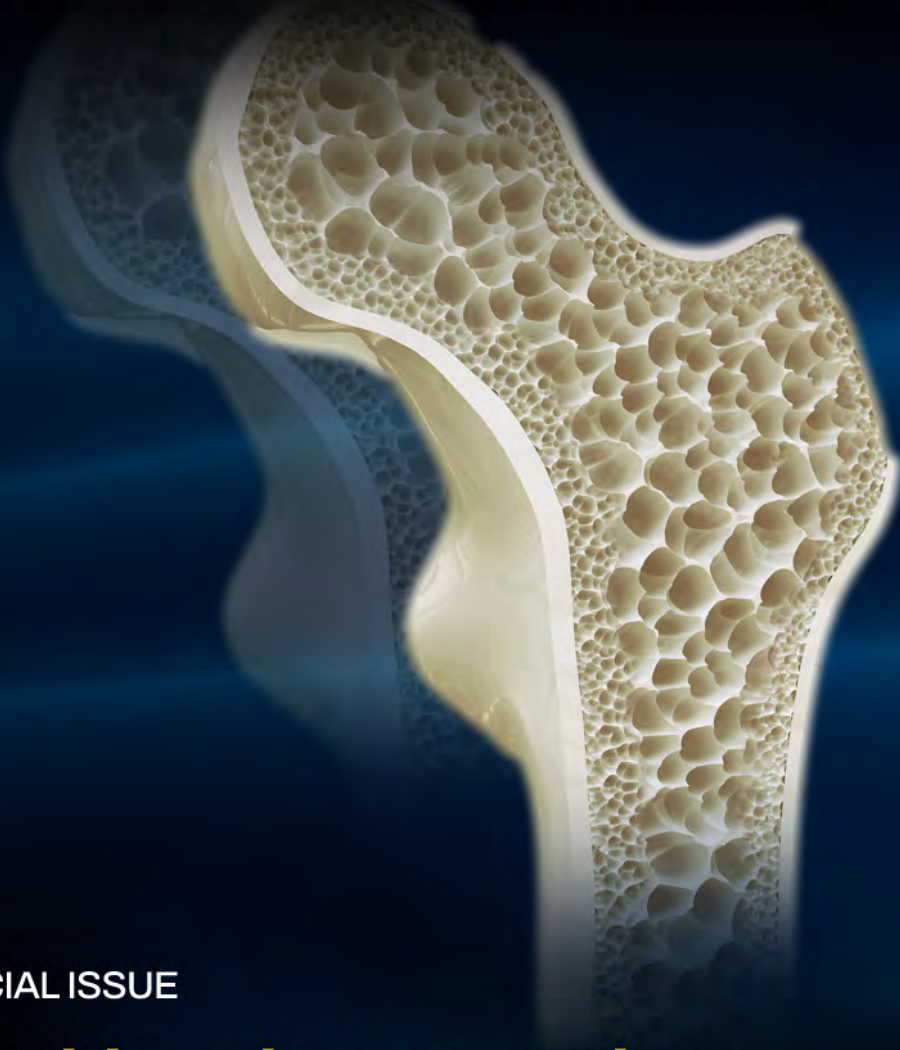


MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

Nutritional Intervention in Osteoporosis: An Overlooked Management in Primary Care

The Use of Predimenol For Nonspecific, Mild-to-Moderate Headache: Case Series

hal. 6

BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

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

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

apt. Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed.

dr. Prihatini Hendri.

dr. Lubbi Ilmiawan, M. Biotek.

apt. Puji Rahayu, S.Farm.

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

apt. Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si.

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

apt. Asvinastuti Rikasih, S.Farm.

apt. Marlina Rosalinda S., S.Farm.

apt. Kartika Widyanti, S.Farm.

apt. Natur Yasinka, S.Farm.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

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

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

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

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

Corporate Graphic Design Team

Alverina Fitrićia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

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

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

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

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15424

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

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

Contents

- 2 Instruction for Authors

3 PERSPECTIVE

CASE REPORT

- 6 The Use of Predimenol For Nonspecific,
Mild-to-Moderate Headache: Case Series
- 11 Pencitraan untuk Diagnosis Sindrom
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: Laporan Kasus

MEDICAL REVIEW

- 16 *Nutritional Intervention in Osteoporosis: An Overlooked
Management in Primary Care*
- 24 Terapi Osteoporosis Terbaru: Tinjauan Komprehensif
Farmakologis
- 32 Fraksi Bioaktif dan Inovasi Terapeutik: Jembatan
Etnofarmasi dan Sains Modern

PATIENT COMPLIANCE

- 43 Kenali dan Waspada! Risiko Keracunan *Paracetamol*

CONTRIBUTION

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

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

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

ARTICLES IN JOURNALS

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

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

- Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
- Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
- Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
- Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
- Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neuro-physiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
- Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Pimme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
- Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
- Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
- Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
- Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995
- ELECTRONIC MATERIAL
- Journal article on the Internet
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
- Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
- Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
- Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
- CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

Terapi Terbaru untuk Osteoporosis: Perkembangan Intervensi Farmasi dan Terapi Penunjang

Prof. Raymond R. Tjandrawinata

Dexa Group

Osteoporosis adalah penyakit metabolik tulang paling umum yang ditandai dengan penurunan massa tulang serta gangguan mikroarsitektur tulang yang menyebabkan peningkatan risiko fraktur.¹ Penyakit ini sering kali berkembang secara diam-diam tanpa gejala yang jelas hingga terjadi patah tulang, yang umumnya terjadi pada pergelangan tangan, pinggul, serta tulang belakang.² Faktor risiko utama osteoporosis meliputi usia lanjut, defisiensi hormon, malnutrisi, gaya hidup sedenter, serta penggunaan obat-obatan tertentu yang memengaruhi keseimbangan metabolisme tulang.³ Dengan semakin meningkatnya angka harapan hidup di berbagai negara, osteoporosis menjadi tantangan kesehatan global yang tidak hanya berdampak pada individu tetapi juga pada sistem kesehatan secara keseluruhan.⁴

Seiring dengan meningkatnya pemahaman mengenai patofisiologi osteoporosis, berbagai strategi telah dikembangkan untuk mencegah dan menangani penyakit ini secara lebih efektif. Pendekatan dalam penanganan osteoporosis berfokus pada dua aspek utama, yaitu menjaga kepadatan mineral tulang serta mengurangi risiko fraktur.⁵ Intervensi di dunia farmakologi telah mengalami perkembangan pesat dengan hadirnya berbagai metode baru yang bertujuan untuk menghambat proses degradasi tulang sekaligus merangsang pembentukan tulang baru.² Meskipun demikian, terapi farmasi tidak dapat berdiri sendiri dan perlu dikombinasikan dengan pendekatan lain seperti perubahan gaya hidup, terapi nutrisi, serta latihan fisik yang berkelanjutan guna memperoleh hasil yang optimal.⁶

Selain terapi farmakologi, nutrisi memegang peran penting dalam menjaga kesehatan tulang. Asupan kalsium dan vitamin D yang cukup sangat diperlukan untuk mempertahankan keseimbangan metabolisme tulang.⁷ Kalsium berfungsi sebagai komponen utama dalam pembentukan tulang, sedangkan vitamin D berperan dalam meningkatkan penyerapan kalsium dari usus serta menjaga keseimbangan mineral dalam tubuh.³ Kekurangan kedua komponen nutrisi tersebut dapat menyebabkan gangguan homeostasis tulang yang pada akhirnya mempercepat proses degeneratif, oleh karena itu, suplementasi yang tepat serta pola makan bergizi seimbang menjadi bagian yang tidak terpisahkan dalam strategi pencegahan dan pengelolaan osteoporosis.⁴

