abses *intraosseus* VL 2–3, meluas hingga ke *canal spinal* dan *paravertebral space*.

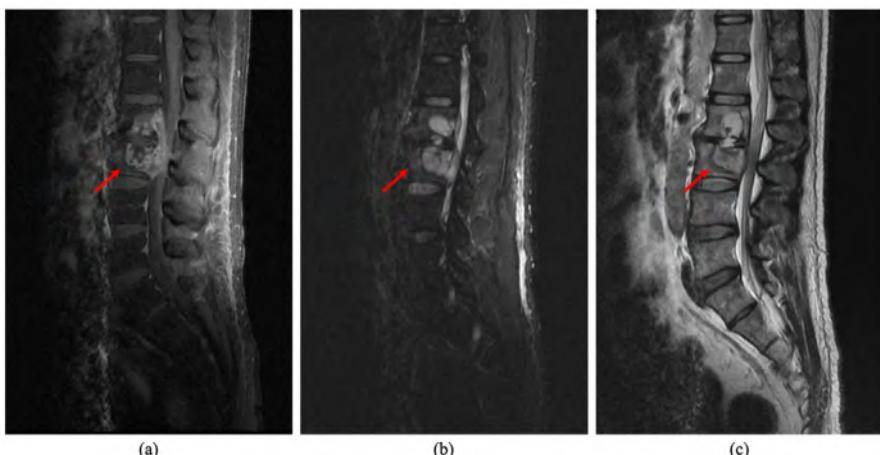


**Gambar 1.** Gambaran foto toraks



**Gambar 2.** Gambaran MRI vertebra lumbal potongan aksial

(a) T2 fat sat (b) T2 (c) T1 fat sat + C



**Gambar 3.** Gambaran MRI vertebra lumbal potongan sagital

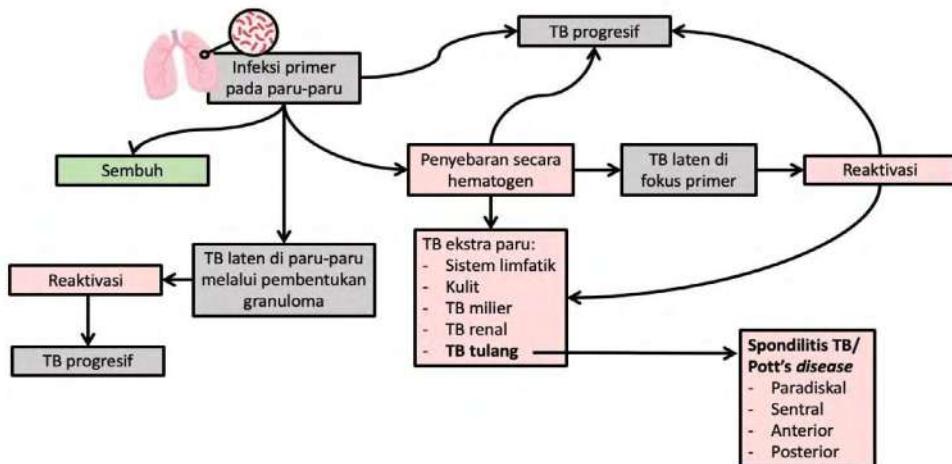
(a) T1 fat sat + C (b) T2 STIR (c) T2

Selanjutnya pasien menjalani operasi pemasangan stent dan *debridement*, serta diberikan terapi farmakologi berupa obat antituberkulosis (OAT) untuk terapi selama satu tahun serta obat analgesik. Pasien juga menjalani fisioterapi. Setelah 2 bulan menjalani pengobatan, pasien merasakan perbaikan yang signifikan berupa perbaikan motorik dan berkurangnya rasa nyeri. Skor NRS saat dilakukan *follow up* menjadi 3.

### Pembahasan

Tuberkulosis diklasifikasikan menjadi TB paru dan TB ekstra paru, di mana TB paru terjadi segera setelah infeksi primer oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan TB ekstra paru dapat terjadi di organ-organ lain seperti sistem limfatisik, pleura, traktus genitourinarius, persendian dan tulang, meninges, peritoneum, perikardium, dan organ lainnya. Umumnya keadaan tersebut terjadi melalui penyebaran hematogen dan berisiko lebih tinggi pada individu yang terinfeksi HIV.<sup>5,6</sup>

TB pada tulang merupakan salah satu manifestasi TB ekstra paru, di mana 50% dari kasus TB pada tulang terjadi di tulang belakang. Lokasi paling umum yaitu pada vertebra torakolumbal yang diikuti oleh vertebra torakal, vertebra lumbal, dan vertebra servikal.<sup>7</sup> Infeksi tersebut biasanya terjadi secara sekunder melalui penyebaran hematogen dari lokasi infeksi primer yang umumnya adalah paru-paru. Infeksi mengakibatkan terjadinya reaksi inflamasi granuloma yang ditandai dengan adanya nekrosis kaseosa, limfosit, sel epiteloid, dan sel raksasa tipe Langhans.<sup>8</sup>

Gambar 4. Patofisiologi spondilitis TB<sup>9</sup>

Manifestasi klinis spondilitis TB bergantung pada durasi dan tingkat keparahan penyakit, serta lokasi lesi. Pada kasus-kasus yang belum mengalami komplikasi seperti deformitas berupa kifosis, abses, dan defisit neurologis, gejala yang muncul umumnya berupa nyeri punggung. Gejala konstitutional dapat berupa penurunan berat badan, penurunan nafsu makan, demam, dan malaise atau *fatigue*.<sup>8</sup> Selain itu, perlu diperhatikan ada atau tidaknya tanda-tanda *red flag* nyeri punggung bawah, yaitu usia kurang dari 18 tahun, usia lebih dari 50 tahun, penggunaan obat antikoagulan, demam, gejala genitourinarius seperti retensi urine dan disfungsi seksual, keadaan *immunocompromised*, penggunaan obat suntik, riwayat operasi atau injeksi epidural beberapa saat sebelumnya, serta trauma. Adanya tanda-tanda tersebut dapat membantu untuk menentukan arah diagnosis, serta menyingkirkan diagnosis banding dari nyeri punggung bawah.<sup>10</sup>

Tabel 1. Tahapan perjalanan penyakit spondilitis TB<sup>11</sup>

Tahapan	Deskripsi	Klinis	Radiologi	Durasi
I	Predestruktif	Nyeri punggung tumpul dan spasme otot	Tulang belakang menjadi lurus	<3 bulan
II	Destruksi awal	Peningkatan spasme otot dan nyeri malam hari	Berkurangnya ruang diskus, erosi paradiskal dan kifosis <10°	2–4 bulan
III	Destruksi lanjut dan kolaps	Deformitas	Kolaps pada ≥2 vertebra dan kifosis (11–30°)	3–9 bulan
IV	Keterlibatan neurologis	Kelemahan motorik atau sensorik	Kompresi medula spinalis dan kifosis (31–60°)	Bervariasi
V	Deformitas residual	Bervariasi	Reaktivasi atau sembah dengan deformitas	>3–5 tahun

Pemeriksaan penunjang yang menjadi baku emas untuk mendiagnosis spondilitis TB adalah pemeriksaan jaringan seperti histopatologi dan PCR. Namun pemeriksaan radiologi juga penting untuk mengetahui lokasi lesi dari destruksi tulang

yang terjadi, di mana pemeriksaan MRI dianggap menjadi pemeriksaan radiologi yang paling akurat dalam mendiagnosis spondilitis TB.<sup>2</sup>

Tata laksana farmakologi untuk spondilitis TB berupa kombinasi dari *isoniazid*, *rifampicin*, *ethambutol*, dan *pyrazinamide* yang diberikan selama 9–12 bulan, di mana pada kondisi yang berat dapat diberikan hingga 24 bulan.<sup>7</sup> Selain itu, berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Tuberkulosis, pengobatan yang dapat diberikan berupa OAT 2 bulan fase intensif yang terdiri dari *rifampicin*, *isoniazid*, *pyrazinamide*, dan *ethambutol* (RHZE), lalu dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 10–16 bulan yang terdiri dari *rifampicin* dan *isoniazid* (RH) tergantung tingkat keparahan kasus.<sup>12</sup>

Tata laksana nonfarmakologi berupa tindakan pembedahan yang diperlukan pada keadaan seperti adanya instabilitas tulang belakang.<sup>13</sup> Pembedahan sendiri dilakukan berdasarkan lokasi lesi, bila lesi utama terjadi di anterior, maka operasi dilakukan dari arah anterior dan anterolateral, sedangkan jika lesi terdapat di posterior, maka operasi dilakukan dari arah posterior. Saat ini umumnya operasi dilakukan dari arah anterior. Teknik pembedahan yang dilakukan juga bervariasi dari tindakan minimal invasif menggunakan endoskopi hingga bedah terbuka, tergantung pada tingkat keparahan kasus.<sup>12</sup>

Keterbatasan dalam laporan kasus ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan jaringan berupa pemeriksaan patologi anatomi, dikarenakan pasien berobat menggunakan jaminan, sehingga pemeriksaan tersebut tidak ter-cover.

### **Kesimpulan**

Nyeri pada punggung merupakan gejala yang sering dikeluhkan di berbagai fasilitas kesehatan, sehingga menegakkan diagnosis spondilitis TB menjadi suatu tantangan tersendiri. Hal ini menjadi dasar diperlukannya perhatian khusus kepada kasus-kasus yang datang ke fasilitas kesehatan dengan gejala nyeri punggung, terutama yang disertai dengan tanda-tanda *red flag* nyeri punggung bawah, meskipun tidak terdapat riwayat TB paru atau kondisi khusus seperti imunodefisiensi, serta didukung oleh fakta bahwa Indonesia merupakan negara dengan kasus infeksi TB kedua tertinggi di dunia. Ketepatan dan kecepatan dalam menegakkan diagnosis spondilitis TB mulai dari anamnesis hingga pemberian tata laksana yang sesuai sangat menentukan *outcome* dan *prognosis* spondilitis TB. Selain itu, diperlukan partisipasi secara multidisiplin dari proses penegakan diagnosis hingga pemberian tata laksana pada kasus tersebut.

### **Konflik Kepentingan**

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan kasus ini.

### **Persetujuan Etik**

Persetujuan etik laporan kasus ini telah dilakukan melalui edukasi, serta *informed consent* diperoleh dari pasien untuk publikasi laporan kasus ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Evayanti LG, Kalanjati VP, Machin A. A rare widespread tuberculous spondylitis extended from the T5-T10 levels – a case report. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2018;434:012323.
2. Swari RP, Wahyudana ING. Spinal tuberculosis: a rare case report in a 52- year- old female without a history of pulmonary tuberculosis. Neurol Spinal Med Chir. 2023;(6):23–5.
3. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. J Spinal Cord Med. 2011;34(5):440–54.
4. Patel R, Gannamani V, Shay E, Alcid D. Spinal tuberculosis and cold abscess without known primary disease: case report and review of the literature. Case Rep Infect Dis. 2016;2016:1–4.
5. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 21<sup>st</sup> edition. New York: McGraw Hill; 2022.
6. Adigun R, Singh R. Tuberculosis. dalam: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Basalamah B, Nabila BK, Imran Y, Rahmansyah M. Spondilitis tuberkulosis: perbaikan yang signifikan setelah intervensi dini. J Biomedika dan Kesehatan. 2020;3(3):137–43.
8. Viswanathan VK, Subramanian S. Pott disease. dalam: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
9. Glassman I, Nguyen K, Giess J, Alcantara C, Booth M, Venketaraman V. Pathogenesis, diagnostic challenges, and risk factors of pott's disease. Clin Pract. 2023;13(1):155–65.
10. DePalma MG. Red flags of low back pain. JAAPA. 2020;33(8):8–11.
11. Dhatt SS, Kumar V, editor. Tuberculosis of the spine. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta; 2020.
13. Talebzadeh AT and Talebzadeh N. Diagnosis, management, and prognosis of spinal tuberculosis: a case report. Cureus 2023;15(2):e35262.

# Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP)

Fariz Nurwidya, Aprilia Katarina

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

## Abstrak

*Organizing pneumonia* (OP) merupakan respons cedera paru nonspesifik dengan berbagai pola pencitraan yang didapatkan melalui pemeriksaan *high-resolution computed tomography* (HRCT) toraks dan secara histopatologis ditemukan sel radang serta matriks jaringan ikat di saluran pernapasan bagian distal. *Organizing pneumonia* (OP) dengan etiologi yang tidak diketahui disebut sebagai *cryptogenic organizing pneumonia* (COP) dan diklasifikasikan menjadi penyakit paru interstisial akut atau subakut. Kasus COP terjadi akibat cedera alveolar dan terdapat obstruksi jaringan granulasi di lumen alveolar serta bronkiolus. Gejala klinis COP berupa demam, batuk, lemas, dan sesak napas dengan tingkat keparahan ringan hingga berat. Biopsi jaringan merupakan pemeriksaan penunjang yang penting untuk diagnosis COP. Sejauh ini, belum ada penelitian yang membandingkan terapi atau durasi pengobatan dalam kasus COP. Pasien dengan gejala progresif serta gambaran radiologis difus diberikan terapi corticosteroid oral dengan hasil yang relatif baik. Walaupun demikian, pasien COP dapat mengalami kekambuhan setelah terapi tersebut.

**Kata kunci:** *cryptogenic organizing pneumonia*, diagnosis, terapi

## Abstract

*Organizing pneumonia* (OP) is currently recognized as a nonspecific lung injury response with various imaging patterns obtained with high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and is characterized histopathologically by the presence of inflammatory cells and a connective tissue matrix within distal airspaces of the lungs. The idiopathic form of organizing pneumonia is called cryptogenic organizing pneumonia (COP) and it is classified as acute or subacute interstitial lung disease. Cryptogenic organizing pneumonia is believed to be a consequence of alveolar injury and is characterized by the formation of organized buds of granulation tissue obstructing the alveolar lumen and bronchioles. Classic symptoms of COP include fever, cough, weakness, and dyspnea, which can be mild to severe. Tissue biopsy with adequate sampling is essential for the diagnosis of COP. There's lacking controlled trials comparing medications or duration of COP treatment. The vast majority of patients with progressive symptoms and diffuse radiographic involvement are treated with oral corticosteroids, resulting in marked improvement in symptoms. Nevertheless, relapse could still occur after therapy.