Di samping faktor nutrisi, aktivitas fisik juga memiliki dampak signifikan dalam memperkuat struktur tulang serta meningkatkan keseimbangan dan koordinasi tubuh. Latihan beban (*resistance training*) yang dikombinasikan dengan latihan keseimbangan (*balance training*) telah terbukti meningkatkan kepadatan mineral tulang serta memperkuat jaringan otot yang berperan dalam menopang kerangka tubuh.⁶ Aktivitas fisik yang teratur juga membantu mengurangi risiko jatuh, yang merupakan penyebab utama fraktur pada penderita osteoporosis.² Program latihan yang disesuaikan dengan kondisi fisik pasien dapat memberikan manfaat yang optimal dalam meningkatkan kekuatan serta fleksibilitas tubuh, yang pada akhirnya mendukung kualitas hidup yang lebih baik.⁵

Gaya hidup sehat berkontribusi besar dalam mencegah osteoporosis. Kebiasaan seperti konsumsi makanan bergizi,

paparan sinar matahari yang cukup untuk menunjang sintesis vitamin D, serta menghindari faktor risiko seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebihan, dapat membantu menjaga kesehatan tulang dalam jangka panjang.³ Edukasi kepada masyarakat mengenai pentingnya pencegahan sejak dini juga menjadi aspek yang tidak kalah penting dalam menekan angka kejadian osteoporosis, terutama pada kelompok usia muda yang masih dalam fase pembentukan massa tulang maksimal.⁴

Meskipun terapi dan strategi pencegahan osteoporosis telah mengalami kemajuan yang signifikan, tetap ada tantangan, terutama dalam hal aksesibilitas terhadap terapi serta kepatuhan pasien dalam menjalankan pengobatan dan modifikasi gaya hidup. Oleh karena itu, pendekatan berbasis personalisasi pengobatan semakin ditekankan dalam manajemen osteoporosis, di mana strategi terapi disesuaikan dengan kondisi klinis, faktor ekonomi, serta tingkat kepatuhan pengobatan pada masing-masing pasien.^{1,5} Dengan adanya pendekatan yang lebih terintegrasi dan berbasis bukti, diharapkan terapi osteoporosis dapat lebih efektif dalam menekan angka kejadian fraktur serta meningkatkan kualitas hidup pasien.²

Pada masa depan, penelitian di bidang osteoporosis terus berkembang dengan hadirnya berbagai inovasi dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Dengan kombinasi terapi yang tepat, dukungan nutrisi, serta gaya hidup sehat, pasien osteoporosis memiliki peluang lebih besar untuk mempertahankan kesehatan tulang mereka serta menjalani hidup yang lebih aktif dan berkualitas.⁴ Kesadaran dan pemahaman yang lebih luas mengenai pentingnya kesehatan tulang sejak dini akan menjadi kunci utama dalam mengurangi dampak osteoporosis di tingkat individu maupun masyarakat secara keseluruhan.⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Alswat KA. Gender disparities in osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2017;9(5):382–7. <https://doi.org/10.14740/jocmr2970w>.
2. Lewiecki EM. Osteoporosis. In: *metabolic bone diseases: a case-based approach*. 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03694-2>.
3. Dimiyati KF. Correlations between physical activity, smoking habit and attitude in elderly with incidence of osteoporosis. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2017;5(1):107–17. <https://doi.org/10.20473/jbe.v5i12017.107-117>.
4. Cooper C, Ferrari S. IOF compendium of osteoporosis. International Osteoporosis Foundation. 2019;2nd Ed:1–76.
5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2015;26(7):2045–7. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3037-x>.
6. Stanghelle B, Bentzen H, Giangregorio L, Pripp AH, Skelton DA. Effect of a resistance and balance exercise programme on physical fitness, health-related quality of life and fear of falling in older for women with osteoporosis and vertebral fracture: a randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2020;31(6):1069–78. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05256-4>.
7. Faizah LN, Fitranti DY. Hubungan asupan protein, fosfor, dan kalsium dengan kepadatan tulang pada wanita dewasa awal. *Journal of Nutrition College*. 2015;4(4):335–41. <https://doi.org/10.14710/jnc.v4i4.10106>.

The Use of Predimenol For Nonspecific, Mild-to-Moderate Headache: Case Series

Rizaldy Taslim Pinzon, Andre Darmawan Wiyono

Neurology Department, Duta Wacana Christian University School of Medicine, Yogyakarta

Abstract

Headache is a major healthcare concern worldwide. Adequate headache management is a widespread clinical concern, either using prescription or over-the-counter (OTC) nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The use of NSAIDs for headache has been associated with several risk of cardiovascular (CV), renal, and gastrointestinal (GI) complications. There were certain patients are at increased risk of using these agents. The use of NSAIDs results in small but consistent increases in the risk of cardiovascular events and kidney problem. We report case series of primary headache conditions with GI comorbidities. After careful history taking, neurological examination, and imaging, we used paracetamol and Predimenol for one week. The use of Predimenol was effective in reducing headache severity without any significant side effects.

Keywords: headache, primary type, Predimenol, high risk, NSAID

Abstrak

Sakit kepala merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang menjadi perhatian global. Tata laksana yang adekuat untuk sakit kepala, baik menggunakan obat yang dapat dibeli secara mandiri tanpa resep dokter maupun menggunakan obat keras seperti golongan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) juga menjadi perhatian. Penggunaan OAINS untuk sakit kepala berhubungan dengan adanya peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular, renal, dan gastrointestinal. Terdapat beberapa kelompok pasien yang berisiko tinggi untuk menerima terapi dengan OAINS, karena penggunaan OAINS menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular maupun renal yang walaupun relatif kecil, namun konsisten. Kami melaporkan serial kasus sakit kepala primer dengan komorbiditas gastrointestinal. Setelah dilakukan pemeriksaan riwayat yang menyeluruh, pemeriksaan neurologi, dan imaging, kami memberikan terapi berupa *paracetamol* dan Predimenol selama satu minggu. Penggunaan Predimenol terbukti efektif dalam menurunkan intensitas nyeri tanpa laporan efek samping yang signifikan.

Kata kunci: sakit kepala, tipe primer, Predimenol, risiko tinggi, OAINS

Introduction

Headache is major clinical concern worldwide. Headache comprises a significant portion of emergency department and outpatient clinic visit.¹ While the majority of headache cases are benign, they may contribute to significant impact of daily living. The primary goal in managing headache is careful analysis of the history and physical examination to determine which patients are at risk for serious underlying causes.^{1,2} The physicians must choose which patients that require immediate further testing, such as imaging, to confirm the diagnosis and direct the proper management.^{2,3}

In addition to diagnosing life-threatening causes of headaches, we must carefully treating common primary headache disorders.^{2,3} The adequate and correct management of primary headache may improve patients' outcomes.³ The

nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most prescribed pharmacologic therapies worldwide for the treatment of pain and headache. Recent reviews have shown that NSAID use is not completely safe. There were various gastrointestinal (GI), renal, and cardiovascular (CV) adverse events that appear in the use both traditional NSAIDs (tNSAIDs) and cyclooxygenase 2 (COX-2)-selective NSAIDs (coxibs).^{4,5} In these case series, we report our clinical experience in using Predimenol for primary headache management in patient with high-risk GI problem.

Case series

There were four cases of primary headache reported in this paper. All patients received treatment at neurology clinic of Bethesda Hospital Yogyakarta. Diagnosis of primary headache was confirmed by physical/neurological examination and imaging. Standardized radiological examinations (plain brain CT or plain brain MRI) were carried out on all patients by well-trained radiologists. The results of all brain scan/ MRI have excluded other serious cases.

Data regarding pain intensity before and after one week therapy was measured using a standardized numeric pain scale (0–10). All patients had moderate pain (4–6) before starting therapy. Nonpharmacological management with education including avoiding headache trigger were given to all patients. Information regarding comorbidities and concomitant medications was obtained in a standardized manner from the electronic medical record module at Bethesda Hospital Yogyakarta. All patients were reported to had gastrointestinal conditions (chronic dyspepsia, NSAID intolerance, history of gastric bleeding, history of heartburn, use of preparations for heartburn) as proven by the doctor's diagnosis and accompanying treatment at medical record.