**Keywords:** *cryptogenic organizing pneumonia*, diagnosis, treatment

## Pendahuluan

*Organizing pneumonia* (OP) merupakan respons cedera paru nonspesifik dengan berbagai pola pencitraan yang didapatkan melalui pemeriksaan *high-resolution computed tomography* (HRCT) toraks dan secara histopatologis ditemukan sel radang serta matriks jaringan ikat di saluran pernapasan bagian distal.<sup>1</sup> *Organizing pneumonia* (OP) diklasifikasikan menjadi OP dengan etiologi yang tidak diketahui, yang disebut sebagai *cryptogenic organizing pneumonia* (COP), dan OP dengan etiologi diketahui yang disebut *secondary organizing pneumonia* (SOP).<sup>2</sup> *Secondary organizing pneumonia* dapat

terjadi karena reaksi radang akibat obat, infeksi, penyakit vaskular kolagen, keganasan, dan terapi radiasi.<sup>3</sup> *Cryptogenic organizing pneumonia* terjadi akibat cedera alveolar dan obstruksi jaringan granulasi di lumen alveolar serta bronkiolus yang dapat menyebabkan terjadinya gagal napas.<sup>4</sup>

*Organizing pneumonia* mempunyai gambaran karakteristik histologis, yaitu jaringan granulasi dalam bronkiolus terminalis atau bronkiolus respiratorius, duktus alveolus, dan alveolus.<sup>5</sup> *Organizing pneumonia* berhubungan dengan peradangan kronis di parenkim paru.<sup>6</sup> *Organizing pneumonia* dapat terjadi karena etiologi yang diketahui ataupun yang bersifat idiopatik, yang disebut sebagai COP.<sup>7</sup> *Cryptogenic organizing pneumonia* (COP) sebelumnya dikenal sebagai *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* (BOOP) yang merupakan bentuk dari penyakit paru interstisial difus.<sup>8</sup> Gambaran BOOP sering tidak dapat dipisahkan dan tidak berhubungan dengan gambaran *bronchiolitis obliterans* sehingga istilah COP digunakan sesuai karakteristik klinis dan radiologis, yaitu kelainan sentris-asinar pada segmen bronkopulmonar.<sup>9</sup> *Cryptogenic organizing pneumonia* diklasifikasikan menjadi penyakit paru interstisial akut dan subakut.<sup>10</sup>

Ditemukan 1,8–13% kasus OP dari semua penyakit paru interstisial dan beberapa literatur OP berhubungan dengan etiologi yang spesifik sehingga harus dibedakan dengan COP. Pada beberapa penelitian, estimasi insiden COP adalah 1,1 kasus per 100.000 orang.<sup>11</sup> Estimasi prevalensi adalah 3% di antara pasien dengan penyakit paru interstisial, termasuk penyakit jaringan ikat yang berhubungan dengan penyakit paru interstisial dan penyakit paru interstisial idiopatik.<sup>12</sup> Pada pneumonia interstisial idiopatik terdapat 8,5% dari 2.186 kasus dengan COP.<sup>13</sup> Penyakit COP sering ditemukan pada usia dekade enam dan tujuh. Tidak terdapat predileksi dari jenis kelamin dan ras yang meningkatkan risiko terjadinya COP.<sup>14</sup> Pada beberapa penelitian terhadap pasien COP ditemukan lebih banyak pasien yang bukan perokok dibandingkan dengan pasien perokok.<sup>15</sup>

Sekalipun etiologi COP tidak diketahui, namun terdapat beberapa dugaan etiologi yang menyebabkan kondisi ini, seperti infeksi virus, mikroaspirasi dari refluks sekresi lambung, atau penyakit jaringan ikat subklonis.<sup>16</sup> Pada COP terjadi cedera epitel alveolar yang menyebabkan nekrosis sel epitel dan gangguan lamina basalis. Sel radang limfosit, neutrofil, dan beberapa eosinofil menginfiltasi alveolar interstisial.<sup>17</sup> Terdapat tiga tahap terjadinya OP. Tahap pertama adalah pembentukan pita fibrin intraalveolar bersamaan dengan infiltrasi sel radang mononuklear.<sup>18</sup> Tahap kedua terjadi proliferasi fibroblas yang membentuk kerangka retikulin. Sementara itu, sel alveolar berproliferasi dan terjadi reepitelisasi lamina basalis. Tahap ketiga berupa organisasi fibroblas dan matriks jaringan ikat. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *fibroblast growth factors* (FGF) mempunyai peran dalam proses terjadinya OP.<sup>19</sup>

### Manifestasi Klinis

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa gejala COP berlangsung rata-rata kurang dari tiga bulan. Gejala klinis pada pasien COP yaitu batuk tidak produktif yang persisten, sesak napas, demam, dan lemas.<sup>20</sup> Keluhan subjektif ini tidak spesifik dan klinisi akan mempertimbangkan banyak diagnosis diferensial seperti tuberkulosis, mikosis paru, pleuropneumonia, sampai empiema. Hasil pemeriksaan fisik yang sering ditemukan yaitu suara napas vesikuler simetris kedua paru dan umumnya ronki pada auskultasi, sedangkan suara mengi jarang didapatkan saat auskultasi.<sup>21</sup>

Pada pemeriksaan fungsi paru spirometri didapatkan kelainan restriksi dan dapat ditemukan penurunan difusi pada pemeriksaan *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (DLCO).<sup>22,23</sup> Gambaran radiologis yang paling sering ditemukan, yaitu *ground glass opacity* (GGO) di perifer bilateral, retikulasi, nodul fokal, dan *reversed halo sign*.<sup>24,25</sup>

## Pemeriksaan Penunjang

### Laboratorium

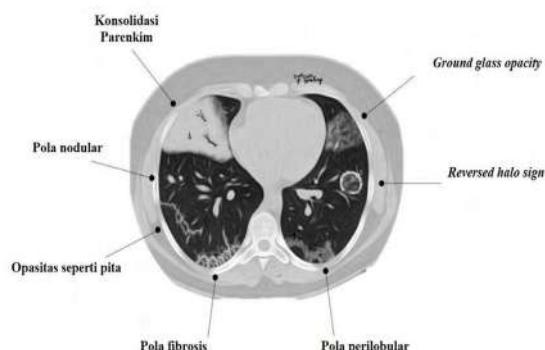
Pada pemeriksaan hitung jenis sel darah putih dapat ditemukan peningkatan neutrofil. Laju endap darah (LED) dan C-reactive protein (CRP) dapat meningkat.<sup>26</sup> *Community acquired pneumonia* (CAP) mempunyai gejala dan gambaran radiologis yang hampir sama dengan COP sehingga pemeriksaan *procalcitonin* (PCT) merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membedakan kedua kondisi tersebut.<sup>27</sup> Kadar PCT meningkat khususnya pada infeksi bakteri. Pada beberapa penelitian, kadar PCT dan CRP lebih rendah pada COP dibandingkan dengan CAP.<sup>28</sup> Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemeriksaan PCT lebih baik dibandingkan CRP. Kadar PCT, *pro brain natriuretic peptide* (proBNP), D-Dimer, *creatinine*, dan laktat ditemukan lebih tinggi pada SOP dibandingkan COP, karena SOP sering disebabkan oleh infeksi pneumonia.<sup>29</sup>

### Pemeriksaan fungsi paru

Pemeriksaan fungsi paru merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai kelainan fungsi paru. Pemeriksaan fungsi paru yang dapat dilakukan, yaitu spirometri dan pemeriksaan kapasitas difusi karbon monoksida. Kelainan fungsi paru yang dapat terjadi adalah restriksi atau obstruksi. Pada pemeriksaan fungsi paru sering didapatkan kelainan restriksi dan penurunan kapasitas difusi karbon monoksida dengan hipoksemia ringan.<sup>30</sup> Terjadi penurunan kapasitas vital paksa (KVP) ringan hingga sedang. Kelainan obstruksi jarang ditemukan, tetapi dapat ditemukan, biasanya pada perokok.<sup>31</sup> Pada beberapa penelitian juga didapatkan pemeriksaan fungsi paru yang normal. Pada uji jalan enam menit dapat ditemukan desaturasi pada pasien. Penelitian sebelumnya menjelaskan tidak terdapat perbedaan bermakna pada hasil pemeriksaan fungsi paru pasien COP dan SOP.<sup>32</sup>

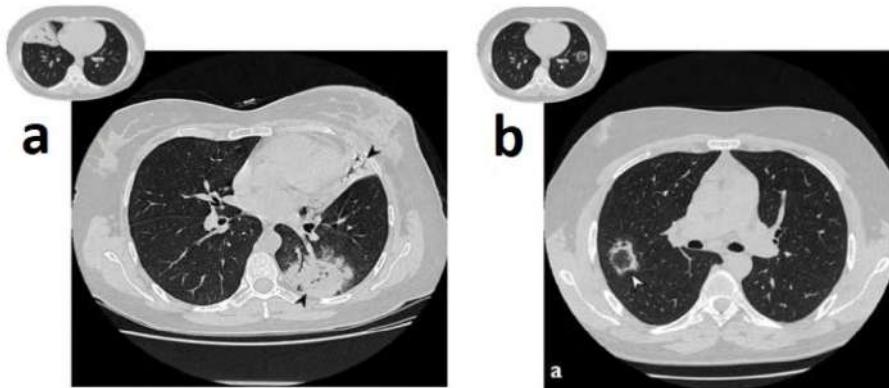
### Gambaran radiologis

Pada pemeriksaan radiologi toraks dapat ditemukan *ground glass opacity* (GGO) di perifer bilateral.<sup>33</sup> Konsolidasi yang terjadi jarang unilateral. Pada pemeriksaan *high-resolution computed tomography* (HRCT) ditemukan gambaran *reversed halo sign* dengan karakteristik tepi luar yang padat di sekitar fokus GGO.<sup>34</sup> Tanda ini tidak spesifik dan hanya ditemukan pada 20% pasien COP. Pada HRCT juga dapat ditemukan gambaran opasitas perilobular, penebalan dinding bronkus, dilatasi bronkus, limfadenopati mediastinum, efusi pleura, nodul, atau massa.<sup>35</sup> Gambaran radiologis COP yang ditampilkan pada **Gambar 1** dapat dibedakan menjadi dua pola, yaitu tipikal dan atipikal. Pola tipikal terdiri atas opasitas multipel di ruang udara atau konsolidasi perifer dengan *air bronchogram*.<sup>36</sup> Pola atipikal terdiri atas opasitas infiltratif, *reversed halo sign*, lesi bronkosentris, pola *crazy paving*, opasitas seperti pita, fibrosis progresif, nodul, serta massa soliter atau multipel.<sup>37</sup>



**Gambar 1.** Pola COP<sup>4</sup>

Pola tipikal pada COP yang tampak pada **Gambar 2a** yaitu konsolidasi parenkim multifokal bilateral dan asimetris. Gambaran ini sering ditemukan di lobus bawah perifer atau peribronkial.<sup>38</sup> Konsolidasi yang terjadi dapat disertai dengan *air bronchogram*.<sup>39</sup> Pola ini dapat hilang secara spontan dan dapat ditemukan lagi pada lokasi yang berbeda. Pola tipikal ditemukan pada 75% pasien. Pada gambaran konsolidasi parenkim multifokal juga harus dipertimbangkan kondisi patologis yang lain, seperti adenokarsinoma, pneumonia eosinofilik, pneumonia multifokal, infark paru multipel, dan sarkoidosis.<sup>4</sup>



**Gambar 2.** (a) Pola tipikal konsolidasi parenkim multifokal dan asimetris. (b) *Reversed halo sign*.<sup>4</sup>

Pola atipikal terdiri atas pola nodular, *reversed halo sign*, *crazy paving*, fibrosis progresif, perilobular, opasitas seperti pita, dan linear. Pola nodular seperti tampak pada pemeriksaan HRCT dapat juga berbentuk padat atau *ground glass* dengan distribusi yang tidak spesifik. Pola nodular terdiri atas pola asinar (diameter 8 mm dengan distribusi peribronkovaskular atau perifer) dan pola mikronodular (diameter kurang dari 4 mm dengan distribusi peribronkial atau sentrilobular). *Reversed halo sign* (**Gambar 2b**) merupakan opasitas seperti cincin atau konsolidasi dengan bentuk seperti bulan sabit. *Crazy paving* merupakan opasitas *ground glass* dengan penebalan septum fokal parenkim paru.<sup>41</sup> Pada fibrosis progresif terjadi retikulasi di basal subpleura. Pola perilobular merupakan konsolidasi parenkim dengan bentuk lengkung disertai penebalan septum interlobular. Pada opasitas seperti pita dan linear ditemukan konsolidasi seperti pita dengan *air bronchogram*.<sup>42</sup>

### Bronkoskopi

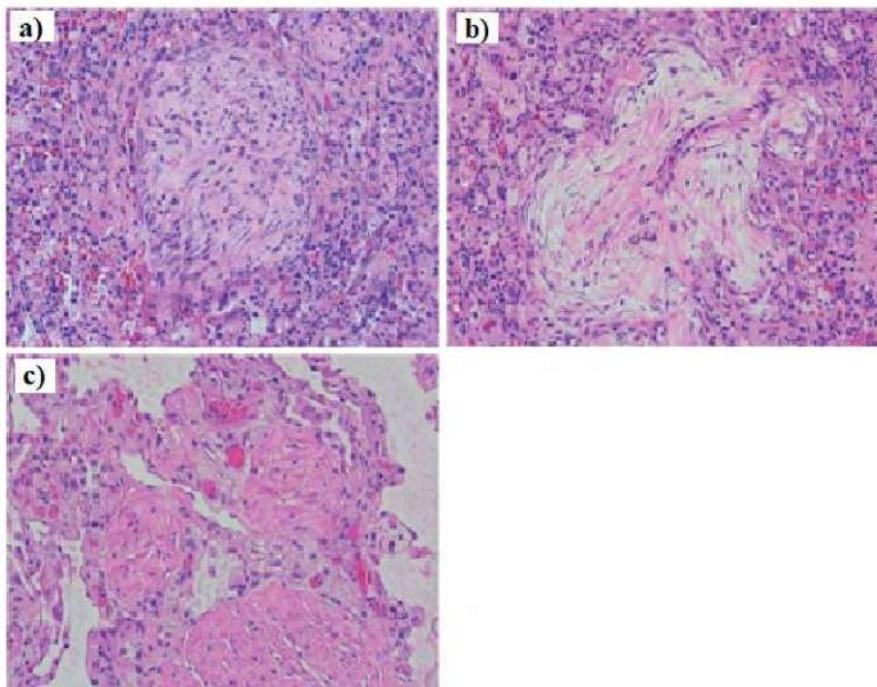
Bronkoskopi serat lentur dengan kurasan bronkoalveolar sering dilakukan menyingkirkan kemungkinan infeksi, perdarahan pulmonar, dan keganasan. Karakteristik bilasan bronkus yang sering ditemukan yaitu sel neutrofil, limfosit, dan eosinofil. Pemeriksaan bilasan bronkoalveolar tipikal dari COP adalah peningkatan limfosit yang bermakna (sekitar 40%) dan terdapat penurunan rasio CD4/CD8 dengan dominan sel CD8.<sup>43</sup> Penurunan sel limfosit pada pemeriksaan bilasan bronkoalveolar menunjukkan prognosis yang buruk. Peningkatan eosinofil (lebih dari 25%) dapat menunjukkan pneumonia eosinofilik atau fenomena tumpang-tindih.<sup>44</sup>

### Biopsi paru

Biopsi paru penting dilakukan untuk konfirmasi diagnosis. Jaringan granulasi dengan Masson's bodies dapat ditemukan di alveolus, duktus alveolus, dan bronkiolus seperti tampak pada **Gambar 3**.<sup>45</sup> Pada beberapa kasus dapat ditemukan polip dalam lumen bronkus. Biopsi melalui pembedahan merupakan standar untuk diagnosis. Biopsi paru transbronkial tidak direkomendasikan karena jaringan yang didapatkan tidak cukup untuk pemeriksaan. Biopsi dilakukan pada dua lobus

dengan gambaran radiologis yang berbeda. Fibrosis interstisial, vaskulitis, dan membran hialin jarang ditemukan.<sup>46</sup>

Ciri histopatologis OP yaitu proliferasi jaringan fibrosa yang berlebihan. Jaringan granulasi dan debris sel radang disebut sebagai Masson's *bodies* yang ditemukan di ruang udara, yaitu alveolus, duktus alveolus, dan bronkiolus terminalis.<sup>47</sup> Masson's *bodies* terdiri dari eksudat, fibrin, dan fibroblas. Jaringan granulasi dapat menyumbat lumen. Sel radang mononuklear dan makrofag terdapat di sekitar lesi.<sup>48</sup> Paru-paru yang cedera mengalami perubahan bentuk dengan reepitelisasi dan perbaikan membran basal dengan resorpsi matriks secara spontan tanpa intervensi terapeutik atau sebagai respons terhadap pengobatan. Diagnosis alternatif juga harus dipertimbangkan jika terdapat kelainan arsitektur normal paru, seperti *usual interstitial pneumonia* (UIP).<sup>49</sup>



**Gambar 3.** Histopatologis OP. a) Masson's *body* tipikal (sumbatan intralumen dari proliferasi fibroblas tanpa fibrosis kolagen). b) Masson's *body* yang mulai fibrosis dan akumulasi kolagen dalam Masson's *body*. c) Masson's *body* yang telah mengalami fibrosis kolagen.<sup>1</sup>

#### Diagnosis Banding

*Secondary organizing pneumonia* (SOP) mempunyai gejala klinis serta gambaran radiologis dan histologis yang sama dengan COP.<sup>50</sup> Pada SOP etiologi terjadinya penyakit diketahui, seperti penyakit autoimun, pajanan radiasi, keganasan hematologis, atau pajanan obat.<sup>51</sup> Penyakit paru interstisial lain dapat memberikan gambaran radiologis yang sama dengan COP, seperti pneumonia interstisial nonspesifik.<sup>52</sup>

Pneumonitis hipersensitif mempunyai gejala klinis seperti COP, tetapi perubahan radiologis yang terjadi biasanya di lobus atas dan terdapat riwayat pajanan.<sup>53</sup> Diagnosis pneumonia karena bakteri, virus, atau jamur merupakan penyakit yang harus dipertimbangkan pertama pada pasien dengan gejala demam, batuk, dan sesak napas disertai gambaran radiologis

yang sesuai.<sup>54</sup> Keganasan juga harus dipertimbangkan karena gambaran radiologis yang terjadi dapat seperti COP.<sup>55</sup>