Calculation of gastrointestinal risk grading showed that all patients had moderate-to-high risk for gastrointestinal complications based on age, comorbidities, and concomitant medications (e.g.: low-dose aspirin). Standardized additional therapy with Predimenol (HerbaPAIN) twice daily and paracetamol 3 x 500 mg was given for one week. All patients underwent standardized pain measurement and drug safety assessment after one week.

Pain measurements were recorded at the first and second visit (after one week) using the numeric pain scale in a standardized way for all patients by trained nurses. All patients receive paracetamol 500 mg, that should be taken once every 8 hours per day. The presence of any side effect, especially if it is suspected to be associated with Predimenol was reported by the patients at the time of visit. Patients have access to contact the doctors or nurses responsible for the service if severe pain or side effects from treatment appeared.

Verbal informed consent as a part of the study was obtained from all subjects, and no identity information regarding the subject's identity was disclosed to the public. After evaluation, all subjects showed significant improvement. Table 1 shows the characteristics of the subjects in terms of severity of pain and comorbidities.

Table 1. Characteristic of nonspecific, mild-to-moderate headache patients

Identity (age/sex)	Pain complaint	Initial NPS/ Evaluation NPS
34/female	Nonspecific, tight band bilateral headache, no nausea, no vomitus, high-risk GI	5/2
45/female	Nonspecific, tight band bilateral occipital headache, little nausea, no vomitus, high-risk GI	6/1
42/female	Nonspecific, pulsating and tight band bilateral headache, no nausea, no vomitus, high-risk GI	5/2
43/female	Nonspecific, pressure like bilateral occipital headache, no nausea, no vomitus, high-risk GI	6/2

NPS: neuropathic pain scale

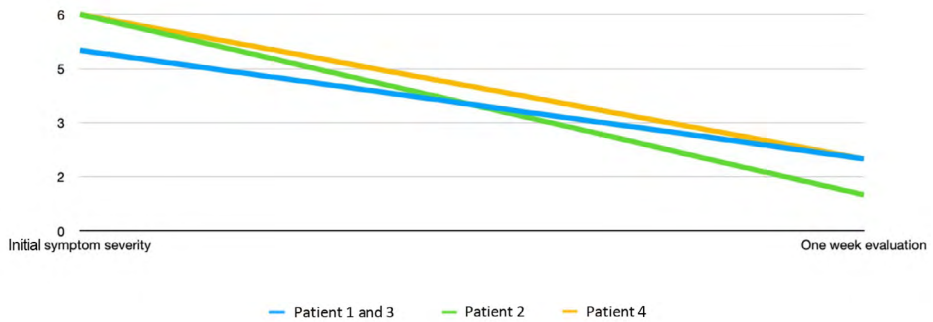


Table 1

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Initial symptom severity	5	6	5	6
One week evaluation	2	1	2	2

Figure 1. Comparison between initial symptom severity and results of one week evaluation after addition of Predimenol to paracetamol therapy

Based on the result and literature review, we proposed the positioning of Predimenol in the management of headache. This positioning is based on its efficacy and safety in previous studies and in these case series.

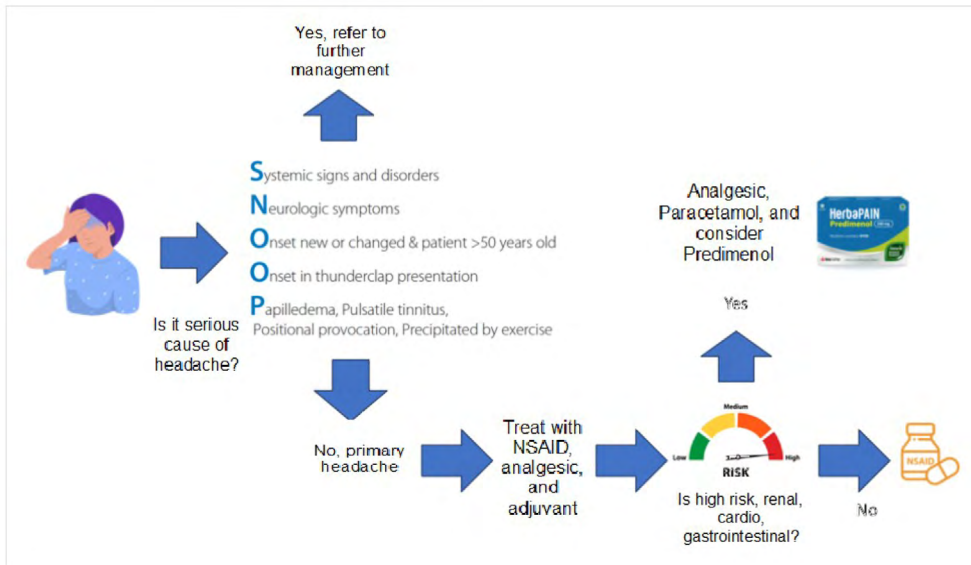


Figure 2. Our proposed positioning of Predimenol (HerbaPAIN) in patients with primary nonspecific headache

Discussion

We report 4 cases of patients with primary headache who received additional therapy with Predimenol. We have excluded any possibility of serious causes of the headache. The results showed a decrease in pain intensity after additional therapy with Predimenol (HerbaPAIN). All patients were diagnosed as primary nonspecific headache in a standardized manner using clinical, neurological, and imaging examinations (brain CT/MRI). All patients were reported to have gastrointestinal (GI) comorbidities. The results showed that Predimenol in combination with paracetamol could reduce pain intensity more than 50% from baseline in all cases.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most prescribed pharmacologic therapies for headache patients worldwide due to their analgesic efficacy. Recent reviews showed that the use of NSAIDs is correlated with various gastrointestinal (GI), renal, and cardiovascular (CV) adverse events. These adverse events have emerged with both traditional NSAIDs (tNSAIDs) and cyclooxygenase 2 (COX-2)-selective NSAIDs (coxibs).⁶

NSAIDs are not always appropriately prescribed and used. Previous reviews have called attention to the high prevalence of inappropriate and prolonged prescription of these medications. The chronic use of NSAIDs, especially in elderly patients, is known to carry risks to the gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) system by increasing the risk of GI bleeding and thromboembolic events. Long-term use and high dose of coxibs are also known to increase CV risk. In addition, nonselective NSAIDs may have a similar deleterious CV side effects.^{6,7}

Previous reports have demonstrated increased cardiovascular risk with selective COX-2 inhibitors. The use of nonselective NSAIDs with high COX-2 inhibition (e.g., diclofenac) seemed to have higher cardiovascular risk, whereas nonselective NSAIDs with high COX-1 inhibition (e.g., naproxen, aspirin, ibuprofen) seemed to have higher gastrointestinal risk.^{6,7}

In our case series, we report the benefit of Predimenol for reducing pain intensity in headache patients. The benefit of Predimenol from several previous studies and the literature review showed its potential positioning as an effective anti-inflammatory agent with good safety profile (**Figure 2**).

The analgesic and anti-inflammatory benefit of Predimenol, a bioactive extract from *Phaleria macrocarpa*, was well established from previous literature and reports. *Phaleria macrocarpa* demonstrated a potent analgesic property using the stretching method with different doses of ethanol (70%) extracts of *P. macrocarpa* leaves (0.25 g/kg body weight (BW); 0.50 g/kg BW; and 0.75 g/kg BW) that were administered orally to *M. Musculus* (mice).⁹ Mixtures of *P. macrocarpa* fruits and *Nigella sativa* seeds, namely DLBS0533, were reported to exert anti-inflammatory properties by inhibition of COX-2 and nitric oxide (NO).⁸ At doses of 156 mg/kg of body weight, DLBS0533 demonstrated very powerful anti-inflammatory property by reducing edema thickness in carrageenan-induced male Swiss mice. The reduction effect was comparable to 9.1 mg/kg BW of diclofenac potassium.⁸

One of the superiority of Predimenol is its ability to inhibit nitric oxide (NO). Recent evidence indicates that NO regulates blood flow and arterial diameters in the head and is involved in nociceptive processing. Research also suggests that NO plays a role in headaches, and therefore, blocking NO production pathway may be a target for new drugs development for the treatment of headaches.⁹ Relatively small sample size and short term follow up are the major limitations of the previous reports. Further clinical trials are warranted to confirm its medical benefit.

Conclusion

We report case series of primary headache that treated with Predimenol. The use of Predimenol in combination with paracetamol for one week was effective in reducing pain intensity without any significant side effects.

Ethics

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

DAFTAR PUSTAKA

1. Baraness L, Baker AM. Acute headache. [Updated 2023 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. May A. Hints on diagnosing and treating headache. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):299–308.
3. Onderwater GLJ, van Dongen RM, Zielman R, Terwindt GM, Ferrari MD. Primary headaches. *Handb Clin Neurol.* 2017;146:267-84.
4. Murphy C, Hameed S. Chronic headaches. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5. Pari E, Rinaldi F, Gipponi S, Venturelli E, Liberini P, Rao R, *et al.* Management of headache disorders in the emergency department setting. *Neurol Sci.* 2015;36(7):1153–60.
6. Ho KY, Cardosa MS, Chaiamnuy S, Hidayat R, Ho HQT, Kamil O, *et al.* Practice advisory on the appropriate use of NSAIDs in primary care. *J Pain Res.* 2020;13:1925–39.
7. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(3):373–84.
8. Ahmad R, Mazlan MKN, Aziz AFA, Gazzali AM, Rawa MSA, Wahab HA. *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.: An updated review of pharmacological effects, toxicity studies, and separation techniques. *Saudi Pharm J.* 2023;31(6):874–88.
9. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache. *Neurotherapeutics.* 2010;7(2):183–90.

Pencitraan untuk Diagnosis Sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: Laporan Kasus

Bella Negustin,¹ Yoki Citra Perwira,² Jeffy Winarta Wahjudi,² Taufik Wirayudi³

¹RSIA Ibnu Sina Grogol

²RS Siloam Jember

³Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia

Abstrak

Sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) adalah kelainan pada wanita yang memiliki ciri-ciri seks sekunder dan kariotipe wanita normal (46,XX), yang ditandai dengan vagina bagian atas tidak berkembang dan rahim hanya berkembang sebagian atau tidak berkembang sama sekali (aplasia uterus). Kasus ini tergolong sangat jarang terjadi, dan diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI). **Kasus:** Seorang wanita berusia 25 tahun dengan keluhan kesulitan berhubungan seksual melalui vagina karena penetrasi tidak sempurna dan tidak pernah menstruasi (amenore). Hasil pemeriksaan MRI menunjukkan adanya hipoplasia uterus yang mengarah pada MRKH tipe A. Selanjutnya pasien dirujuk ke rumah sakit yang mampu melakukan tindakan neovagina. **Kesimpulan:** MRKH merupakan penyakit yang jarang terjadi. Keluhan sulit berhubungan seksual melalui vagina dan tidak menstruasi merupakan salah satu tanda kelainan agenesis vagina. Diagnosis dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang seperti MRI untuk mendapatkan gambaran struktur dan anatomi saluran reproduksi beserta organ sekitarnya.

Kata kunci: agenesis vagina, amenore, aplasia uterus, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRI

Abstract

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome is a disorder in women who have secondary sexual characteristics and normal female karyotype (46,XX), characterized by the underdevelopment of the upper part of the vagina and partial or complete absence of the uterus (uterine aplasia). This condition is very rare, and diagnosis can be made through magnetic resonance imaging (MRI). **Case:** A 25-year-old woman presented with difficulties in vaginal intercourse due to incomplete penetration and had never menstruated (amenorrhea). MRI examination results showed uterine hypoplasia leading to MRKH type A. The patient was referred to a hospital capable of performing neovagina procedures. **Conclusion:** MRKH is a rare disease. Difficulty in vaginal intercourse and the absence of menstruation are signs of vaginal agenesis. Diagnosis can be established through anamnesis, physical examination, and imaging such as MRI to observe of the structure and anatomy of the reproductive tract and surrounding organs.

Keywords: vaginal agenesis, amenorrhea, uterus aplasia, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRI

Pendahuluan

Sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) adalah penyebab paling umum dari amenore primer yang diketahui dapat terjadi pada 1 dari 5.000 bayi perempuan yang lahir, dan umumnya terdiagnosis pada masa remaja.¹ Sindrom MRKH dapat dibedakan menjadi dua tipe, yakni *simple syndrome* atau tipe I dan *complex syndrome* atau tipe II. Pada MRKH tipe II, dapat dijumpai malformasi lain pada uterus dan ginjal yang dikenal dengan *Müllerian duct aplasia-renal agenesis-cervicothoracic somite dysplasia* (MURCS), serta kelainan pada beberapa organ lainnya. MRKH tipe I merupakan tipe

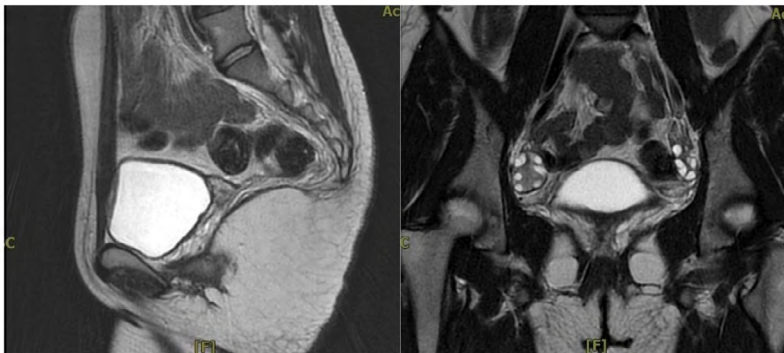
MRKH dengan gambaran aplasia vagina-uterus yang lebih kecil proporsinya dibandingkan pada tipe II, dan lebih banyak ditemukan pada awal maupun sepanjang periode usia remaja, disebabkan pada masa remaja akan terlihat gejala pertama berupa amenore primer meskipun ciri-ciri seks sekunder dan alat kelamin luar normal.²

Pada kasus MRKH, hasil evaluasi saluran reproduksi menunjukkan bahwa pasien tidak memiliki rahim serta 2/3 bagian atas vagina, sehingga akan ada laporan kesulitan dalam melakukan hubungan seksual. Pasien MRKH yang ditemukan dengan rahim yang terbentuk parsial umumnya mengeluhkan nyeri panggul. Sekalipun memiliki ovarium dengan struktur dan fungsi yang normal, tanpa rahim yang berfungsi baik, maka kehamilan tidak dapat terjadi.^{2,3}

Tulisan ini membahas suatu temuan kasus di mana terdapat pasien yang tidak mengalami menstruasi dan kesulitan untuk berhubungan seksual melalui penetrasi vagina. Tidak mengalami menstruasi dan kesulitan berhubungan seksual merupakan gejala dari MRKH. Laporan kasus ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai penegakkan diagnosis MRKH berdasarkan hasil pemeriksaan yang dilakukan.³

Kasus

Seorang wanita berusia 25 tahun datang ke poli obstetri dan ginekologi rumah sakit dengan keluhan berupa sulit berhubungan seksual melalui vagina karena penetrasi tidak sempurna dan tidak pernah menstruasi sejak lama. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan penunjang dengan *magnetic resonance imaging* (MRI). Hasil MRI mengarah pada sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) tipe A (tipe I), hipoplasia uterus, dengan ginjal yang normal. Pasien dirujuk ke rumah sakit yang mampu melakukan tindakan neovagina.