### **Penatalaksanaan**

Manifestasi klinis dan tingkat keparahan penyakit harus dipertimbangkan untuk menentukan penatalaksanaan penyakit. Pasien dengan gejala progresif dan gambaran radiologis difus diberikan *corticosteroid* oral.<sup>56</sup> British Thoracic Society (BTS) merekomendasikan memulai *prednisone* dengan dosis 0,75–1 mg/kgBB/hari dan dilakukan penurunan dosis enam hingga dua belas bulan.<sup>57</sup> Paduan alternatif yang lain yaitu memulai *prednisolone* dengan dosis 1–1,5 mg/kgBB dalam 3 bulan atau memulai *methylprednisolone* 0,5–1 gram secara intravena untuk 3 hari dilanjutkan dengan *prednisolone* 20 mg per hari dan dilakukan penurunan dosis secara bertahap.<sup>58</sup> Kekambuhan penyakit sering terjadi pada sekitar 13–58% dan berhubungan dengan terapi *corticosteroid* yang tertunda, dosis *corticosteroid* yang tidak adekuat, serta durasi terapi yang singkat.<sup>59</sup>

Pasien COP yang diberikan terapi *corticosteroid* dilaporkan menunjukkan perbaikan gejala dan gambaran radiologis, tetapi terapi *corticosteroid* juga berisiko menyebabkan perdarahan saluran pencernaan, hipertensi, patah tulang, diabetes melitus, dan peningkatan berat badan.<sup>60</sup> Terapi alternatif yang dapat diberikan adalah antibiotik dengan sifat antiinflamasi, seperti golongan *macrolide*.<sup>61</sup> Pada beberapa penelitian juga digunakan *cyclophosphamide*, *cyclosporine*, *azathioprine*, dan *mycophenolate mofetil*.<sup>62</sup> Berdasarkan penelitian, pemeriksaan imunohistokimia *glucocorticoid receptor-α* (GR- $\alpha$ ) dan *histone deacetylase 2* (HDAC2) berperan penting terhadap sensitivitas terapi *corticosteroid*.<sup>63</sup> Pada pasien COP, HDAC2 di jaringan paru lebih tinggi dibandingkan dengan penyakit paru fibrosis idiopatik yang lain.<sup>64</sup> Stres oksidatif yang disebabkan oleh infeksi virus atau bakteri dapat menurunkan sensitivitas HDAC2.<sup>65</sup>

### **Prognosis**

Respons terapi *corticosteroid* pada pasien COP secara umum baik dan sebagian besar kasus COP sembuh total, namun tingkat kekambuhan dilaporkan cukup tinggi.<sup>66</sup> Remisi spontan terjadi sekitar 50% pada kasus ringan. Pada pasien COP, sekitar 58% pasien mengalami kekambuhan setelah terapi *corticosteroid*.<sup>67</sup> Sebagian besar pasien mengalami kekambuhan dalam satu tahun. Pada beberapa penelitian didapatkan pasien yang menerima dosis *corticosteroid* rendah dan durasi terapi yang singkat lebih rentan terhadap kekambuhan. Sekitar 12% hingga 22% pasien COP tidak merespons terhadap pemberian terapi *corticosteroid*.<sup>68</sup>

### **Kesimpulan**

*Cryptogenic organizing pneumonia* (COP) merupakan bagian dari OP, yaitu respons cedera paru nonspesifik dengan berbagai pola pencitraan dan gambaran karakteristik histologis dengan etiologi yang tidak diketahui. Gambaran histopatologis yang ditemukan adalah jaringan granulasi dan debris sel radang yang disebut sebagai Masson's bodies. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk diagnosis COP yaitu pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan fungsi paru, radiologi, bronkoskopi, serta biopsi paru. Penatalaksanaan pasien COP dengan gejala progresif dan gambaran radiologis difus diberikan terapi *corticosteroid* oral. Tingkat kekambuhan pasien COP relatif cukup tinggi pada pasien yang menerima *corticosteroid* dosis rendah dan durasi terapi yang singkat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Raghu G, Meyer KC. Cryptogenic organizing pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30:1-9.
2. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, Yoshida M, Odashima K, Horikiri T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm. Med.* 2019;19:1-6.
3. Chandra D, Maini R, Hershberger DM. Cryptogenic organizing pneumonia. *StatPearls* 2022;4:1-6.
4. Lebargy F, Picard D, Hagenburg J, Toubas O, Perotin JM, Sandu S, et al. Micronodular pattern of organizing pneumonia: case report and systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(3):e5788.
5. Tiralongo F, Palermo M, Distefano G, Vancheri A, Sambataro G, Torrisi SE, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: evolution of morphological patterns assessed by HRCT. *Diagnostics.* 2020;10:1-17.
6. Beardsley B, Rassl D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol.* 2013;66(10):875-81.
7. Paknejad O, Loni S, Mirshafiee S, Varpaei HA, Asadi Gharabaghi M. Disease course, treatment response and relapse in a group of patients with a primary diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia: a cohort study. *Tanaffos.* 2024;23(1):3-10.
8. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options? *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(3):353-61.
9. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care.* 2009;54(8):1028-32.
10. Radzikowska E, Fijolek J. Update on cryptogenic organizing pneumonia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1146782.
11. Choi SI, Jung WJ, Lee EJ. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: part 4. Cryptogenic organizing pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2021;84:171-5.
12. Keskin Z, Yesildag M. The evaluation of the association between the prevalence and patterns of computed tomography findings of cryptogenic organizing pneumonia, and neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios. *Chin J Acad Radiol.* 2022;5(1):61-8.
13. King TE Jr, Lee JS. Cryptogenic organizing pneumonia. *N Engl J Med.* 2022;386(11):1058-69.
14. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med.* 2004;25(4):727-38.
15. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):462-75.
16. Cherian SV, Patel D, Machnicki S, Naidich D, Stover D, Travis WD, et al. Algorithmic approach to the diagnosis of organizing pneumonia: a correlation of clinical, radiologic, and pathologic features. *Chest* 2022;162(1):156-78.
17. Yao HM, Zuo W, Wang XL, Zhang W. Findings on cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060520920068.
18. Roberton BJ, Hansell DM. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol.* 2011;21(11):2244-54.
19. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP, Butt YM, Glazer C, Kershaw C, et al. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Hum Pathol.* 2018;71:30-40.
20. Marwah V, Peter DK, Sharma N, Bhattacharjee S, Hegde A, Shelly D, et al. Clinico-etiological characteristics of organizing pneumonia: A retrospective study. *Lung India* 2021;38(2):144-8.

21. Cho YH, Chae EJ, Song JW, Do KH, Jang SJ. Chest CT imaging features for prediction of treatment response in cryptogenic and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Eur Radiol.* 2020;30(5):2722-30.
22. Kloth C, Thaiss WM, Beer M, Bosmuller H, Baumgartner K, Fritz J, et al. The many faces of cryptogenic organizing pneumonia (COP). *J Clin Imaging Sci.* 2022;12:1-16.
23. Bahar A, Yildirim F, Kokturk N, Galata Z, Akyurek N, Demirci NY, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiological and laboratory findings, treatment, and prognosis in 56 cases. *Turk Thorac J.* 2018;19:201-8.
24. Bonello RC, Bonello EC, Vassallo C, Bellia EG. Cryptogenic organizing pneumonia: an unusual cause of pleuritic chest pain. *BMJ Case Rep.* 2021;14:1-7.
25. Todd NW, Atamas SP, Hines SE, Luzina IG, Shah NG, Britt EJ, et al. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia: time for more etiology-focused nomenclature in interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16:235-45.
26. Zhang Y, Li N, Li Q, Zhou Y, Zhang F, Chen T, et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):763.
27. Shimoda M, Tanaka Y, Morimoto K, Yoshimori K, Ohta K. Spontaneous resolution of cryptogenic organizing pneumonia: observational study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(27):e34277.
28. Ito A, Ishida T, Tachibana H, Arita M, Yamazaki A, Washio Y. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organizing pneumonia from community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2019;10:1-6.
29. Choi KJ, Yoo EH, Kim KC, Kim EJ. Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2021;21:1-9.
30. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia: a report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(4):201-11.
31. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med.* 2000;94(7):702-8.
32. Yoo JW, Song JW, Jang SJ, Lee CK, Kim MY, Lee HK, et al. Comparison between cryptogenic organizing pneumonia and connective tissue disease-related organizing pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):932-8.
33. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM, Rodrigues RS, Araujo-Neto CA, Silva JL, et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):231-7.
34. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(4):916-22.
35. Polverosi R, Maffesanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med.* 2006;111(2):202-12.
36. Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160723.
37. Mehrian P, Shahnazi M, Dahaj AA, Bizhanzadeh S, Karimi MA. The spectrum of presentations of cryptogenic organizing pneumonia in high resolution computed tomography. *Pol J Radiol.* 2014;79:456-60.
38. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(9):771-7.

39. Feinstein MB, DeSouza SA, Moreira AL, Stover DE, Heelan RT, Iyriboz TA, et al. A comparison of the pathological, clinical and radiographical, features of cryptogenic organising pneumonia, acute fibrinous and organising pneumonia and granulomatous organising pneumonia. *J Clin Pathol.* 2015;68(6):441-7.
40. Mehrian P, Doroudinia A, Rashti A, Aloosh O, Dorudinia A. High-resolution computed tomography findings in chronic eosinophilic vs. cryptogenic organising pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(11):1181-6.
41. Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung* 2012;190(4):389-94.
42. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, de Souza Portes Meirelles G, Fagundes J, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012;141(5):1260-6.
43. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J.* 1996;9(12):2513-6.
44. Poletti V, Castrilli G, Romagna M, Colasante A, Aiello FB, Baruzzi G, et al. Bronchoalveolar lavage, histological and immunohistochemical features in cryptogenic organizing pneumonia. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996;51(4):289-95.
45. Akyıl FT, Ağca M, Mısırlıoğlu A, Arsev AA, Akyıl M, Sevim T. Organizing pneumonia as a histopathological term. *Turk Thorac J.* 2017;18(3):82-7.
46. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol.* 2017;64:76-82.
47. Hsia YI, Tsai YH, Fu PK, Chen CJ. Application of innovative 3D pathological tactic for diagnosis of organizing pneumonia. *In Vivo* 2024;38(4):1993-2000.
48. Fu JT, Tan YS, Chung PC, Tsai YH, Fu PK, Chen CJ. Enhancing organizing pneumonia diagnosis: a novel super-token transformer approach for masson body segmentation. *In Vivo* 2024;38(5):2239-44.
49. Churg A, Wright JL, Bilawich A. Cicatricial organising pneumonia mimicking a fibrosing interstitial pneumonia. *Histopathology* 2018;72(5):846-54.
50. Krupar R, Kümpers C, Haenel A, Perner S, Stellmacher F. Kryptogen organisierende pneumonie versus sekundäre organisierende pneumonie cryptogenic organizing pneumonia versus secondary organizing pneumonia. *Pathologe* 2021;42(1):55-63.
51. Zhou H, Gu W, Li C. Post-infectious organizing pneumonia: an indistinguishable and easily misdiagnosed organizing pneumonia. *Clin Lab.* 2015;61(11):1755-61.
52. Iwata Y, Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Tajiri M, et al. Elevated levels of thioredoxin 1 in the lungs and sera of idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med.* 2010;49(22):2393-400.
53. Batra K, Adams TN. Imaging features of idiopathic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2023;38(Suppl 1):S19-29.
54. Raju S, Ghosh S, Mehta AC. Chest CT signs in pulmonary disease: a pictorial review. *Chest* 2017;151(6):1356-74.
55. Cordier JF, Cottin V, Lazor R, Thivolet-Béjui F. Many faces of bronchiolitis and organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(3):421-40.
56. Atsumi K, Hisakane K, Mikami E, Suzuki T, Matsuki S, Seike M, et al. Minimal effective dose of maintenance steroid therapy for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med.* 2023;218:107390.
57. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Thorax* 2023;78(12):1211-26.

- Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
58. Cendon L, Codern RA, de la Rosa D, Castellví I, Spagnolo P, Castillo D. Systematic review of systemic corticosteroids for treatment of organizing pneumonia. *Open Respir Arch*. 2022;4(4):100211.
  59. Saito Z, Kaneko Y, Hasegawa T, Yoshida M, Odashima K, Horikiri T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):10.
  60. Ozdemirel TS, Bulut S, Akkurt ES, Ozen ZE, Erdogan MH, Demirag F, et al. Does cryptogenic organizing pneumonia change seasonal? *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69:267-71.
  61. Pathak V, Kuhn JM, Durham C, Funkhouser WK, Henke DC. Macrolide use leads to clinical and radiological improvement in patients with cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):87-91.
  62. van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:1753466622117002.
  63. Bin YF, Wu LJ, Sun XJ, Liang Y, Bai J, Zhang JQ, et al. Expression of GR- $\alpha$  and HDAC2 in steroid-sensitive and steroid-insensitive interstitial lung disease. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109380.
  64. Zurauskas E, Gruslys V, Zablockis R, Danila E. Case of severe treatment-resistant cryptogenic organizing pneumonia. *Acta Med Litu*. 2021;28:349-54.
  65. Dimala CA, Patel U, Llyod B, Donato A, Kimmel WB, Hallowell R, et al. A case report of steroid-resistant cryptogenic organizing pneumonia managed with intravenous immunoglobulins. *Respir Med Case Rep*. 2021;11:1-6.
  66. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest* 2011;139(4):893-900.
  67. Onishi Y, Kawamura T, Nakahara Y, Kagami R, Sasaki S, Takahashi S, et al. Factors associated with the relapse of cryptogenic and secondary organizing pneumonia. *Respir Investig*. 2017;55(1):10-5.
  68. Nishino M, Mathai SK, Schoenfeld D, Digumarthy SR, Kradin RL. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol*. 2014;45(2):342-51.

# Manfaatkan Kecerdasan Buatan dan Pembelajaran Mesin dalam Inovasi Farmasi

Raymond R. Tjandrawinata

Dexa Group and Center for Pharmaceutical and Nutraceutical Research and Policy - Unika Atma Jaya

## Abstrak

Integrasi kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan pembelajaran mesin (*machine learning/ML*) telah merevolusi industri farmasi, mengubah cara obat ditemukan, dikembangkan, diuji, dan diproduksi. Teknologi ini memungkinkan efisiensi dan akurasi yang belum pernah terjadi sebelumnya dengan memanfaatkan sejumlah besar data dan algoritma komputasi canggih. Dalam penemuan obat, AI mempercepat identifikasi target terapeutik dan desain molekul baru, secara drastis mengurangi waktu menuju pemasaran. Selama pengembangan, ML membantu mengoptimalkan desain uji klinik dan stratifikasi populasi pasien untuk meningkatkan presisi dan efektivitas. Dalam uji klinik, alat berbasis AI meningkatkan rekrutmen, pemantauan, dan desain adaptif, menghasilkan studi yang lebih andal dan hemat biaya. Terakhir, AI memastikan pengendalian kualitas *real-time* dan pemeliharaan prediktif dalam manufaktur, meningkatkan konsistensi produk dan mengurangi biaya operasional. Makalah ini mengeksplorasi aplikasi AI/ML secara komprehensif di berbagai domain, didukung oleh studi kasus dan analisis mendalam tentang dampaknya. Selain itu, makalah ini membahas tantangan seperti kualitas data, hambatan regulasi, dan transparansi algoritma yang menghambat adopsinya secara luas. Pertimbangan etis, termasuk masalah privasi dan risiko bias dalam sistem AI juga dievaluasi. Akhirnya, makalah ini menguraikan peluang untuk kemajuan di masa depan, menekankan perlunya upaya kolaboratif antara akademisi, industri, dan badan regulasi untuk memanfaatkan potensi penuh AI/ML dalam membentuk kembali lanskap farmasi.

**Kata kunci:** kecerdasan buatan, pembelajaran mesin, farmasi, revolusi industri

## Abstract

The integration of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) has significantly revolutionized pharmaceutical industry, changed how a new drug could be invented, developed, tested, and manufactured. These technologies permit the improvement of efficiency and accuracy using big data and advance computational algorithm. In scope of drug discovery, AI accelerates therapeutic target identification and design of new molecules, thus significantly shortened timespan toward market release. During development, ML helps to optimize clinical study design and patient population stratification to improve precision and effectivity. More robust, cost-efficient clinical study could also be expected by using AI-based equipments during patient recruitment, monitoring, and improving adaptive design of the study. AI could ensure a real-time quality control as well as reducing operational cost. This article aims to explore and comprehensively describe the implementation of AI/ML in those domains, supported by case studies and deep analysis regarding its impact on pharmaceutical industry. On top of that, this article also discussed the challenges of AI/ML implementation, such as data governance, regulations, algorithm transparency, ethical consideration, as well as privacy and risk of bias, that could prevent its widespread adoption. Ultimately, this article describes future opportunities that could be achieved by implementing AI/ML.