Gambar 1. Hasil MRI pada pasien menunjukkan tampak 2/3 proksimal vagina, tak tampak 1/3 distal vagina dengan diameter ±0,13 cm, tampak hipoplasia uterus

Diskusi

Sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) adalah kelainan pada wanita yang memiliki ciri-ciri seks sekunder dan kariotipe wanita normal (46,XX), yang ditandai dengan vagina bagian atas tidak berkembang dan rahim hanya berkembang sebagian atau tidak berkembang sama sekali (aplasia uterus).¹ Wanita dengan ciri-ciri seks sekunder normal dan alat kelamin luar yang normal dapat didiagnosis dengan MRKH jika terdapat gejala awal berupa amenore primer.² Sebagian pasien dengan sindrom MRKH, baik tipe I atau tipe II yang tidak memiliki rahim atau memiliki kelainan anatomi berupa tidak terbentuknya 2/3 bagian atas vagina, dapat mengalami kesulitan dalam berhubungan seksual.^{2,3} Pada kasus wanita yang masih memiliki ovarium namun tidak memiliki rahim, maka wanita tersebut tidak dapat mengalami kehamilan. Pasien dengan MRKH tipe II memiliki kelainan yang melibatkan beberapa organ lain seperti ginjal, tulang, telinga, dan pada kasus yang lebih jarang juga kelainan jantung.^{1,2}

Sindrom MRKH diduga berkaitan dengan ketidaksertaan Müllerian *inhibiting factor* (MIF) atau hormon anti-Müllerian (anti-Müllerian hormone/AMH), yang menyebabkan kegagalan perkembangan saluran Müllerian sebagai struktur primitif organ reproduksi perempuan.² Saluran Müllerian secara normal mengalami perpanjangan pada saat janin perempuan berada pada minggu ke-8 sampai 16 kehamilan, kemudian mengalami fusi, kanalisasi, dan resorpsi septum pada saluran Müllerian yang pada akhirnya akan membentuk struktur reproduksi. Pada periode ini, saluran Wolffian umumnya mengalami penyusutan, namun terdapat hipotesis bahwa saluran tersebut berfungsi sebagai pemandu bagi terbentuknya saluran Müllerian dan berkembang menjadi bagian dari vagina. Epooforon dari hilus ovarium dapat mewakili bagian kranial dari saluran Wolffian, sedangkan saluran Gartner dapat mewakili bagian ekor. Selain itu, bulbus sinovaginal yang berkembang untuk menghasilkan jaringan selaput dara diproduksi oleh sinus urogenital. Dinding posterior sinus urogenital mengalami invaginasi setelah sisi ekor vagina mengembang, membentuk selaput dara. Struktur ini menjaga rongga sinus urogenital dan lumen vagina tetap terpisah hingga akhir perkembangan embrio, dan umumnya akan pecah sebelum kelahiran.³

Pada periode perkembangan yang khas, yang terjadi antara minggu ke-4 dan ke-7, alat kelamin luar janin laki-laki dan perempuan sebanding. Meskipun pemisahan lengkap tidak teramati sampai minggu ke-12, ciri-ciri seksual yang berbeda dapat terlihat jelas sejak minggu ke-9. Tuberkulum genital dibentuk oleh proliferasi mesenkim pada permukaan tengkorak membran kloaka. Tuberkulum genital berkembang menjadi klitoris tanpa disertai adanya *testosterone* maupun *dihydrotestosterone*, dan lipatan labioskrotum tidak menyatu, sehingga menyisakan labia minora dan mayora. Karena saluran paramesonefros dan mesonefros berkaitan erat, kelainan pada saluran kemih sering dikaitkan dengan kelainan pada alat kelamin wanita. Kegagalan tunas ureter untuk tumbuh dari ujung ekor saluran Wolffian juga terkait dengan kegagalan saluran Müllerian. Oleh karena itu, pada kasus agenesis saluran Müllerian, ginjal mungkin tidak ada di sisi ipsilateral, sehingga sangat penting untuk dilakukan pemeriksaan saluran kemih yang lengkap pada setiap pasien yang memiliki kelainan Müllerian.³

Malformasi vagina bawaan dan ketiadaan atau hipoplasia serviks, rahim, dan tuba falopi merupakan ciri khas dari MRKH. Pada wanita dengan MRKH, baik genitalia eksternal, pertumbuhan rambut kemaluan, rambut ketiak, dan rambut payudara, serta fungsi ovarium, semuanya dalam kondisi normal. Karena kelainan urologi dan tulang sering dikaitkan dengan pasien MRKH, pencitraan panggul, termasuk USG dan MRI, dapat digunakan untuk mengevaluasi vagina, rahim, ovarium, dan ginjal.^{4,5}

Pada kasus ini, hasil MRI pasien menunjukkan tanda dari kelainan sindrom MRKH yaitu hipoplasia uterus. Tidak adanya uterus dan vagina secara kongenital dapat pula disebut aplasia Müllerian atau agenesis Müllerian. Pasien agenesis Müllerian klasik yaitu pasien yang memiliki kantung vagina dangkal dengan kedalaman hanya sekitar 1–2 inci.^{4,5} Selain itu, pasien juga tidak memiliki serviks, rahim, dan vagina bagian atas.^{6,7} Setelah pemeriksaan luar, pasien ditemukan memiliki karakteristik seksual sekunder perempuan yang normal (perkembangan payudara dan rambut kemaluan, keduanya pada skala Tanner 5), dan memiliki genitalia eksternal yang normal. Pada waktu yang sama, vagina mengecil menjadi lekukan vagina sedalam 2–7 cm.⁸

Sindrom MRKH secara umum terbagi menjadi dua jenis. Gejala dan tanda yang membedakan dua tipe ini terlihat pada organ yang terpengaruh. Salah satu tanda pertama dan umum dari sindrom ini adalah tidak ada menstruasi hingga usia 16 tahun. Pada tipe I, terdapat abnormalitas vagina dan tidak adanya rahim, namun tidak ada kelainan pada organ lainnya. Dikarenakan kelainan ini, hubungan seksual akan terasa menyakitkan dan sulit bagi pasien.^{9,10,11}

Gejala MRKH tipe II relatif mirip dengan tipe I, namun diikuti dengan kelainan pada organ lain, umumnya ginjal dan tulang belakang. Kelainan pada organ lain di antaranya berupa gagal ginjal yang disebabkan karena posisi ginjal yang tidak normal atau hilang, kelainan tulang, gangguan pendengaran, cacat jantung, dan komplikasi lainnya. Pada kasus MRKH,

pasien tidak dapat mengalami kehamilan walaupun ovarium berfungsi normal, atau bila memungkinkan kehamilan dapat diupayakan melalui teknologi reproduksi berbantu (*assisted reproductive technology/ART*).^{9,10,11}

Dalam mendiagnosis sindrom MRKH, selain anamnesis juga dilakukan beberapa pemeriksaan penunjang seperti *transabdominal ultrasonography* (USG). Pemeriksaan ini relatif sederhana dan bukan merupakan metode invasif. Teknik ini dapat menunjukkan ketiadaan struktur uterus antara kandung kemih dan rektum.¹ Dibandingkan dengan USG, MRI lebih sensitif dan spesifik dalam mendiagnosis sindrom MRKH. Dalam evaluasi aplasia uterus dengan MRI, kemungkinan visualisasi yang lebih akurat dapat membuat abnormalitas terlihat jelas, selain itu hasil MRI juga dapat menunjukkan adanya kelainan pembentukan ginjal dan tulang.¹ Anestesi dan rawat inap diperlukan untuk melakukan *celioscopy*, sebuah tes invasif untuk memeriksa rongga abdomen dengan endoskopi melalui dinding abdominal. Saat ini, wanita yang akan menjalani prosedur neovagina (terapi intervensi) merupakan kandidat utama untuk melakukan *celioscopy*. Dalam hal status biologis, pasien MRKH secara konsisten memiliki kariotipe 46, XX, tanpa kelainan kromosom yang terlihat.¹

Magnetic resonance imaging (MRI) harus digunakan untuk menguraikan anatomi dalam situasi yang kompleks, tetapi USG harus selalu menjadi pemeriksaan pertama yang dilakukan pada pasien yang mungkin memiliki kelainan pada saluran kelamin. Sebagai *gold standard* untuk pencitraan, MRI telah dikenal luas dalam pemeriksaan kelainan genital.⁵