ML, and the urge of collaborative practices between stakeholders to optimize the potency of AI/ML in order to reshape the pharmaceutical landscape.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, pharmaceutical, industrial revolution

## Pendahuluan

Industri farmasi sedang mengalami transformasi dengan diintegrasikannya kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan pembelajaran mesin (*machine learning/ML*). Teknologi ini mengatasi ketidakefisienan metode tradisional, yang sering kali padat karya dan memakan waktu, dengan memungkinkan analisis cepat terhadap *dataset* yang kompleks dan pemodelan prediktif.<sup>1</sup> Skala besar dan kompleksitas data biologis serta klinis yang diperlukan untuk penelitian farmasi membuat analisis manual semakin tidak praktis. Teknologi AI/ML menyediakan pendekatan berbasis data otomatis yang menggantikan metodologi berbasis hipotesis dan mengungkap pola serta hubungan tersembunyi dalam *dataset* yang sebelumnya tidak dapat diakses.<sup>2</sup>

Salah satu kontribusi paling signifikan dari AI/ML adalah percepatan penemuan obat dan optimalisasi uji klinik. Algoritma pembelajaran mendalam (*deep learning*) telah menunjukkan kemampuan memproses data berdimensi tinggi, seperti urutan genom, untuk mengidentifikasi target obat baru dengan akurasi dan kecepatan yang tak tertandingi. Model ini memprediksi efektivitas dan toksisitas senyawa potensial sebelum mereka memasuki pengujian preklinik, sehingga mengurangi tingkat kegagalan dan memfokuskan sumber daya pada kandidat yang paling menjanjikan.<sup>3</sup> Selain itu, alat desain senyawa berbasis AI, termasuk jaringan adversarial generatif (*generative adversarial networks/GANs*), memungkinkan sintesis cepat entitas molekul baru yang disesuaikan dengan kebutuhan terapeutik tertentu, mengurangi waktu dari identifikasi target hingga pengembangan kandidat.<sup>4</sup>

Dalam ranah uji klinik, AI/ML telah merevolusi rekrutmen pasien dan desain uji coba. Dengan menganalisis catatan kesehatan elektronik (*electronic health record/EHR*) dan data demografis, algoritma AI secara akurat mengidentifikasi pasien yang memenuhi syarat, memastikan uji coba lebih representatif dan inklusif. Data uji klinik sintetis, sebuah terobosan yang dimungkinkan oleh ML, telah meningkatkan efisiensi uji coba lebih jauh. *Dataset* ini menyimulasikan skenario dunia nyata, meningkatkan kekuatan statistik, dan memungkinkan validasi hipotesis yang kuat sambil meminimalkan ketergantungan pada pengumpulan data *real-world* yang mahal dan memakan waktu.<sup>5</sup> Selain itu, desain uji coba adaptif yang didukung AI memungkinkan penyesuaian *real-time* berdasarkan hasil sementara, mengurangi durasi uji coba, dan meningkatkan peluang keberhasilan.<sup>6</sup>

Aplikasi AI/ML melampaui penemuan obat dan uji klinik. Dalam penggunaan ulang obat, algoritma AI telah mengidentifikasi indikasi baru untuk obat yang sudah ada dengan menganalisis data molekuler dan fenotipik. Misalnya, selama pandemi Covid-19, model AI mempercepat identifikasi kandidat terapi, seperti *remdesivir* dan *baricitinib*, dengan mengevaluasi mekanisme aksi mereka terhadap SARS-CoV-2.<sup>7</sup> Upaya ini menyoroti potensi transformatif AI/ML dalam mengatasi tantangan kesehatan global yang mendesak dan memajukan inovasi terapeutik.

Integrasi AI/ML ke dalam ilmu farmasi menunjukkan bagaimana teknologi ini telah menjadi alat yang sangat diperlukan dalam pengembangan obat modern. Dengan memungkinkan proses yang lebih cepat, lebih efisien, dan hemat biaya, AI/ML membentuk kembali lanskap farmasi dan mendefinisikan ulang apa yang mungkin dilakukan dalam inovasi perawatan kesehatan.

## Metodologi

Makalah ini menggunakan kerangka metodologis yang komprehensif untuk menganalisis penerapan teknologi AI/ML di berbagai tahap *pipeline* farmasi. Studi didasarkan pada tinjauan literatur yang ketat terhadap jurnal, studi kasus, dan laporan

yang mendokumentasikan aplikasi dunia nyata AI/ML dalam industri farmasi. Pendekatan yang dilakukan memprioritaskan identifikasi pola, kemajuan, dan tantangan dalam domain ini, sehingga memberikan pandangan holistik tentang subjek yang dibahas.

Tahap awal melibatkan penelitian literatur ekstensif menggunakan *database* akademik seperti PubMed, Scopus, dan Web of Science untuk mengidentifikasi publikasi yang relevan. Kata kunci seperti “AI dalam penemuan obat,” “ML dalam uji klinik,” dan “manufaktur farmasi berbasis AI” memandu proses pencarian. Artikel dipilih berdasarkan relevansi, kualitas, dan kebaruan, memastikan bahwa data yang dianalisis mencerminkan tren dan kemajuan terkini dalam aplikasi AI/ML.

Metodologi ini berfokus pada tiga area kritis aplikasi AI/ML: identifikasi target, optimalisasi uji klinik, dan proses manufaktur. Untuk identifikasi target, model pembelajaran mesin seperti jaringan saraf dan mesin vektor pendukung dievaluasi atas kemampuannya memprediksi interaksi target obat dan perannya dalam mengidentifikasi kandidat terapeutik baru. Rehman dkk. (2024) menunjukkan bahwa studi semacam itu sangat penting dalam menunjukkan akurasi dan efisiensi teknologi ini dalam mengurangi waktu pengujian preklinik.<sup>3</sup>

Untuk optimalisasi uji klinik, analisis berpusat pada bagaimana AI/ML meningkatkan rekrutmen pasien dan desain uji coba. Artikel *peer-review* memberikan wawasan tentang penggunaan data klinis sintetis untuk menyimulasikan skenario *real-world* dan meningkatkan keandalan uji coba. Data dari Ismail dkk. (2023) menunjukkan efektivitas alat rekrutmen berbasis AI dalam mencapai kohort pasien yang beragam dan representatif sambil merampingkan proses rekrutmen.<sup>8</sup>

Dalam manufaktur, fokusnya adalah pada analitik prediktif dan mekanisme pengendalian kualitas yang didukung AI/ML. Studi kasus menyoroti peran algoritma pemeliharaan prediktif dalam meminimalkan waktu henti operasional dan meningkatkan efisiensi produksi. Integrasi model AI ke dalam manajemen rantai pasokan juga dievaluasi, menyoroti kontribusinya dalam mengurangi biaya dan memastikan pengiriman produk farmasi yang tepat waktu, seperti yang dirinci oleh Jackson dkk. (2024) dalam hasil kajiannya.<sup>9</sup>

Data yang dikumpulkan dikategorikan dan dianalisis secara sistematis untuk mengidentifikasi tren umum, kemajuan teknologi, dan tantangan potensial. Perhatian khusus diberikan pada pertimbangan etis, kepatuhan terhadap regulasi, dan skalabilitas implementasi AI/ML. Dengan menyintesis temuan dari berbagai sumber, studi ini menyediakan dasar yang kuat untuk memahami dampak transformatif AI/ML di seluruh *pipeline* farmasi, sekaligus menawarkan wawasan yang dapat ditindaklanjuti untuk aplikasi dan pengembangan di masa depan.

Integrasi teknologi kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan pembelajaran mesin (*machine learning/ML*) dalam *pipeline* farmasi telah memacu kemajuan signifikan dalam penemuan obat, uji klinik, dan proses manufaktur. Inovasi-inovasi ini membentuk kembali metodologi tradisional, memungkinkan hasil yang lebih cepat, hemat biaya, dan presisi.

## Hasil dan Pembahasan

### AI dalam Penemuan Obat: Pergeseran Paradigma

Dalam bidang penemuan obat, teknologi AI/ML telah muncul sebagai alat revolusioner yang secara drastis meningkatkan identifikasi target terapeutik potensial dan desain molekul baru. Model generatif, seperti *generative adversarial networks* (GANs) dan *variational autoencoders* (VAEs), memainkan peran penting dalam transformasi ini.<sup>10</sup> Model-model ini memungkinkan eksplorasi ruang kimia yang luas, memungkinkan peneliti mengidentifikasi senyawa utama dengan efisiensi yang belum pernah ada sebelumnya. Penggunaan model generatif berbasis AI telah mengurangi waktu rata-rata untuk penemuan obat sekitar 40%, menandai peningkatan signifikan dibandingkan pendekatan tradisional.<sup>3</sup>

Selain itu, kemajuan dalam pembelajaran mendalam (*deep learning*) memungkinkan prediksi sifat molekul dan aktivitas biologis dengan akurasi lebih tinggi. Sebagai contoh, model pembelajaran terawasi yang dilatih pada data penyaringan *throughput* tinggi dapat memprediksi interaksi target obat, secara signifikan mempersempit kumpulan kandidat potensial. Seperti yang dicatat oleh Udegbe dkk. (2024), kemampuan AI untuk memprediksi efek *off-target* dan profil toksisitas sejak tahap awal penemuan telah mengurangi kegagalan tahap akhir dan menghemat sumber daya yang besar.<sup>11</sup>

Studi terbaru juga menyoroti integrasi AI dengan data omik—termasuk genomik, proteomik, dan metabolomik—untuk mengidentifikasi *biomarker* dan merancang terapi presisi. Quazi (2022) menunjukkan bahwa penggunaan AI dalam analisis data multiomik meningkatkan akurasi identifikasi target sebesar 30%, membuka jalan bagi pengobatan yang dipersonalisasi.<sup>12</sup>

### **AI dalam Uji Klinik: Meningkatkan Efisiensi dan Keragaman**

Adopsi AI dalam uji klinik telah menghasilkan kemajuan luar biasa dalam rekrutmen pasien, desain uji adaptif, dan pemantauan secara *real-time*. Proses rekrutmen tradisional sering menghadapi keterlambatan dan ketidakseimbangan demografis. Algoritma AI menganalisis catatan kesehatan elektronik (*electronic health record/EHR*), data genomik, dan informasi demografis untuk mengidentifikasi peserta yang sesuai, memastikan kohort yang lebih beragam dan representatif.<sup>13</sup> Penggunaan alat rekrutmen pasien berbasis AI telah mengurangi durasi uji coba sebesar 25% dan meningkatkan tingkat keberhasilan sebesar 15%.

Dampak AI meluas ke desain uji adaptif, di mana algoritma menganalisis data sementara untuk membuat penyesuaian protokol secara *real-time*. Desain semacam itu mengoptimalkan alokasi sumber daya, mengurangi pemborosan, dan meningkatkan kemungkinan keberhasilan uji coba.<sup>6</sup> Uji coba adaptif yang didukung AI meningkatkan efisiensi biaya sebesar 20% sambil mempertahankan standar metodologis yang ketat. Selain itu, pembuatan data sintetis melalui model ML meningkatkan kekuatan statistik dan mengurangi ketergantungan pada rekrutmen skala besar, terutama dalam uji coba penyakit langka.

Pemantauan secara *real-time* dan analitik prediktif lebih lanjut memastikan keamanan dan efektivitas uji coba. Algoritma pembelajaran mesin secara terus-menerus menganalisis data pasien, mendeteksi kejadian buruk lebih awal, dan memastikan intervensi yang tepat waktu. Kemampuan ini tidak hanya meningkatkan keselamatan pasien, tetapi juga mempercepat persetujuan regulasi dengan menyediakan wawasan data yang komprehensif dan *real-time*.<sup>14</sup>

### **AI dalam Manufaktur Farmasi: Merevolusi Operasi**

Teknologi AI/ML telah mendefinisikan ulang manufaktur farmasi dengan mengoptimalkan proses, meningkatkan jaminan kualitas, dan mengurangi biaya operasional. Algoritma pemeliharaan prediktif memantau kinerja peralatan, mengantisipasi potensi kegagalan, dan meminimalkan waktu henti.<sup>15</sup> SDL Corp. (2024) melaporkan pengurangan waktu henti sebesar 30% di fasilitas yang menerapkan sistem pemeliharaan prediktif, secara signifikan meningkatkan efisiensi produksi secara keseluruhan.<sup>16</sup>

Model pembelajaran mesin juga memainkan peran penting dalam memastikan konsistensi *batch* dan kepatuhan terhadap regulasi. Dengan menganalisis data produksi secara *real-time*, model-model ini mendeteksi penyimpangan kecil dalam proses manufaktur, sehingga memungkinkan tindakan korektif segera.<sup>17</sup> Penerapan AI dalam pengendalian kualitas telah mengurangi tingkat penolakan *batch* sebesar 25%, menghasilkan penghematan biaya yang substansial.

Aplikasi penting lainnya adalah penggunaan AI dalam pengembangan proses. Model pembelajaran penguatan mengoptimalkan parameter produksi, seperti suhu, pH, dan waktu reaksi, untuk memaksimalkan hasil dan meminimalkan

limbah. Optimalisasi proses berbasis AI secara signifikan mengurangi biaya material dan konsumsi energi, sejalan dengan tujuan keberlanjutan produksi farmasi.<sup>18</sup>

## Diskusi

Artikel ini mendiskusikan peran transformatif kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*) dan pembelajaran mesin (*machine learning/ML*) dalam membentuk ulang lanskap industri farmasi, mengungkap dampaknya yang mendalam pada penemuan obat, uji klinik, dan manufaktur. Teknologi-teknologi ini telah merevolusi proses tradisional dengan memungkinkan identifikasi kandidat obat yang lebih cepat, optimalisasi desain uji klinik, dan peningkatan presisi manufaktur. Meskipun kemajuan ini signifikan, adopsi luas teknologi AI/ML menghadirkan serangkaian tantangan kompleks yang membutuhkan perhatian segera.

Salah satu hambatan utama adalah bias data, sebuah masalah yang tersebar luas yang berasal dari *dataset* pelatihan yang tidak representatif atau berat sebelah. Bias semacam ini dapat menghasilkan hasil yang tidak adil, secara tidak proporsional memengaruhi kelompok demografis tertentu dalam pengembangan obat dan uji klinik. Mengatasi bias data menjadi hal mendasar untuk memastikan keadilan, keandalan, dan aplikasi solusi berbasis AI yang lebih luas.<sup>19</sup> Langkah praktis meliputi diversifikasi *dataset*, penerapan algoritma yang meningkatkan keadilan, dan institusi protokol validasi yang ketat untuk mengurangi bias yang tidak diinginkan. Tanpa intervensi tersebut, manfaat AI dalam perawatan kesehatan berisiko didistribusikan secara tidak merata sehingga berpotensi memperburuk ketimpangan kesehatan yang ada.

Transparansi algoritma atau yang sering disebut sebagai masalah “kotak hitam” (*black box*), menjadi hambatan besar untuk penerimaan AI secara lebih luas. Aplikasi berisiko tinggi seperti uji klinik, pengendalian kualitas, dan farmakovigilans menuntut pemahaman mendalam tentang proses pengambilan keputusan AI. Namun, opasitas banyak model AI memperumit kebutuhan ini, menghambat kepercayaan dan persetujuan regulasi. Regulasi yang terstandar dan diakui secara global untuk AI dalam domain farmasi juga dirasa masih kurang.<sup>20</sup> Ketidakhadiran kerangka kerja semacam itu memperlambat adopsi dan menciptakan lanskap implementasi yang tidak merata di berbagai wilayah.<sup>21</sup> Pendekatan regulasi yang terharmonisasi, yang mencakup protokol validasi terstandar dan kemampuan audit waktu nyata, sangat penting untuk mengatasi hambatan ini.

Kekhawatiran etis terkait privasi pasien dan keamanan data juga menjadi perhatian utama dalam konteks uji klinik berbasis AI. Ketergantungan model AI/ML pada sejumlah besar data pasien menimbulkan pertanyaan kritis tentang bagaimana data tersebut dikumpulkan, disimpan, dan digunakan. Pelanggaran tata kelola data dapat merusak kepercayaan pasien dan menyebabkan konsekuensi hukum yang serius.<sup>22</sup> Oleh karena itu, pengembangan dan penerapan kebijakan tata kelola data yang kuat untuk melindungi informasi sensitif menjadi sangat penting. Adopsi teknik enkripsi canggih, protokol anonimisasi, dan teknologi *blockchain* untuk berbagi data yang aman dapat menjadi solusi yang layak untuk mengatasi kekhawatiran ini.

Kemajuan dalam *explainable AI* (XAI) menawarkan peluang menjanjikan untuk mengatasi tantangan transparansi yang melekat pada model AI saat ini. Dengan memberikan wawasan yang lebih jelas tentang proses pengambilan keputusan, XAI dapat meningkatkan kepercayaan di antara para pemangku kepentingan dan menyederhanakan kepatuhan terhadap standar regulasi. Inovasi ini sangat penting untuk mendapatkan kepercayaan dari klinisi dan badan regulasi.<sup>23</sup> Oleh karena itu, penting untuk menekankan pentingnya mendorong kolaborasi antara akademisi, industri, dan otoritas regulasi untuk mempercepat pengembangan dan penerapan teknologi semacam itu. Kemitraan kolaboratif dapat bertindak sebagai katalis untuk inovasi, memastikan bahwa aplikasi AI diimplementasikan secara etis dan adil.

Integrasi AI dengan teknologi canggih lainnya menghadirkan peluang baru untuk memajukan *pipeline* farmasi. Misalnya, teknologi *blockchain* menawarkan kerangka kerja yang kuat untuk berbagi data yang aman dan transparan, mengatasi kekhawatiran yang terus-menerus tentang integritas dan kepemilikan data. Sementara itu, komputasi kuantum memiliki potensi untuk merevolusi tugas-tugas pemecahan masalah yang kompleks, seperti pemodelan molekuler dan optimalisasi desain uji klinik. Junaid dkk (2022) menyarankan bahwa teknologi sinergis ini dapat membuka jalan bagi ekosistem farmasi yang lebih tangguh dan adaptif, yang mampu merespons dengan cepat tantangan kesehatan global.<sup>24</sup>

Masa depan AI/ML dalam industri farmasi bergantung pada pendekatan seimbang dalam menangani tantangan teknis, etis, dan regulasi. Upaya kolaboratif di antara para pemangku kepentingan sangat penting untuk mewujudkan potensi penuh teknologi ini. Dengan mendorong inovasi, mempromosikan kesetaraan, dan memprioritaskan transparansi, industri farmasi dapat memanfaatkan AI/ML untuk membangun lanskap perawatan kesehatan yang lebih efisien, inklusif, dan berkelanjutan. Seiring dengan perkembangan AI/ML yang terus berlanjut, integrasi dengan teknologi revolusioner lain menjanjikan terbukanya peluang yang belum pernah terjadi sebelumnya dalam mengatasi kebutuhan kesehatan global.

### Kesimpulan

Hasil tinjauan pustaka ini menyoroti potensi transformatif teknologi AI/ML dalam merevolusi industri farmasi. Dengan merampingkan proses penemuan obat, meningkatkan efisiensi uji klinik, dan mengoptimalkan proses manufaktur, teknologi ini membuka era baru dalam berinovasi. Akan tetapi, untuk dapat sepenuhnya memanfaatkan potensi AI/ML, diperlukan upaya untuk mengatasi tantangan utama seperti privasi data, transparansi algoritma, dan penerimaan regulasi. Penelitian di masa depan harus memprioritaskan integrasi kerangka kerja etis, tata kelola data yang kuat, dan standar regulasi yang terharmonisasi. Selain itu, mendorong kolaborasi antara akademisi, industri, dan badan regulasi akan menjadi kunci untuk mencapai efisiensi yang lebih besar dan inovasi yang berpusat pada pasien. Dengan kemajuan yang terus berlanjut dan upaya kolaboratif, AI/ML dapat mendorong pertumbuhan berkelanjutan di sektor farmasi sambil memastikan implementasi yang baik dan beretika.

## DAFTAR PUSTAKA

- Niazi SK. The coming of age of AI/ML in drug discovery, development, clinical testing, and manufacturing: The FDA perspectives. *Drug Design, Development and Therapy* 2023;17:2691-725. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S424991>.
- Cremin CJ, Dash S, Huang X. Big data: historic advances and emerging trends in biomedical research. *Current Research in Biotechnology* 2022;4:138-51. <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.07.005>.
- Rehman AU, Li M, Wu B, Ali Y, Rasheed S, Shaheen S, et al. Role of artificial intelligence in revolutionizing drug discovery. *Fundamental Research. Advance online publication* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2024.04.021>.
- Yadav S, Singh A, Singhal R, Yadav JP. Revolutionizing drug discovery: the impact of artificial intelligence on advancements in pharmacology and the pharmaceutical industry. *Intelligent Pharmacy* 2024;2(3):367-80. <https://doi.org/10.1016/j.intpharm.2024.03.015>.
- Yaiprasert C and Hidayanto AN. AI-powered ensemble machine learning to optimize cost strategies in logistics business. *International Journal of Information Management Data Insights* 2024;4(1):100209. <https://doi.org/10.1016/j.jjimd.2024.100209>.

6. Makutam V, Achanti SY, Doostan M. Integration of artificial intelligence in adaptive trial designs: enhancing efficiency and patient-centric outcomes. *International Journal of Advanced Research* 2024;12(8):205-15. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/19245>.
7. Ashique S, Mishra N, Mohanto S, Garg A, Taghizadeh-Hesary F, Gowda BHJ, et al. Application of artificial intelligence (AI) to control COVID-19 pandemic: current status and future prospects. *Heliyon* 2024;10(4):e25754. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25754>.
8. Ismail A, Al-Zoubi T, El Naqa I, Saeed H. The role of artificial intelligence in hastening time to recruitment in clinical trials. *BJR Open* 2023;5(1):20220023. <https://doi.org/10.1259/bjro.20220023>.
9. Jackson I, Ivanov D, Dolgui A, Namdar J. Generative artificial intelligence in supply chain and operations management: a capability-based framework for analysis and implementation. *International Journal of Production Research* 2024;62(17):6120-45. <https://doi.org/10.1080/00207543.2024.1001234>.
10. Martinelli DD. Generative machine learning for de novo drug discovery: a systematic review. *Computers in Biology and Medicine* 2022;145:105403. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105403>.
11. Udegbé F, Ebuleue OR, Ebuleue CC, Ekesobi C. Machine learning in drug discovery: a critical review of applications and challenges. *Computer Science & IT Research Journal* 2024;5(4):892-902. <https://doi.org/10.51594/csitrj.v5i4.1048>.
12. Quazi S. Artificial intelligence and machine learning in precision and genomic medicine. *Medical Oncology* 2022;39(8):120. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01711-1>.
13. Krishnan G, Singh S, Pathania M, Gosavi S, Abhishek S, Parchani A, et al. Artificial intelligence in clinical medicine: catalyzing a sustainable global healthcare paradigm. *Frontiers in Artificial Intelligence* 2023;6:1227091. <https://doi.org/10.3389/frai.2023.1227091>.
14. Mistriu, Badge A, Shahu S. Enhancing patients safety culture in hospitals. *Cureus* 2023;15(12):e51159. <https://doi.org/10.7759/cureus.51159>.
15. Ucar A, Karakose M, Kirimça N. Artificial intelligence for predictive maintenance applications: key components, trustworthiness, and future trends. *Applied Sciences* 2024;14(2):898. <https://doi.org/10.3390/app14020898>.
16. SDL Corp. How Odoo helped reduce downtime in a production facility? Available from <https://sdlccorp.com/post/how-odoo-helped-reduce-downtime-in-a-production-facility/> cited December 19<sup>th</sup>, 2024.
17. Alberts M, St. John S, Khojandi A, Jared B, Schmitz T, Karandikar J, et al. Transitioning from simulation to reality: applying chatter detection models to real-world machining data. *Machines* 2024;12(12):923. <https://doi.org/10.3390/machines12120923>.
18. Huanbutta K, Burapapad K, Kraosit 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106938>.
19. Yang Y, Lin M, Zhao H, Peng Y, Huang F, Lu Z. A survey of recent methods for addressing AI fairness and bias in biomedicine. *Journal of Biomedical Informatics* 2024;154:104646. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2024.104646>.
20. Mennella C, Maniscalco U, De Pietro G, Esposito M. Ethical and regulatory challenges of AI technologies in healthcare: a narrative review. *Heliyon* 2024;10(4):e26297. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26297>.
21. Ahmed MI, Spooner B, Isherwood J, Lane M, Orrock E, Dennison A. A systematic review of the barriers to the implementation of artificial intelligence in healthcare. *Cureus* 2023;15(10):e46454. <https://doi.org/10.7759/cureus.46454>.

22. Williamson SM and Prybutok V. Balancing privacy and progress: a review of privacy challenges, systemic oversight, and patient perceptions in AI-driven healthcare. *Applied Sciences* 2024;14(2):675. <https://doi.org/10.3390/app14020675>.
23. Sadeghi Z, Alizadehsani R, Cifci MA, Kausar S, Rehman R, Mahanta P, et al. A review of explainable artificial intelligence in healthcare. *Computers and Electrical Engineering* 2024;118:109370. <https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2024.109370>.
24. Junaid SB, Imam AA, Balogun AO, De Silva LC, Surakat YA, Kumar G, et al. Recent advancements in emerging technologies for healthcare management systems: a survey. *Healthcare (Basel)* 2022;10(10):1940. <https://doi.org/10.3390/healthcare1010194>.

# Menimbang Keadilan dalam Indeksasi Akademik: Mengapa Kita Tak Hanya Mengandalkan Scopus?

Raymond R. Tjandrawinata

Dexa Group

## Abstrak

Dominasi Scopus dalam lanskap akademik Indonesia telah menciptakan ketergantungan signifikan terhadap standar global yang sering kali mengabaikan kebutuhan lokal. Artikel ini mengeksplorasi implikasi ketergantungan ini terhadap berbagai aspek akademik, termasuk inovasi lokal, representasi ilmu sosial dan humaniora, serta aksesibilitas akademik, khususnya bagi peneliti dari negara berkembang. Masalah utama yang diidentifikasi mencakup hambatan biaya publikasi, bias linguistik terhadap bahasa Inggris, dan ketimpangan signifikan antara disiplin STEM dan non-STEM dalam hal pendanaan serta pengakuan akademik. Untuk mengatasi tantangan ini, artikel ini mengusulkan penguatan platform pengindeksan lokal seperti Science and Technology Index (SINTA) yang dapat memprioritaskan relevansi lokal sambil tetap mempertahankan standar internasional. Selain itu, adopsi sistem evaluasi hibrida yang mengintegrasikan metrik kuantitatif dan penilaian kualitatif diharapkan dapat mendukung pengakuan penelitian yang relevan secara sosial dan kontekstual. Langkah-langkah ini diperlukan untuk menciptakan ekosistem akademik yang lebih inklusif, adil, dan sejalan dengan kebutuhan serta prioritas nasional.

**Kata kunci:** Scopus, indeksasi, artikel ilmiah, inklusif

## Abstract

Scopus' domination in Indonesia's academic landscape has created a significant dependency on the global standard that often neglecting local needs. This article explores the implication of this dependency to various academic aspects, including local innovation, social sciences and humaniora, as well as academic accessibility, particularly for the researchers from developing countries. The main issues that have been identified include cost of publication, linguistic bias, and significant inequity between STEM and non-STEM field regarding funding and academic recognition. To overcome these challenges, this article support the enforcement of local indexing such as Science and Technology Index (SINTA) which could be expected to prioritize local relevance while maintaining the international standard. In addition, adoption of hybrid system that integrating quantitative metric and qualitative assessment is required to build socially and contextually relevant research recognition. These series of steps would create an academic ecosystem that is more inclusive, unbiased, and corresponding with national requirements and priority.

**Keywords:** Scopus, indexing, scientific paper, inclusive

Dalam beberapa tahun terakhir, Scopus semakin mengukuhkan dominasinya dalam lanskap akademik Indonesia, menjadikannya jalur utama menuju pengakuan ilmiah dan profesional.<sup>1</sup> Apa yang awalnya hanya menjadi salah satu dari banyak alat untuk menilai kualitas publikasi kini telah berkembang menjadi faktor penentu dalam berbagai aspek karier

akademik. Mulai dari promosi dosen, kelulusan program doktor, hingga hibah penelitian dan peringkat institusi, pengaruh Scopus meresap hampir ke setiap sudut dunia akademik. Monopoli ini menciptakan ekosistem di mana kesuksesan semakin bergantung pada kesesuaian dengan standar Scopus, menyisakan sedikit ruang untuk jalur alternatif.<sup>2</sup> Ketergantungan ini telah melahirkan pergeseran paradigma di kalangan akademisi, mengalihkan fokus dari originalitas, relevansi lokal, dan kontribusi sosial, menuju satu tujuan: menerbitkan makalah di jurnal terindeks Scopus. Dalam lingkungan ini, peneliti didorong untuk memprioritaskan kuantitas dibanding kualitas, terjebak dalam apa yang hanya bisa digambarkan sebagai “kejar tayang akademik.” Lomba untuk menerbitkan sebanyak mungkin artikel sering kali mengorbankan kedalaman, inovasi, dan dampak jangka panjang demi pengakuan instan.<sup>3</sup> Tren ini mengancam tujuan dasar dari penyelidikan akademik, yaitu memajukan pengetahuan dan menjawab permasalahan dunia nyata.

Fenomena ini memaksa kita untuk menghadapi pertanyaan kritis: Apakah adil mengukur kualitas dan signifikansi penelitian melalui satu lensa global yang mungkin tidak mencerminkan kebutuhan atau prioritas lokal? Meskipun Scopus tidak diragukan lagi menetapkan standar internasional yang ketat, standar ini sering kali mengabaikan isu-isu yang berakar dalam konteks lokal.<sup>4</sup> Penelitian yang berpotensi mendorong kemajuan nasional dan regional sering kali luput dari perhatian hanya karena tidak memenuhi cakupan jurnal yang didorong oleh tren global. Misalnya, studi yang berfokus pada pengetahuan adat, warisan budaya, atau inovasi akar rumput, sering kali kesulitan menembus jurnal terindeks Scopus, yang mungkin lebih memprioritaskan kemajuan teknologi mutakhir dibanding wawasan lokal.<sup>5</sup>

Selain itu, sebagai platform komersial, Scopus memiliki bias inheren terhadap disiplin tertentu. Bidang sains, teknologi, teknik, dan matematika (*science, technology, engineering, mathematics/STEM*) mendominasi publikasinya, sementara ilmu sosial, humaniora, dan seni kurang terwakili. Ketimpangan ini memperburuk marginalisasi peneliti di bidang-bidang tersebut, merampas pengakuan dan peluang yang dapat dinikmati rekan-rekan mereka di bidang STEM. Akibatnya, bagian besar dari pekerjaan akademik yang menangani pertanyaan sosial, etika, dan budaya yang mendesak tetap kurang dihargai.<sup>6</sup>

Dengan memperhatikan ketidaksetaraan ini, seruan untuk mendiversifikasi tolok ukur akademik semakin nyaring. Mengapa tidak membangun platform indeksasi nasional dan regional yang mematuhi standar ketat sambil memprioritaskan relevansi lokal serta kebutuhan nasional? Indonesia telah mulai inisiatif ini melalui pengembangan Science and Technology Index (SINTA), sebuah platform yang dirancang untuk mengakreditasi dan mengindeks jurnal domestik berkualitas. Dengan menciptakan ekosistem yang memperkuat suara lokal dan memprioritaskan kepentingan nasional, platform seperti SINTA memiliki potensi untuk menciptakan keadilan dalam dunia akademik.

Agar SINTA dapat menjalankan peran ini, platform tersebut harus terus berkembang dan memperketat proses akreditasi untuk memastikan kualitas jurnal yang terindeks dapat setara atau bahkan melampaui standar internasional. Ini memerlukan mekanisme *peer-review* yang ketat, peningkatan etika publikasi, dan transparansi yang lebih besar dalam praktik editorial. Selain itu, pemerintah, universitas, dan lembaga penerbitan harus bekerja sama untuk memastikan pertumbuhan SINTA tetap konsisten dan berdampak. Memperkuat SINTA tidak hanya memperkuat kedaulatan akademik Indonesia tetapi juga mengurangi ketergantungan pada platform seperti Scopus dan Web of Science (WoS).