Morten dkk. (2020) dalam jurnalnya menyebutkan bahwa MRI adalah metode *gold standard* untuk diagnosis agenesis uterovaginal, karena sifatnya yang noninvasif dan lebih superior dari *computed tomography* (CT) scan dalam menunjukkan struktur Müllerian, ovarium, dan malformasi ekstras genital. Dalam kesimpulannya, Govindarajan, dkk. (2008) menyebutkan bahwa MRI dapat diandalkan dalam membenarkan adanya anomali uterus Müllerian dan anomali ginjal sehingga berguna dalam proses pengobatan MRKH.^{1,14,15}

Pasien dengan agenesis vagina diobati dengan kombinasi konseling, dukungan psikososial, dan perbaikan nonbedah yang disesuaikan. Perawatan Frank dan Ingram, yang melibatkan pemasangan dilator vagina secara berurutan ke dalam daerah perianal, dapat digunakan untuk mengembangkan vagina pada pasien yang termotivasi. Proses ini dapat memakan waktu empat bulan hingga bertahun-tahun, tergantung pada kondisi pasien. Terdapat sejumlah pilihan seperti pembedahan vagina, laparoskopi, dan pembedahan abdomen yang tersedia untuk prosedur neovagina jika strategi nonbedah tidak berhasil.^{3,12,13}

Metode McIndoe adalah metode yang paling sering digunakan dalam prosedur neovagina. Selama proses ini, cangkok kulit yang umumnya didapatkan dari bagian bokong diposisikan di atas cetakan silikon untuk membentuk tabung dengan ujung tertutup. Selanjutnya, jaringan fibrosa pada posisi vagina yang khas dan lesung vagina dipotong melintang. Setelah itu, jaringan dipotong hingga mencapai peritoneum, kemudian cetakan diposisikan pada lubang tersebut untuk menjadi kanal vagina. Dilator harus terus digunakan selama beberapa bulan setelah cetakan diangkat untuk menjaga struktur kanal vagina buatan tersebut.^{3,12,13}

Meskipun aktivitas seksual secara teratur dapat dilanjutkan setelah prosedur bedah maupun nonbedah ini, wanita dengan MRKH tetap tidak mungkin mengalami kehamilan. Akan tetapi, terdapat pilihan dengan teknologi reproduksi berbantu seperti *in vitro fertilization* dan penggunaan *surrogate*.^{3,12,13}

Kesimpulan

Dalam mendiagnosis sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), selain dengan melakukan anamnesis diperlukan juga pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang bisa digunakan sebagai modalitas dan merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis sindrom MRKH adalah MRI.

DAFTAR PUSTAKA

1. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020;15:214. doi:10.1186/s13023-020-01491-9.
2. Pizzo A, Lagana AS, Sturlese E, Retto G, Retto A, De Dominicis R, et al. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. *ISRN Obstetrics Gynecology*. 2013;2013:628717. doi: 10.1155/2013/628717.
3. Fulghesu AM. *Good practice in pediatric and adolescent gynecology*. Cagliari: Springer International Publishing. 2018. p.36–7.
4. Callahan TL. *Obstetric and Gynecology 7th Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018. p.477.
5. Committee on Adolescent Health Care. Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(1):e35–42. doi: 10.1097/AOG.0000000000002458.
6. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*. 4th Edition. 2020. McGraw-Hill Education.
7. Chaudhary R, Dhama V, Singh S, Azad R. Vaginoplasty in Mayer Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome using amnion:a case series. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2016;5(11):3832–9. doi:10.18203/2320-1770.ijrocg20163849.
8. Morcel K, Camborieux L. Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes; Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2:13. doi: 10.1186/1750-1172-2-13.
9. Penn Medicine. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Available at <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/patient-information/conditions-treated-a-to-z/mayer-rokitansky-kuster-hauser-mrkh-syndrome> cited Feb 14th, 2025.
10. Kirsch AJ, Chief Editor: Zuckerman AL. Mayer Rokitansky Kuster Hauser (MRKH) syndrome. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/953492-overview?form=fpf> cited cited Jan 30th, 2024.
11. Miller K, Demmer J. What is MRKH syndrome? Available from <https://www.health.com/condition/sexual-health/mrkh-mayer-rokitansky-kuster-hauser-syndrome> cited Jan 30th, 2024.
12. Konar H. *DC Dutta's Textbook of Gynecology*. 7th ed. New Delhi: Japee Brothers Medical Publishers; 2016.
13. Mungadi IA, Ahmad Y, Yunusa GH, Agwu NP, Ismail S. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: surgical management of two cases. *Journal of Surgical Technique and Case Report*. 2010;2(1):39–43. doi: 10.4103/2006-8808.63725.
14. Govindarajan M, Rajan RS, Kalyanpur A, Ravikumar. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2008;1(2):83–5. doi: 10.4103/0974-1208.44117.
15. Preibsch H, Rall K, Wietek BM, Brucker SY, Staebler A, Claussen CD, Siegmann-Luz KC. Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. *European Radiology*. 2014;24(7):1621–7. doi: 10.1007/s00330-014-3156-3.

Nutritional Intervention in Osteoporosis: An Overlooked Management in Primary Care

Muhammad Gifari Rasyidi¹, Mohammad Wibowo Ariyanto², Ahmad Fakar Sanusi Rasyid³, Elvan Wiyarta⁴

¹Internship Doctor, Ansari Saleh Hospital, Banjarmasin, South Kalimantan

²Department of Orthopedic, Ansari Saleh Hospital, Banjarmasin, South Kalimantan, Indonesia

³Ali Sibroh Malisi Hospital, South Jakarta, Indonesia

⁴Department of Medical Science, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Central Jakarta, Indonesia

Abstract

Osteoporosis is a bone disease with a high global mortality rate. Typically, it affects adults and the elderly, particularly postmenopausal women. Normally, bone thinning and decreased bone mineral density are consequences of aging. Osteoporosis leads to significant decrease in quality of life and an increase in the incidence of fractures. In this condition, bone formation and resorption must be in balance for optimal bone remodeling. Numerous factors affect this mechanism, but one has frequently been overlooked: the deficiency of nutrients such as vitamin D, calcium, and other micronutrients that could help maintaining healthy bone remodeling. The effect of nutrition on bone formation and the prevention of bone loss is synergistic. Therefore, supplementation and nutritional sufficiency monitoring in individuals at risk for osteoporosis can be one prudent action. Most therapeutic focus in Indonesia remains exclusively concentrated on curative pharmacotherapy. This article aims to review the existing literature on nutritional interventions to prevent and slow the progression of the disease, as well as raising awareness regarding the urgency to take preventive measures in osteoporosis management.

Keyword: osteoporosis, nutrition, prevention, vitamin D, calcium, protein

Abstrak

Osteoporosis merupakan gangguan pada sistem rangka dengan tingkat mortalitas global yang cukup tinggi. Penyakit ini banyak dialami oleh kelompok dewasa dan lanjut usia, khususnya wanita pascamenopause. Secara umum, penipisan dan penurunan tingkat kepadatan tulang merupakan konsekuensi dari penuaan. Osteoporosis dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup yang signifikan serta peningkatan risiko terjadinya patah tulang. Pada kondisi ini, formasi dan resorpsi tulang harus diseimbangkan untuk proses *remodeling* tulang yang optimal. Banyak faktor yang memengaruhi proses ini, namun terdapat satu faktor yang sering kali luput dari perhatian, yaitu defisiensi nutrisi seperti vitamin D, kalsium, dan mikronutrien lain yang dapat membantu memelihara proses *remodeling* tulang yang sehat. Nutrisi memiliki efek sinergis terhadap proses *remodeling* tulang, maka suplementasi dan pemantauan kecukupan nutrisi pada mereka yang berisiko tinggi mengalami osteoporosis menjadi langkah perawatan yang penting. Kebanyakan fokus terapi di Indonesia lebih terkonsentrasi pada langkah kuratif. Artikel ini bertujuan untuk menganalisis tinjauan pustaka terkait

intervensi nutrisi untuk mencegah dan memperlambat progresivitas osteoporosis, serta meningkatkan kesadaran akan diperlukannya upaya preventif dalam manajemen penyakit ini.

Kata kunci: osteoporosis, nutrisi, preventif, vitamin D, kalsium, protein

Introduction

Osteoporosis is one of the most prevalent diseases across all racial and gender groups. The prevalence rises with age. This disease is a “silent killer” that attacks bones from the inside out, beginning before and worsening after menopause for women, although men can be affected too. This disease occurs because estrogen level often declines during menopause. Fractures and their complications are predestined consequences of osteoporosis. The most frequent complications involve the spine, proximal femur, and wrist. Not to mention limitation to do daily activities that caused by alterations in body posture that ultimately impact overall quality of life.¹

Patients with early osteoporosis symptoms can be subjected to diagnostic examination and fracture risk assessment. This is intended to prevent additional bone loss or to increase bone density.¹ The detection, prevention, and early management of osteoporosis rely heavily on primary care facilities. Among the preventative measures that can be taken, promoting healthy lifestyle through nutritional management is essential. However, many patients, as well as medical professionals, prioritize the use of pharmacotherapy alone. In the meantime, available facilities in Indonesia, particularly in minor towns, are lack of capability to manage the disease. In order to assist patients in preventing deterioration and complications, additional knowledge regarding the benefits of nutritional interventions is necessary.

Table 1. Osteoporosis classifications⁷

Parameter	Type I	Type II
Age	50-75	>70
Female: male	6:1	2:1
Etiology	Estrogen deficiency	Degenerative
Bone turnover	High	Low
Destruction location	Trabecular	Cortical
Fracture location	Vertebrae, distal radius	Vertebrae, femoral neck
Parathyroid function	Decrease	Increase

Osteoporosis as a Common Disease in Primary Care

Osteoporosis is defined as condition when bone mass density (BMD) in hip and lumbar region is ≥ 2.5 SD below reference. It is estimated that 200 million people worldwide have osteoporosis. Approximately 75 million Europeans, Americans, and Japanese have osteoporosis. According to the National Osteoporosis Foundation (NOF), 10 million adults aged 50 and older in the United States had osteoporosis in 2010, and over 43 million people had low BMD.²

An estimated one in three women and one in five men over 50 are at risk for osteoporosis. Although osteoporosis concerns both sexes, most research has focused on women because this disease is more likely to affect females— associated with approximately 9 million fractures per year, or one every three seconds. According to the Indonesian Ministry of Health, 10.3% of the population has osteoporosis, and 41.7% have osteopenia. Therefore, two out of five Indonesians are susceptible to osteoporosis.³

Table 2. WHO diagnostic criteria for osteoporosis⁸

Interpretation	T-Score
Normal	1.0 and higher
Osteopenia	1.0 to -2.5
Osteoporosis	-2.5 and lower
Severe osteoporosis	-2.5 and lower with a minimum of 1 fracture

Osteoporosis: Pathogenesis and Pathophysiology

Osteoporosis is a multifactorial disease whose risk is increased by a complex combination of genetic, intrinsic, exogenous, and lifestyle factors. There are numerous hypotheses regarding the pathogenesis of osteoporosis, such as estrogen deficiency and secondary hyperparathyroidism, malnutrition, vitamin D deficiency, aging, and decreased gonadal function, among others. The primary osteoporosis indicator is a bone mass decrease caused by an imbalance between bone formation and resorption.⁴

Bone matrix comprises calcium, phosphate, magnesium, and sodium. The matrix consists primarily of hydroxyapatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], that provides strength, rigidity, and resistance to compression forces. Nearly 99 percent of the body's calcium is deposited in the bones.⁵ If calcium intake is reduced, particularly in elderly patients with inadequate nutrition, disorders of calcium balance will occur. By upregulating RANKL expression, calcitriol, active form of vitamin D, inhibits mineralization and increases bone resorption. In addition, serum calcium and phosphate levels rise, but bone integrity declines.⁴

Vitamin D contributes significantly to calcium homeostasis. The 25-hydroxylase enzyme in the liver hydroxylates inactive vitamin D, and its active form, calcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), is produced in the kidneys by the 1 α -hydroxylase enzyme.⁶ When serum calcium is low or normal, calcitriol increases calcium absorption in the gastrointestinal tract and kidneys by acting on vitamin D receptors (VDRs). In vitamin D deficiency, the concentration of calcitriol decreases, resulting in a decrease in the amount of calcium available for the mineralization process. In addition, low calcitriol serum level will increase the serum concentration of the parathyroid hormone, resulting in increased bone resorption. This substantiates the existence of osteoporosis.

Early Detection of Osteoporosis in Primary Healthcare Facilities

Osteoporosis is divided into two categories: primary and secondary. Age and gonadal function are the most prevalent causes of primary osteoporosis, not other chronic diseases. In the meantime, secondary osteoporosis results from other underlying conditions. Generally, primary osteoporosis is more prevalent in primary care.⁷

Primary osteoporosis is divided into type I (postmenopausal osteoporosis) and type II (senile osteoporosis). Type I is associated with reduced estrogen and androgen levels, which increases bone turnover. This increases bone resorption throughout the formation, particularly in the trabecular regions as opposed to the cortical regions. Type II represents an age-related bone loss. Reduced stem cell precursors induce the occurrence of this type in both male and female. Porous material distinguishes type I from type II osteoporosis. Porous material in type I is more prevalent in trabecular than cortical bone. The classification of osteoporosis and its variations are summarized in **Table 1.**⁷

Diagnosis of osteoporosis primarily uses dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to measure the bone mineral density in the proximal femur, which is defined as T-score. T-score represents the standard deviation of patients with BMD below the mean of normal young population reference value. T-score ≥ 2.5 SD below the reference indicates osteoporosis, as listed in **Table 2**. If this value comes along with a fracture of 1 or more bones, it indicates severe osteoporosis. However, most fractures occur in patients with osteopenia, that defined by T-score between 1.0 and 2.5 SD below the reference mean. These criteria, combined with assessing risk factors, can determine the appropriate management strategy.⁸

Unfortunately, DXA modalities may not be widely available in every primary care facility; therefore, physicians must prioritize early detection. Through risk assessment, early detection can be carried out in wider population. All women aged 65 and older, men aged 75 and older, and younger patients with risk factors should be evaluated for osteoporosis risk. To be able to perform early detection in primary care, healthcare professionals must be aware that numerous risk factors can develop into significant issues. Here are some factors that increase the likelihood of developing osteoporosis:¹

- Lifestyle factors (smoking, excessive alcohol consumption, excessive consumption of salt and vitamin A, lack of physical activity, insufficient consumption of vitamin D and calcium)
- Genetic conditions (cystic fibrosis, osteogenesis imperfecta, Marfan syndrome, homocystinuria, Gaucher's disease, and glycogen storage disease)
- Hypogonadal conditions (Turner and Klinefelter syndrome, panhypopituitarism, and premature menopause)
- Endocrine diseases (Cushing's syndrome, diabetes mellitus, hyperparathyroidism, thyrotoxicosis)
- Gastrointestinal disease (inflammatory bowel disease, malabsorption, primary biliary cirrhosis, and celiac disease)
- Hematologic diseases (hemophilia, multiple myeloma, thalassemia, leukemia, lymphoma, and sickle cell disease)
- Neurological and musculoskeletal factors (multiple sclerosis, stroke, muscular dystrophy, epilepsy)
- Rheumatological and autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus)
- Medications (anticoagulants, anticonvulsants, glucocorticoids, GnRH agonists, methotrexate, lithium, antidepressants)
- Others (HIV/AIDS, weight loss, depression, and posttransplant bone disease)