Sistem evaluasi hibrida yang memadukan metrik kuantitatif (misalnya: pengindeksan Scopus) dengan penilaian kualitatif (misalnya: dampak sosial dan tinjauan sejawat nasional) sangat penting untuk membangun ekosistem akademik yang lebih inklusif dan adil.<sup>7</sup> Sistem ini mengakui sifat penelitian yang multifaset, memastikan kontribusi diukur berdasarkan volume, relevansi, dan potensi transformatif. Pendekatan seimbang ini mendorong akademisi untuk mengejar penelitian yang menangani tantangan lokal tanpa takut pengakuan yang berkurang.<sup>8</sup>

Meskipun Scopus tidak diragukan lagi untuk dapat meningkatkan daya saing global Indonesia, ketergantungan berlebihan pada satu platform pengindeksan membawa risiko besar. Dengan membatasi pengakuan hanya pada publikasi yang terindeks Scopus, kita berisiko membatasi inovasi lokal, mendorong homogenisasi intelektual, dan menciptakan perputasi ketidaksetaraan sistemik. Ekosistem akademik berkembang dengan adanya perspektif, metodologi, dan bidang fokus yang beragam.<sup>9</sup> Mengabaikan keragaman ini pada akhirnya akan menghambat kemajuan intelektual Indonesia.

### **Hambatan Biaya: Ketidaksetaraan yang Tak Terlihat**

Salah satu masalah paling mencolok yang terkait dengan Scopus adalah tingginya biaya publikasi untuk jurnal yang terindeks di dalamnya. Biaya pemrosesan artikel (*article processing charge/APC*) untuk jurnal terindeks Scopus sering kali mencapai ribuan dolar per artikel, yang menjadi tantangan besar bagi peneliti dari institusi atau daerah dengan sumber daya terbatas.<sup>10</sup> Biaya publikasi yang tinggi ini sering memaksa akademisi untuk membuat keputusan keuangan yang sulit, dengan beberapa memilih untuk membiayai sendiri publikasi mereka atau mencari sponsor eksternal agar karya mereka dapat menjangkau audiens yang lebih luas. Ketegangan finansial semacam ini menciptakan ketidaksetaraan dalam dunia akademik, secara efektif membentuk sistem berlapis di mana peneliti dengan sumber daya finansial lebih besar berpeluang menikmati visibilitas yang lebih luas serta tingkat publikasi yang lebih tinggi, sementara mereka yang kurang mampu berjuang untuk menyebarluaskan temuan mereka.<sup>11</sup>

Dampak yang tidak proporsional terhadap disiplin ilmu non-STEM semakin memperbesar kesenjangan ini. Penekanan Scopus pada jurnal di bidang STEM berujung pada peluang pendanaan yang lebih besar bagi peneliti di bidang ini. Peneliti STEM sering kali mendapat manfaat dari hibah yang melimpah, dukungan institusional, dan jalur pendanaan yang sudah mapan, sehingga mereka dapat menyerap biaya APC yang tinggi dengan relatif mudah.<sup>6</sup> Sebaliknya, akademisi yang bekerja di bidang ilmu sosial, humaniora, dan seni (*social sciences, humanities, and arts/SSHA*) menghadapi kenyataan yang jauh berbeda. Pendanaan di bidang ini cenderung lebih terbatas dan kompetitif, membuat para akademisi harus bergulat dengan hambatan keuangan yang signifikan dan menghambat kemampuan mereka untuk menerbitkan tulisan ilmiah di jurnal bergengsi.<sup>12</sup>

Ketidakseimbangan sistemik ini menciptakan perputasi siklus di mana penelitian STEM mendominasi platform berdampak tinggi, sementara studi kritis di bidang sosial, etika, dan budaya berisiko terpinggirkan. Akibatnya, lanskap akademik semakin mencerminkan kepentingan dan prioritas dari disiplin yang lebih kaya, memperkuat ketidaksetaraan dalam produksi pengetahuan dan membatasi keragaman suara yang membentuk wacana ilmiah.<sup>13</sup> Mengatasi hambatan biaya ini sangat penting untuk mendorong lingkungan akademik yang lebih adil dan inklusif, yang menghargai kontribusi dari semua bidang, terlepas dari dukungan finansial.

### **Hambatan Bahasa: Eksklusi yang Tak Terlihat**

Salah satu tantangan besar lain yang terkait dengan Scopus adalah hambatan bahasa yang tersebar luas, yang secara diam-diam mengecualikan sebagian besar komunitas akademik global. Mayoritas besar jurnal yang terindeks Scopus menerbitkan artikel secara eksklusif dalam bahasa Inggris, memperkuat posisi bahasa Inggris sebagai bahasa dominan dalam komunikasi ilmiah.<sup>14</sup> Bagi peneliti yang bukan penutur asli bahasa Inggris, pembatasan linguistik ini memperkenalkan berbagai hambatan yang melampaui sekadar penerjemahan. Menulis artikel akademik dalam bahasa Inggris memerlukan penguasaan terminologi teknis, struktur sintaksis yang kompleks, ungkapan idiomatis, dan konvensi disiplin ilmu, yang dapat menjadi tantangan bahkan bagi penutur yang mahir.<sup>15</sup> Akibatnya, akademisi yang unggul dalam bahasa ibu mereka sering kali kesulitan menyampaikan ide-ide mereka dengan presisi dan nuansa yang sama dalam bahasa Inggris, yang mengarah pada kesalahpahaman atau penyederhanaan berlebihan terhadap karya mereka.<sup>16</sup>

Ketidaksetaraan linguistik ini secara tidak proporsional memengaruhi peneliti dari negara-negara *non-Anglophone*,

khususnya dari negara-negara Selatan Global, di mana bahasa Inggris bukanlah media utama dalam pendidikan atau komunikasi. Akibatnya, studi berharga yang membahas isu-isu lokal, regional, atau budaya sering kali tidak diterjemahkan dan kurang terwakili dalam forum akademik bergengsi. Eksklusi ini tidak hanya mengurangi visibilitas penelitian non-Inggris tetapi juga memperkuat kesalahpahaman bahwa penelitian yang dilakukan dalam bahasa lain kurang memiliki ketelitian atau signifikansi.<sup>17</sup> Dominasi bahasa Inggris secara tidak sengaja memperkuat perspektif yang sempit dan berpusat pada Barat, menyingkirkan beragam suara dan membatasi pertukaran pengetahuan secara global.<sup>18</sup>

Lebih jauh, tekanan untuk menerbitkan makalah dalam bahasa Inggris dapat menyebabkan beban finansial dan waktu tambahan. Para peneliti sering kali harus menyewa penerjemah profesional atau editor bahasa dan mengalihkan sumber daya dari kegiatan penelitian inti mereka.<sup>19</sup> Bahkan dengan bantuan tersebut, nuansa argumentasi, konteks budaya, dan data yang relevan secara lokal dapat tereduksi dalam proses penerjemahan, menghasilkan artikel yang mungkin tidak sepenuhnya menangkap kedalamannya karya aslinya.<sup>20</sup> Dinamika ini memperburuk ketidaksetaraan yang sudah ada, menguntungkan penutur asli bahasa Inggris, dan meminggirkan mereka yang memiliki wawasan penting namun terhalang oleh batasan bahasa.

Mengatasi hambatan bahasa ini memerlukan upaya bersama untuk mempromosikan multibahasa dalam penerbitan akademik. Inisiatif seperti edisi jurnal dwibahasa, layanan penerjemahan yang diperluas, dan penyertaan abstrak dalam berbagai bahasa dapat menjadi langkah penting menuju lanskap ilmiah yang lebih inklusif dan representatif.<sup>21</sup> Dengan menghargai dan mengintegrasikan penelitian non-Inggris, komunitas akademik dapat merangkul kekayaan pengetahuan yang lebih beragam dan melampaui batasan linguistik.

### **Mengeksplorasi Platform Pengindeksan Alternatif**

Menyadari ketidakadilan yang melekat pada hambatan biaya dan bahasa dalam Scopus, banyak akademisi kini beralih ke platform pengindeksan alternatif yang memprioritaskan inklusi dan aksesibilitas yang lebih luas. Platform seperti EBSCO, Web of Science (WoS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, dan ResearchGate muncul sebagai alternatif yang layak dan lebih adil dibandingkan model Scopus yang dominan. Platform ini menawarkan keunggulan yang berbeda, sering kali lebih selaras dengan realitas keuangan dan linguistik yang dihadapi oleh peneliti dari berbagai latar belakang.<sup>22</sup>

EBSCO, misalnya, menyediakan akses luas ke jurnal yang mencakup berbagai disiplin ilmu, sering kali tanpa APC yang memberatkan, seperti yang biasa ditemukan dalam jurnal terindeks Scopus. Pendekatan inklusif ini memfasilitasi partisipasi dari institusi yang kurang didanai dan peneliti independen serta mendemokratisasi akses ke publikasi akademik. Pendekatan serupa dilakukan oleh WoS dengan mengembangkan *Emerging Sources Citation Index* (ESCI), yang berfungsi sebagai pintu masuk bagi jurnal di negara berkembang untuk mendapatkan pengakuan internasional. Fokus ESCI dalam memperluas lanskap penelitian global memungkinkan para akademisi dari pusat akademik yang kurang menonjol untuk mendapatkan visibilitas tanpa menghadapi hambatan keuangan dan struktural yang sama dengan Scopus.<sup>23</sup>

DOAJ mungkin menawarkan model paling menarik untuk mendorong kesetaraan dalam penerbitan akademik. Sebagai platform yang didedikasikan untuk jurnal akses terbuka, DOAJ memastikan bahwa hasil penelitian tersedia secara gratis untuk semua orang, sehingga mengurangi hambatan finansial yang menghalangi publikasi dan pembacaan secara luas. Dengan menghilangkan *paywall* dan merangkul berbagai bahasa, DOAJ tidak hanya memperluas jangkauan keluaran ilmiah tetapi juga memperkuat nilai penelitian yang berfokus pada penelitian lokal dan non-Inggris.<sup>24</sup> Model ini sangat kontras dengan praktik eksklusif yang sering dikaitkan dengan penerbitan berbiaya tinggi, serta menawarkan jalur berkelanjutan untuk penyebarluasan pengetahuan yang inklusif.

Google Scholar dan ResearchGate lebih jauh menghadirkan disrupsi hierarki tradisional dengan memprioritaskan visibilitas dan kolaborasi dibanding eksklusivitas. Meskipun platform ini mungkin kurang memiliki proses *peer-review* ketat seperti Scopus atau WoS, mereka menyediakan aksesibilitas dan kemampuan pelacakan sitasi yang tak tertandingi. Google Scholar, dengan algoritma pengindeksan yang luas, menangkap berbagai publikasi, termasuk tesis, makalah konferensi, dan *preprint*, sehingga memperluas cakupan kontribusi akademik yang diakui.<sup>22</sup> Sementara itu, ResearchGate mendorong keterlibatan langsung antarakademisi, memungkinkan kolaborasi internasional dan pertukaran ide secara terbuka.

Platform-platform ini secara kolektif mewakili pergeseran menuju ekosistem akademik yang lebih inklusif, menantang dominasi Scopus yang telah mengakar dan mendorong keragaman yang lebih besar dalam komunikasi ilmiah. Dengan merangkul sistem pengindeksan alternatif, komunitas akademik dapat bergerak lebih dekat ke arah penghapusan hambatan sistemik dan memperkuat suara yang selama ini terpinggirkan dalam jaringan penelitian global.

### **Kesimpulan: Diversifikasi Bukan Lagi Pilihan**

Diversifikasi dalam pengindeksan akademik bukan lagi sekadar preferensi, melainkan kebutuhan mendesak untuk mendorong lanskap ilmiah yang lebih adil dan representatif. Monopoli pengetahuan melalui Scopus dan platform eksklusif serupa menjadi penghalang langsung bagi pertumbuhan intelektual, inovasi, dan pembangunan nasional, khususnya di negara seperti Indonesia yang memiliki tradisi akademik yang kaya dan beragam, namun menghadapi hambatan sistemik untuk meraih visibilitas global. Dengan terus bergantung pada satu sistem pengindeksan dominan, kemajuan akademik berisiko menjadi bias terhadap institusi yang memiliki sumber daya melimpah dan peneliti berbahasa Inggris, memperkuat ketidaksetaraan, serta menghambat kontribusi unik dari para akademisi non-Barat.<sup>25</sup>

Indonesia dengan warisan intelektualnya yang dinamis dan *output* penelitian yang terus berkembang, harus memimpin upaya untuk mengembangkan dan memperluas sistem pengindeksan multiplatform yang inklusif. Sistem ini harus mencerminkan identitas akademik nasional, memprioritaskan bahasa lokal, dan mengakui nilai penelitian yang berfokus pada isu-isu regional dan adat. Pendirian platform pengindeksan yang kuat dan berbasis nasional – dengan kolaborasi bersama badan internasional – dapat meningkatkan visibilitas penelitian Indonesia, mendorong kolaborasi yang lebih luas, dan memperkuat pengaruh negara di komunitas akademik global.<sup>26</sup>

Lebih jauh lagi, dengan merangkul berbagai platform pengindeksan seperti DOAJ, Google Scholar, dan ResearchGate, Indonesia dapat menumbuhkan ekosistem penelitian yang lebih dinamis dan kompetitif. Diversifikasi ini mendorong dialog lintas disiplin, memperkuat suara-suara yang terpinggirkan, dan memastikan bahwa penelitian kritis – terutama dalam bidang ilmu sosial, humaniora, dan sistem pengetahuan lokal – mendapatkan pengakuan yang layak. Lingkungan akademik yang didasarkan pada inklusivitas dan aksesibilitas tidak hanya meningkatkan prestise nasional tetapi juga berkontribusi pada demokratisasi pengetahuan di tingkat global.<sup>27</sup>

Langkah di masa yang akan datang terletak pada aksi kolektif, di mana universitas, pembuat kebijakan, dan institusi akademik bersatu untuk meruntuhkan hambatan yang ada dan menciptakan kerangka kerja pengindeksan yang mendukung keberagaman. Inisiatif semacam ini tidak hanya akan membuka potensi penuh akademisi Indonesia tetapi juga memposisikan negara sebagai pemimpin dalam membentuk masa depan produksi pengetahuan global. Dengan demikian, Indonesia dapat mengamankan masa depan akademik yang lebih adil, setara, dan kompetitif yang mencerminkan seluruh kekayaan kontribusi intelektual dan budayanya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Irawan DE. The progress of open access in Indonesia 2024-2024. Available from: [https://dasaptaerwin.net/wp/wp-content/uploads/2024/08/The-Progress-of-Open-Access-in-Indonesia-2024-2024-8-7-1.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://dasaptaerwin.net/wp/wp-content/uploads/2024/08/The-Progress-of-Open-Access-in-Indonesia-2024-2024-8-7-1.pdf?utm_source=chatgpt.com). cited Jan 13<sup>th</sup>, 2025.
2. Shu F and Larivière V. The oligopoly of open access publishing. *Scientometrics* 2023;129(1):519-36. <https://doi.org/10.1007/s11192-023-04876-2>.
3. van Dalen HP. How the publish-or-perish principle divides a science: the case of economists. *Scientometrics* 2021;126:1675-94. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03786-x>.
4. Rafols I. S&T indicators in the wild: contextualization and participation for responsible metrics. *Research Evaluation* 2019;28(1):7-22.
5. Dorji T. Integrating indigenous knowledge into environmental management: challenges and opportunities. *Environmental Management* 2024;72(1):45-62.
6. Mongeon P and Paul-Hus A. The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics* 2016;106(1):213-28.
7. Docampo D and Bessoule J. An approach based on the geometric mean of basic quantitative and qualitative bibliometric indicators to evaluate and analyse the research performance of countries and institutions. *ArXiv* 2018:1807.01049. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1807.01049>.
8. Makrakis V and Kostoulas-Makrakis N. Bridging the qualitative-quantitative divide: experiences from conducting a mixed methods evaluation in the RUCAS programme. *Evaluation and Program Planning* 2016;54:144-51.
9. Hofstra B, Kulkarni VV, Galvez SM, He B, Jurafsky D, McFarland DA. The diversity-innovation paradox in science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020;117(17):9284-91.
10. Haustein S, Sugimoto CR, Larivière V. The economic dimensions of open access publishing: examining the cost barrier. *arXiv preprint arXiv* 2024. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2407.16551>.
11. Segado-Boj F, Martín-Quevedo J, Prieto-Gutiérrez JJ. Article processing charges: when open access becomes a barrier. *arXiv preprint* 2022:2205.11655. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2205.11655>.
12. Willinsky J and Suber P. US open access publishing for the humanities and social sciences. *Palgrave Communications* 2015;1:15085. <https://doi.org/10.1057/eps.2015.85>.
13. Kozlowski D, Larivière V, Sugimoto CR, Monroe-White T. Intersectional inequalities in science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2022;119(2):e2113067119.
14. Vera-Baceta MA, Thelwall M, Kousha K. Web of Science and Scopus language coverage. *Scientometrics* 2019;121(2):817-31.
15. Gupta S, Singh R, Sharma P. Academic writing challenges and supports: perspectives of international doctoral students and their supervisors. *Frontiers in Education* 2022;7:891534.
16. De Angelis A. Linking language use practices and valued teacher capabilities: a mixed methods study of English-as-a-foreign-language teacher educators (Dissertation No. 1). SIT Digital Collections. Available from: <https://digitalcollections.sit.edu/dissertations/1> cited Jan 13<sup>th</sup>, 2025.
17. Darragh L, Davis B, Noyes A. Linguistic injustice in mathematics education research: a critical analysis. *Educational Studies in Mathematics* 2024;116(1):45-65.
18. Pölönen J and Hammarfelt B. The role of emerging indexing platforms in democratizing knowledge: a Nordic perspective. *Zenodo* 2024. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11612535>.

19. Li Y and Flowerdew J. Teaching English for research publication purposes (ERPP): a review of language teachers' pedagogical initiatives. *English for Specific Purposes* 2020;59(4):29–41.
20. Luo N and Hyland K. Chinese academics writing for publication: English teachers as text mediators. *Journal of Second Language Writing* 2016;33:43–55.
21. Arenas-Castro H, Berdejo-Espinola V, Chowdhury S, Rodríguez-Contreras A, James ARM, Raja NB, et al. Academic publishing requires linguistically inclusive policies. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 2024;291:20232840. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.2840>.
22. Martín-Martín A, Thelwall M, Orduna-Malea E, López-Cózar ED. Google Scholar, Microsoft Academic, Scopus, Dimensions, Web of Science, and OpenCitations' COCI: a multidisciplinary comparison of coverage via citations. *Scientometrics* 2021;126(1):871–906. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03690-4>.
23. Huang Y, Zhu D, Lv Q, Porter AL, Robinson DKR, Wang X. Early insights on the Emerging Sources Citation Index (ESCI): an overlay map-based bibliometric study. *Scientometrics* 2017;111(2):1111–33.
24. Pandita R and Singh S. A study of distribution and growth of open access research journals across the world. *Publishing Research Quarterly* 2022;38(1):131–49.
25. Oldac YI, Nkansah JO, Yang L. 'West is must, the rest is optional': epistemic injustice and positional good in international research collaboration. *Higher Education* 2024;88(2):505–22. <https://doi.org/10.1007/s10734-023-01127-4>.
26. Putera PB, Suryanto S, Ningrum S. Increased number of Scopus articles from Indonesia from 1945 to 2020: an analysis of international collaboration and a comparison with other ASEAN countries from 2016 to 2020. *Science Editing* 2022;9(1):62–8. <https://doi.org/10.6087/kcse.265>.
27. Bell K and Reed M. The tree of participation: a new model for inclusive decision-making. *Community Development Journal* 2022;57(4):595–614.

# Triptorelin: Agonis GnRH Kerja Panjang untuk Terapi Endometriosis

**apt. Anggie Karunia Septi Kristyanti**

Medical Affairs – Dexa Group

## Abstrak

Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi kronis yang ditandai dengan tumbuhnya jaringan epitelium serupa endometrium dan/atau stroma di luar uterus. Pertumbuhan jaringan di luar uterus tersebut dapat menimbulkan keluhan berupa nyeri akibat respons inflamasi serta masalah infertilitas. Kedua keluhan utama tersebut merupakan target tata laksana endometriosis. Pemilihan terapi perlu mempertimbangkan aspek prioritas tujuan pengobatan, apakah untuk meredakan nyeri atau memperbaiki masalah infertilitas pasien. Pendekatan terapi endometriosis meliputi tindakan pembedahan atau penggunaan obat-obatan yang dapat meregulasi sekresi hormon. Salah satu terapi yang direkomendasikan dalam tata laksana endometriosis adalah agonis *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), yang dapat menciptakan kondisi hipoestrogen sehingga bermanfaat dalam mengurangi nyeri serta menghambat pertumbuhan jaringan endometrium. *Triptorelin* merupakan agonis GnRH sintetik dengan substitusi asam amino *glycine* menjadi *D-tryptophan* pada strukturnya. Modifikasi pada susunan decapeptida *triptorelin* meningkatkan afinitas terhadap reseptor GnRH sehingga dapat menekan *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) dengan durasi lebih panjang. Penelitian menunjukkan pemberian *triptorelin* dengan interval yang lebih panjang (tiap 6 minggu) memberikan efikasi yang setara dengan pemberian konvensional tiap 4 minggu. Hal tersebut dapat bermanfaat untuk efisiensi biaya terapi agonis GnRH selama 6 bulan serta meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

**Kata kunci:** endometriosis, GnRH, agonis GnRH, *triptorelin*

## Abstract

Endometriosis is a chronic gynecological disease characterized by the growth of epithelial tissue resembling endometrium and/or stroma, outside the uterus. The growth of these tissues causes pain as a response to inflammation as well as infertility problem, making those conditions as target of management in patients with endometriosis. The choice of treatment will eventually consider priority aspects of treatment goals, whether to address pain or improve infertility issues. Treatment for endometriosis includes surgical procedures or the use of medications to regulate hormonal secretion. GnRH agonist is a recommended treatment for endometriosis. The hypoestrogenic state produced by GnRH agonists is beneficial in treating endometriosis, especially in reducing pain and inhibiting the growth of endometrial tissue. Triptorelin is a synthetic GnRH agonist, in which glycine amino acid is replaced with D-tryptophan. Modifications in the decapeptide structure of triptorelin enhances its affinity to the GnRH receptor and a longer duration to suppress follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Studies showed that administering triptorelin at extended intervals every six weeks provides equivalent efficacy to conventional administration every four weeks. This regimen reduces the overall treatment cost of GnRH agonists over six months and improves patient compliance.

**Keywords:** endometriosis, GnRH, GnRH agonist, triptorelin

**Pendahuluan**

Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi kronis yang ditandai dengan tumbuhnya jaringan epitelium serupa endometrium dan/atau stroma di luar uterus. Pertumbuhan jaringan tersebut berkaitan dengan respons inflamasi sehingga pasien endometriosis sering kali merasakan nyeri. Prevalensi penyakit endometriosis masih belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan berkisar antara 2–10% pada populasi wanita usia subur, meskipun kondisi ini juga mungkin terjadi pada wanita pascamenopause.<sup>1</sup> Pada remaja dengan gejala, prevalensi endometriosis bervariasi mulai dari 49% pada kelompok dengan keluhan nyeri panggul kronis hingga 75% pada mereka yang memiliki riwayat nyeri yang tidak merespons pengobatan medis.<sup>2</sup>

Gejala umum yang dijumpai pada pasien endometriosis adalah keluhan nyeri, seperti dismenoreia, dispareunia, diskezia, disuria, dan nyeri panggul kronis. Nyeri yang timbul karena endometriosis merupakan salah satu permasalahan yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien, baik fisik maupun emosional.<sup>3,4,5</sup> Penelitian Gete dkk. (2023) mengenai dampak endometriosis pada kualitas hidup pasien menunjukkan bahwa pasien endometriosis cenderung mengalami penurunan kualitas hidup. Keluhan nyeri terkait endometriosis dan kondisi psikopatologis memengaruhi secara signifikan kesehatan fisik, mental, fungsi sosial, dan produktivitas.<sup>3</sup> Meskipun demikian, diperkirakan sepertiga dari populasi pasien endometriosis tidak bergejala (asimtotik). Selain keluhan nyeri, infertilitas merupakan fenomena yang juga dijumpai pada pasien endometriosis.<sup>5</sup>

Terapi endometriosis ditujukan untuk mengatasi keluhan nyeri atau memperbaiki infertilitas yang dialami oleh pasien.<sup>1,6</sup> Pilihan terapi pada endometriosis meliputi terapi konservatif menggunakan obat-obatan seperti hormon dan analgesik serta tindakan pembedahan. Pemilihan terapi yang sesuai untuk pasien endometriosis dilakukan dengan mempertimbangkan aspek prioritas, apakah untuk mengatasi nyeri atau mencapai konsepsi. Selain itu, faktor lain seperti usia dan kondisi klinis pasien juga menjadi faktor yang menunjang pemilihan tata laksana yang sesuai.<sup>6</sup> Tantangan dalam pemilihan terapi endometriosis adalah fakta bahwa baik medikamentosa maupun tindakan pembedahan bersifat simptomatis dan tidak mutlak kuratif sehingga diperlukan evaluasi yang menyeluruh termasuk pertimbangan rencana terapi jangka panjang untuk mengoptimalkan penggunaan medikamentosa dan mencegah tindakan pembedahan berulang.<sup>6,7</sup>

**Tabel 1.** Pilihan medikamentosa untuk tata laksana endometriosis<sup>1,8</sup>

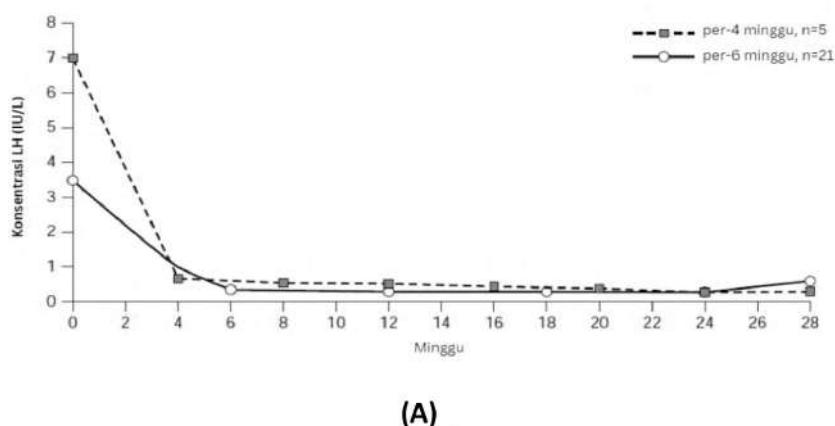
	PRO	KONTRA
<b>OAINS</b>	Terapi lini pertama Efektif mengatasi nyeri sedang pada endometriosis Tidak mahal	Hanya mengatasi nyeri saja Tidak dapat menghambat ovulasi
<b>Estroprogestin</b>	Terapi lini pertama Tidak mahal Efek samping yang rendah Tersedia berbagai pilihan rute pemberian obat	Antara 1/4 hingga 1/3 pasien tidak merespons terhadap pengobatan.
<b>Progestin</b>	Terapi lini pertama Tidak mahal Risiko trombosis rendah Efek samping yang rendah Tersedia berbagai pilihan rute pemberian obat	Antara 1/4 hingga 1/3 pasien tidak merespons terhadap pengobatan. Hanya ada 2 sediaan <i>progestin</i> yang dapat digunakan sebagai obat kontrasepsi oral
<b>Agonis GnRH</b>	Efektif untuk mengatasi nyeri endometriosis pada pasien yang tidak merespons terhadap obat kontrasepsi oral	Tidak tersedia bentuk sediaan oral Biaya relatif mahal Risiko efek samping obat terkait hipoestrogenisme
<b>Danazol</b>	Biaya relatif terjangkau	Risiko efek samping obat terkait hormon androgen
<b>Aromatase inhibitor</b>	Efektif pada pasien yang <i>refractory</i> terhadap terapi hormonal lainnya.	Harga relatif mahal  Risiko efek samping seperti mialgia, osteoporosis cukup sering dilaporkan.

Agonis *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) secara umum direkomendasikan sebagai pilihan terapi untuk mengatasi nyeri endometriosis terutama pada pasien yang tidak memberikan respons, tidak dapat menoleransi, atau memiliki kontraindikasi terhadap penggunaan obat kontrasepsi oral. Agonis GnRH juga dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada pasien pascaoperasi untuk mengoptimalkan efikasi dari tindakan pembedahan tersebut serta menurunkan potensi terjadinya kekambuhan endometriosis.<sup>6,8</sup>

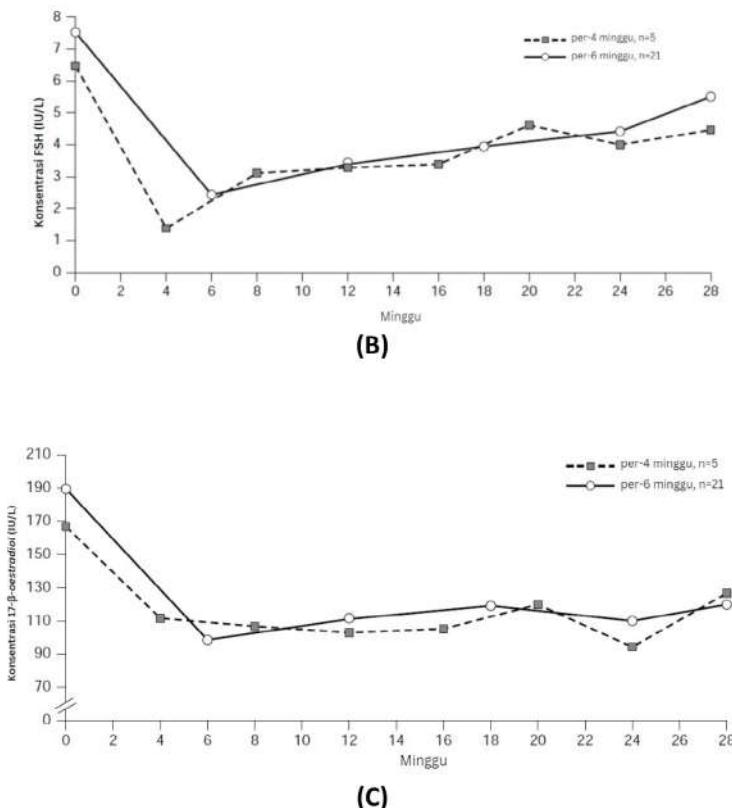
Agonis GnRH pertama kali disintesis pada tahun 1971 dengan melakukan modifikasi pada struktur GnRH alami.<sup>9</sup> Penggantian satu atau beberapa asam amino berdampak pada peningkatan afinitas terhadap reseptor GnRH alami atau penurunan potensi degradasi oleh enzim peptidase. Dengan demikian, agonis GnRH memiliki potensi yang lebih tinggi serta waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan GnRH alami. Ikatan agonis GnRH dengan reseptornya akan menstimulasi pelepasan FSH dan LH yang diikuti dengan terjadinya desensitivasi reseptor GnRH sehingga terjadi penurunan sekresi FSH dan LH, penghambatan perkembangan folikel, dan mencegah terjadinya ovulasi. Penggunaan agonis GnRH akan menyebabkan terjadinya kondisi hipoestrogen yang bermanfaat pada terapi endometriosis, karena penurunan kadar estrogen dikaitkan dengan terjadinya regresi ukuran lesi endometriosis.<sup>8,9,10</sup>

*Triptorelin* merupakan salah satu agonis GnRH yang disintesis pertama kali pada tahun 1973 dengan substitusi asam amino *glycine* pada urutan keenam dalam struktur dekapeptida GnRH alami dengan *D-tryptophan*. Substitusi asam amino tersebut berdampak pada meningkatnya resistansi susunan asam amino terhadap degradasi oleh enzim *endopeptidase* yang menyebabkan adanya perubahan, baik pada profil afinitas GnRH sintetik terhadap reseptor GnRH maupun pada waktu paruhnya. *Triptorelin* menunjukkan afinitas 100 kali lipat lebih tinggi terhadap reseptor GnRH dan waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan GnRH alami.<sup>11,12</sup> Penelitian Broekmans (1992) mengenai profil farmakodinamika *triptorelin* menunjukkan bahwa kadar FSH dan LH meningkat dengan cepat dalam 48 jam pertama setelah pemberian tunggal depot *triptorelin* pada wanita dalam periode fase awal folikular atau fase luteal. Akan tetapi, pada tahap selanjutnya, kadar LH mengalami penurunan hingga mencapai kadar normal pada akhir minggu pertama dan secara bertahap menurun hingga mencapai kadar di bawah kadar normal mulai minggu ketiga sampai minggu kedelapan. Kadar FSH juga mengalami penurunan hingga mencapai kadar di bawah normal pada akhir minggu pertama dan mulai meningkat secara bertahap pada minggu ketiga dan keempat. Kadar 17- $\beta$ -*estradiol* menurun secara signifikan hingga di bawah 100 pmol/l dan dapat terus dipertahankan sampai minggu kedelapan. Penelitian ini menunjukkan adanya tren penekanan terhadap FSH, LH, dan *estradiol* setelah pemberian *triptorelin* dengan periode lebih panjang dari empat minggu. Dengan demikian, dapat dipertimbangkan interval waktu pemberian *triptorelin* menjadi setiap enam minggu.<sup>13</sup>

Penelitian lain oleh Tse (2000) dilakukan untuk membuktikan efek penekanan *triptorelin* yang lebih panjang terhadap FSH, LH, maupun estradiol. Penelitian ini menggunakan desain studi observasional prospektif, yang melibatkan 21 pasien dengan diagnosis endometriosis pelvis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek penekanan depot *triptorelin* pada pemberian dengan interval yang diperpanjang tiap 6 minggu terhadap fungsi pituitari dan *estradiol*. Penelitian tersebut melaporkan bahwa setelah injeksi pertama *triptorelin*, rerata kadar LH turun dari 3,40 menjadi 0,33 IU/l pada minggu keenam. Setelah itu, kadar LH dapat tetap dipertahankan dalam kadar yang rendah hingga minggu ke-28 dengan mengulang pemberian *triptorelin* setiap enam minggu. Profil kadar LH pada pemberian *triptorelin* dengan interval pemberian enam minggu maupun empat minggu menunjukkan perbedaan hasil yang tidak signifikan. Tidak hanya pada pengukuran kadar LH, hasil yang sama diperoleh pada pengukuran kadar FSH dan *estradiol*, sehingga tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara pemberian *triptorelin* dengan interval setiap enam minggu maupun empat minggu.<sup>1</sup>



(A)



**Gambar 1.** Rerata kadar (A) LH, (B) FSH, dan (C) 17-β-estradiol selama dan setelah pemberian *tripotrelin* dengan interval 4 minggu dan 6 minggu<sup>14</sup>

Penelitian Tse (2000) juga menunjukkan bahwa pemberian *tripotrelin* dapat memperbaiki gejala nyeri panggul pada pasien endometriosis. Rerata skor nyeri sebelum penggunaan *tripotrelin* adalah 9,9 kemudian mengalami penurunan menjadi nol selama periode penggunaan *tripotrelin*, dan menjadi 2,1 setelah pasien kembali mengalami menstruasi. Fungsi ovulasi pada pasien yang ditandai dengan kembalinya siklus menstruasi, tercapai setelah rata-rata 79 hari pada pasien yang mendapatkan *tripotrelin* setiap empat minggu dan 91 hari pada pasien yang mendapatkan *tripotrelin* setiap enam minggu. Secara umum, efek samping yang terjadi selama penggunaan *tripotrelin* dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa penggunaan *tripotrelin* sebagai agonis GnRH pada terapi endometriosis dengan interval pemberian setiap enam minggu dapat menurunkan kadar hormon mencapai level yang bermakna secara klinis. Interval pemberian *tripotrelin* yang diperpanjang menjadi setiap enam minggu berdampak pada penurunan biaya terapi, setidaknya hingga sepertiga dari biaya terapi endometriosis yang menggunakan agonis GnRH dengan interval pemberian konvensional atau setiap empat minggu.<sup>12,14</sup>

Beberapa penelitian lain juga mendukung potensi interval pemberian *tripotrelin* yang lebih panjang dibandingkan interval pemberian agonis GnRH secara konvensional atau setiap empat minggu.<sup>15</sup> Kang dkk. (2010) membandingkan efikasi *tripotrelin* yang diberikan dengan interval dosis yang berbeda dalam menekan kadar hormon, mengurangi intensitas nyeri, maupun menurunkan volume uterus pada pasien endometriosis dan adenomiosis. Studi ini melibatkan 70 pasien wanita dengan endometriosis atau adenomiosis yang dibagi menjadi dua kelompok: kelompok kontrol mendapatkan *tripotrelin*

intramuskular 3,75 mg dengan interval pemberian setiap empat minggu dan kelompok eksperimental mendapatkan *triptorelin* intramuskular 3,75 mg yang diberikan dengan interval setiap enam minggu. Parameter evaluasi meliputi kadar hormon LH, FSH, dan 17- $\beta$ -estradiol ( $E_2$ ), serta parameter klinis seperti perbaikan keluhan nyeri dan perubahan volume uterus. Hasil pengukuran kadar hormon menunjukkan bahwa kedua metode interval pemberian *triptorelin* efektif menurunkan kadar LH, FSH, dan  $E_2$  hingga mencapai kadar *postmenopausal* tanpa perbedaan yang signifikan pada profil supresi hormon antar kedua kelompok tersebut. Evaluasi parameter klinis berupa skor nyeri dismenorea pada kedua kelompok juga menunjukkan penurunan yang signifikan jika dibandingkan sebelum pemberian terapi, sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua metode pemberian *triptorelin* tersebut terbukti efektif dalam mengurangi nyeri endometriosis. Dari parameter volume uterus, kedua kelompok memberikan reduksi volume uterus yang signifikan jika dibandingkan sebelum terapi dengan *triptorelin*. Tidak didapati adanya perbedaan yang signifikan untuk kedua parameter klinis tersebut pada kelompok dengan interval pemberian *triptorelin* setiap empat minggu dan setiap enam minggu. Dengan demikian, penelitian menyimpulkan bahwa kedua metode pemberian *triptorelin* memberikan efisiensi yang sebanding dalam penanganan endometriosis maupun adenomiosis.<sup>16</sup> Hasil penelitian tersebut mendukung penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa *triptorelin* merupakan agonis GnRH dengan efek penekanan terhadap pituitary yang lebih panjang, sehingga memungkinkan untuk diberikan dengan interval pemberian tiap 6 minggu.<sup>15</sup>

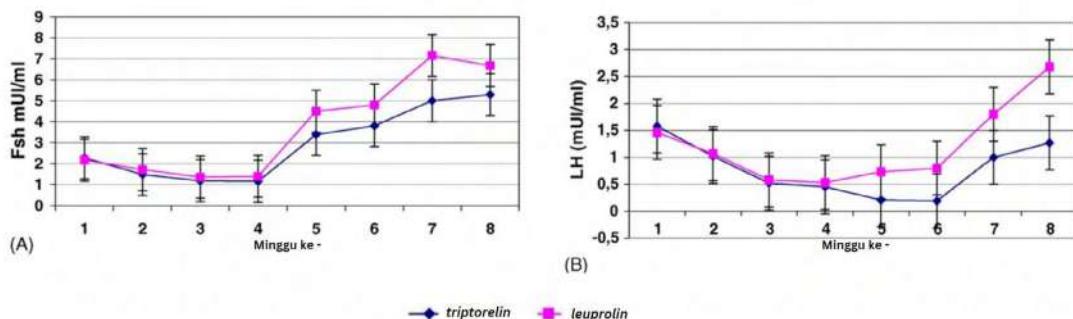
**Tabel 2.** Perbandingan skor dismenorea dan volume uterus sebelum dan sesudah terapi *triptorelin* dengan dua *regimen* terapi yang berbeda<sup>16</sup>

	Skor Dismenorea			Volume uterus <sup>c</sup> (cm <sup>3</sup> )		
	Sebelum terapi	Setelah terapi <sup>a</sup>	P	Sebelum terapi	Setelah terapi <sup>b</sup>	P
<b>Kelompok eksperimental (interval per 6-minggu)</b>	2,9±1,1	1,4±1,5	<0,05	240,0±71,2	149,8±36,3	<0,05
<b>Kelompok kontrol (interval per 4-minggu)</b>	2,6±1,0	1,1±1,3	<0,05	238,0±68,3	144,7±33,5	<0,05
<b>P antar kelompok</b>	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	

<sup>a</sup> enam bulan setelah terapi. <sup>b</sup> pada akhir terapi. <sup>c</sup> ukuran uterus dengan adenomiosis

#### Efisiensi *triptorelin* dibandingkan dengan agonis GnRH lain

Penelitian yang membandingkan efisiensi penekanan pituitary antara *triptorelin* dan *leuprorelin* menunjukkan bahwa efek penekanan dosis tunggal *triptorelin* 3,75 mg dan *leuprorelin* 3,75 mg terhadap LH, FSH, dan  $E_2$  adalah setara hingga minggu keempat. Penekanan fungsi ovarium secara menyeluruh tercapai melalui penggunaan dua agonis GnRH ini, namun pada minggu kelima, terlihat bahwa *triptorelin* memberikan efek supresif yang cenderung lebih besar dibandingkan *leuprorelin*. Pada minggu kelima sampai kedelapan, kadar rerata FSH dan LH dilaporkan lebih rendah secara signifikan pada kelompok *triptorelin* dibandingkan *leuprorelin*. Dengan kata lain, hasil penelitian ini mengonfirmasi efek supresif *triptorelin* yang lebih panjang termasuk ketika dibandingkan dengan agonis GnRH lain, dalam hal ini *leuprorelin*.<sup>15,17</sup>



Gambar 2. Kadar FSH dan LH setelah pemberian dosis tunggal triptorelin dan leuprolin<sup>17</sup>

Penggunaan *triptorelin* sebagai agonis GnRH tidak hanya efektif dalam menekan fungsi pituitari dengan durasi yang lebih panjang, namun juga terbukti secara klinis efektif mengurangi intensitas nyeri pada pasien endometriosis. Penelitian Wong (2004) membandingkan efikasi pemberian *triptorelin* dengan dosis yang dimodifikasi (*regimen* per 6 minggu) dengan *danazol* pada pasien endometriosis derajat sedang hingga berat. Studi melibatkan pasien yang menjalani tindakan pembedahan kemudian dilanjutkan dengan pemberian terapi adjuvan selama 24 minggu menggunakan *danazol* dengan dosis 200 mg 3 kali sehari atau *triptorelin* dengan dosis yang dimodifikasi yakni 3,75 mg tiap 6 minggu (4 kali injeksi). Hasil studi melaporkan bahwa interval pemberian *triptorelin* per 6 minggu memberikan efikasi yang setara dengan *danazol* dalam mengatasi nyeri terkait endometriosis. Pada kunjungan kedua, yaitu enam minggu setelah pemberian terapi awal, rerata skor nyeri pada pasien yang mendapatkan *danazol* berkurang dari  $2,20 \pm 1,28$  menjadi  $0,74 \pm 1,05$ , dan pada pasien yang mendapatkan *triptorelin* berkurang dari  $2,80 \pm 1,36$  menjadi  $0,85 \pm 0,99$ . Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata skor nyeri antara kedua kelompok tersebut selama periode studi. Selain itu, kejadian perdarahan abnormal tidak didapati pada pasien yang mendapatkan *triptorelin* sejak kunjungan kedua hingga akhir evaluasi pada minggu ke-24. Penelitian ini membuktikan bahwa *triptorelin* dengan dosis yang dimodifikasi memberikan efikasi yang setara dengan *danazol*, namun dikaitkan dengan tingkat kepatuhan terhadap pengobatan yang lebih baik serta dapat mengurangi biaya pengobatan pada pasien, termasuk ketika dibandingkan dengan *regimen* per 4 minggu.<sup>18</sup>

Penelitian lain juga mengevaluasi efikasi *triptorelin* dalam mengurangi nyeri endometriosis dengan interval pemberian setiap empat minggu. *Triptorelin* 3,75 mg yang diberikan secara intramuskular pada pasien endometriosis sebanyak enam kali injeksi selama enam bulan dapat mengurangi nyeri secara efektif terutama setelah dua bulan terapi, dan efek ini dapat dipertahankan secara konsisten hingga bulan keenam. Hasil penelitian juga menunjukkan rerata penurunan ukuran lesi endometriosis sebesar 45% pada kelompok yang mendapatkan *triptorelin* dibandingkan dengan kelompok plasebo yang relatif tidak mengalami perubahan ukuran lesi endometriosis.<sup>11</sup>

Efikasi klinis penggunaan *triptorelin* pada wanita dengan adenomiosis telah dievaluasi oleh Andreeva (2020). Studi *multicenter*, *open label*, dan *observasional* ini melibatkan 463 wanita dengan adenomiosis yang mengalami perdarahan menstruasi berat dan diberikan *triptorelin* 3,75 mg setiap empat minggu selama enam bulan. Hasil studi menunjukkan bahwa pemberian *triptorelin* dapat memperbaiki gejala pada pasien adenomiosis secara signifikan. Pada kunjungan ketiga, yaitu enam bulan setelah injeksi *triptorelin* terakhir, terdapat peningkatan yang signifikan dari *baseline* pada proporsi pasien terhadap beberapa parameter, antara lain pasien tanpa keluhan dismenoreia sebesar 83,4%, tanpa perdarahan abnormal uterus sebesar 94%, dan tanpa nyeri panggul sebesar 79,3%. Secara keseluruhan, sebanyak 92,4% pasien menunjukkan respons terhadap terapi pada kunjungan ketiga tersebut. Pemberian *triptorelin* juga berdampak pada perbaikan fertilitas

pada subjek dalam penelitian ini, di mana sebanyak 24,9% pasien melaporkan kehamilan dalam rentang waktu sembilan bulan dari injeksi terakhir.<sup>19</sup>

Berbagai penelitian telah menunjukkan efektivitas *triptorelin* pada terapi endometriosis. *Triptorelin* sebagai agonis GnRH kerja panjang terbukti dapat memberikan efek supresif terhadap FSH dan LH dengan durasi aksi yang lebih lama serta terbukti efektif dalam mengurangi nyeri maupun lesi terkait endometriosis. Pemberian *triptorelin* dengan *regimen* tiap 6 minggu memberikan efikasi yang sebanding dengan *regimen* tiap 4 minggu. Pemberian dengan interval setiap enam minggu memberikan dampak pada penurunan biaya terapi hingga sepertiga dari biaya terapi, meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, serta menurunkan risiko efek samping selama pengobatan. Dengan demikian, *triptorelin* dapat dijadikan rekomendasi pilihan terapi dalam tata laksana endometriosis pada pasien yang bersedia dan/atau menghendaki terapi menggunakan agonis GnRH.<sup>16</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Becker CM, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244–56. doi:10.1056/NEJMra1810764.
3. Gete DG, et al. Impact of endometriosis on women's health-related quality of life: a national prospective cohort study. Maturitas. 2023;174:1–7. doi:10.1016/j.maturitas.2023.04.272.
4. World Health Organization (WHO). Endometriosis. Updated 24<sup>th</sup> March 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> cited 12<sup>th</sup> November 2023.
5. Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. Clin Obstet Gynecol. 2017;60(3):485–96. doi:10.1097/GGR.0000000000000292.
6. HIFERI-POGI. Konsensus tata laksana nyeri endometriosis. Jakarta. 2017.
7. Barbara G, et al. Medical treatment for endometriosis: tolerability, quality of life and adherence. Front Glob Womens Health. 2021;2:729601. doi:10.3389/fgwh.2021.729601.
8. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(10):1109–25. doi:10.1080/14656566.2018.1494154.
9. Kumar P and Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: understanding advantages and limitations. J Hum Reprod Sci. 2014;7(3):170–4. doi:10.4103/0974-1208.142476.
10. Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. N Engl J Med. 2008;359(11):1136–42. doi:10.1056/NEJMct0803719.
11. Bergqvist A, et al. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. Fertil Steril. 1998;69(4):702–8. doi:10.1016/s0015-0282(98)00019-3.
12. Leone Roberti Maggiore U, et al. Triptorelin for the treatment of endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(8):1153–79. doi:10.1517/14656566.2014.916279.
13. Broekmans FJ, et al. Pituitary and ovarian suppression after early follicular and mid-luteal administration of a LHRH agonist in a depot formulation: decapeptyl CR. Gynecol Endocrinol. 1992;6(3):153–61. doi:10.3109/09513599209015549.
14. Tse CY, Chow AM, Chan SC. Effects of an extended-interval dosing regimen of triptorelin depot on the

- hormonal profile of patients with endometriosis: prospective observational study. *Hong Kong Med J.* 2000;6(3):260-4.
- 15. Vercellini P, et al. Mitigating the economic burden of GnRH agonist therapy for progestogen-resistant endometriosis: why not? *Hum Reprod Open.* 2023;2023(2):hoad008. doi:10.1093/hropen/hoad008.
  - 16. Kang JL, et al. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist and an extended-interval dosing regimen in the treatment of patients with adenomyosis and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(2):73-7. doi:10.1159/000258683.
  - 17. Matteo M, et al. Pituitary desensitization for eight weeks after the administration of two distinct gonadotrophin-releasing hormone agonists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(1):77-80. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.09.018.
  - 18. Wong AY, Tang L. An open and randomized study comparing the efficacy of standard danazol and modified triptorelin regimens for postoperative disease management of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1522-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.12.020.
  - 19. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: a multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(3):347-54. doi:10.1002/ijgo.13341.

# MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086