Risk Assessment

All women aged 65 and older, men aged 75 and older, and younger patients with risk factors should be evaluated for osteoporosis risk. BMD is the gold standard parameter for the diagnosis of osteoporosis. In addition to bone mineral density, some instruments can be used for osteoporosis screening with a simple questionnaire that includes several variables such as age, weight, hormonal therapy, use of glucocorticoid medications, and certain ethnicities. The estimation of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) is a widely utilized assessment system. The FRAX score can be calculated using femoral BMD, age, gender, nicotine, family history, and oral glucocorticoids. This index estimates the probability of fracture owing to osteoporosis in 10 years. Other assessment methods include the Trabecular Bone Score, Qfracture, Body Weight (WEIGHT), The Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE), the Age, Bulk, One, or Never Estrogen (ABONE), the Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), the Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians (OSTA), the Instrument and Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS), the Osteoporosis Prescreening Risk Assessment (OPERA), the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES), and the Malaysian Osteoporosis Screening Tools (MOST) are some of the tools that can be used to predict a person's likelihood of having low BMD and higher fracture risk. However, these scorings is only used for screening purpose, thus cannot be indicator for therapeutic initiation. These instruments could predict low BMD and indirectly evaluate the probability of fracture. All existing scoring systems can be utilized and validated, particularly in primary care, where DXA instruments are relatively scarce and expensive. In Indonesia, to date, no osteoporosis scoring tools that have been routinely used for osteoporosis assessment due to cost and instrument availability, so it is essential to consider implementing one of these scoring tools. Even with all of the scoring

system's limitations, FRAX is extensively used as a fracture risk assessment around the globe, and if a femoral neck BMD result is obtained, it produces greater accuracy.^{4,9}

General Prevention of Osteoporosis

In light of the limited availability of supporting examinations and medications in Indonesia, primary care physicians play a crucial role in preventing this disease from occurring. Promotion of healthy lifestyle is crucial, particularly in primary healthcare facilities. Bone quality can be improved by ensuring adequate nutrition, regular exercise, and avoiding poor health habits such as alcoholism and smoking.¹⁰

Adequate nutrition and regular physical activity are also important factors. Diet plays a role in maintaining bone density and bone formation. Multiple studies have demonstrated that calcium and vitamin D supplements could reduce fracture risk. Calcium-containing foods include milk, cheese, yogurt, and leafy vegetables. The use of tobacco and alcohol should be avoided.¹⁰

The Role of Calcium and Vitamin D as Nutritional Intervention in Osteoporosis Patients

Calcium and vitamin D are important in the development of bone matrix components. Crystals of calcium phosphate (hydroxyapatite) are required for bone strength. A nutritious diet is necessary to meet calcium requirements. Occasionally, calcium from diet is insufficient or cannot be properly tolerated, so calcium supplements become viable alternative. Dairy products (milk, yogurt, and cheese), fish (sardines with bones), vegetables, and fruits are dietary sources of calcium (especially nuts and seeds). Vitamin D primarily controls calcium homeostasis process. About 80–90% of vitamin D is obtained through cutaneous synthesis after solar exposure. However, no substance can fulfill overall vitamin D requirements. Sunlight exposure is essential for preventing and treating vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency is detrimental to health, because this vitamin is essential for bone maintenance, particularly in the elderly and postmenopausal women. In addition, adequate 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration is required to optimize the efficacy of antiosteoporosis medications. In addition, vitamin D contributes to muscle mass and stamina.¹⁰

Dairy products are essential for bone nutrients because they contain calcium, phosphorus, magnesium, protein, cobalamin, zinc, potassium, and riboflavin. The concentration of vitamin D in this dietary type is relatively higher. Yogurt and cheese have higher vitamin D concentrations than milk. However, composition of nutrients in dairy products may vary among different countries. Consuming these products regularly, particularly those that fortified with calcium and vitamin D, can help increasing BMD. These effects vary by race; in Caucasian and Chinese women, calcium-enriched dairy products can increase BMD by 0.7–1.8% over two years. Daily consumption of 200–250 ml of milk is associated with a 5% reduction in fracture risk among Caucasian women. Regular consumption of fortified milk could enhance vitamin D status, bone mineral density in the femur, as well as improving lipid and glucose profile in healthy postmenopausal women.¹⁰

Cheese and yogurt are fermented milk products that contain calcium, phosphate, and protein. This kind of food contains both prebiotics and probiotics. Prebiotics could help to increase calcium absorption and bone metabolism. Calcium, protein, prebiotics, and probiotics positively affect bone mass and hormone balance. Combination of prebiotics and probiotics affect the composition of microbiota in the digestive system. Probiotics inhibit bone loss in animal models, particularly in estrogen deficiency, diabetes, and during corticosteroid treatment. Probiotics affect the concentration of 25(OH)D and calcium absorption in human. Probiotics could reduce bone loss in postmenopausal elderly patients who received additional vitamin D supplementation with or without calcium. Fermented dairy products also help to improve calcium balance, inhibit bone resorption, and prevent secondary hyperparathyroidism.¹⁰

The Role of Minerals as Nutritional Intervention in Osteoporosis

Minerals such as potassium and magnesium are important for bone health. Dietary potassium can prevent decrease in bone calcium levels. Beside its function in body's alkaline balance, potassium could also increase calcium accumulation in the kidneys. According to study, higher potassium consumption was associated with higher BMD values in men over 50 and in postmenopausal women, reduced markers of bone resorption without affecting markers of bone formation. This decrease in bone resorption suggested improved bone health.¹⁰

Magnesium is also essential in calcium metabolism. Magnesium is primarily found in whole diets like green vegetables and whole cereals. However, refined foods contain less magnesium, so generally they should be limited. This mineral is essential for forming hydroxyapatite crystals and activating vitamin D. Magnesium intake is recommended at 310–360 mg per day for women and 400–420 mg per day for men.¹⁰

Zinc may affect bone health as well. Inadequate serum zinc concentrations are also found in osteoporosis patients. Zinc is present in seeds and whole cereals.¹⁰

The Role of Protein and Fat as Nutritional Intervention in Osteoporosis

Protein consumption is crucial for bone health. Protein accounts for approximately fifty percent of bone volume and one-third of bone mass. Adequate protein consumption is essential to maintain healthy bones. A meta-analysis shows a correlation between high and low protein consumption and the risk of osteoporosis and fractures in the elderly. Protein intake greater than 0.8 g/kg body weight per day reduce the risk of hip fracture. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recommends a minimum of 20–25 g of high-quality protein at each primary meal, or 1.0–1.2 g/kg body weight/day.¹² Main protein sources include meat, fish, eggs, poultry, and cow's milk. In addition to promote bone health, protein has an anabolic effect and enhances muscle protein synthesis when combined with exercise. This mechanism protects against osteosarcopenia.¹¹

Fatty acids such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) may influence bone growth and remodeling by inhibiting and stimulating bone formation. PUFA sources include seafood and salmon. However, due to a lack of evidence, additional research on the effects of omega-3 on bone health is still expected.¹⁰

The Role of Vitamins as a Nutritional Intervention in Osteoporosis

Vitamin C can have a beneficial effect on bone health due to its antioxidant properties that able to help controlling osteoclast function. High vitamin C intake is associated with a lower incidence of hip fracture and osteoporosis, as well as increased lumbar and femoral bone mineral density. Although considered beneficial, there are few vitamin C recommendations in the guidelines of bone health management.¹⁰

Folic acid and vitamin B12 may affect bone by decreasing homocysteine levels, which is associated with reduced bone mineral density (BMD) and increased fracture risk. For each 50 pmol/l increase in vitamin B12 concentration, the fracture risk decreases by 4%.¹⁰

Other Management of Osteoporosis

Lifestyle modifications play significant role in osteoporosis treatment. Osteoporosis incidence can be minimized most effectively through preventive strategy. In addition to nutrition, lifestyle modifications are an essential factor in preventing bone loss. Important contributions to the prevention of osteoporosis include smoking cessation, abstaining from alcohol consumption, exercising (including resistance training), and dietary management to ensure the fulfillment of nutritional requirement that are crucial in maintaining bone health.^{10,13}

In addition to healthy lifestyle, various pharmacological agents for the treatment of osteoporosis are available, that could be expected to reduce the risk of fractures in osteoporosis patients. Several examples are as follows:

1. Antiresorptive therapy

Antiresorptive therapy is pharmacological agent that maintains bone density by reducing osteoporosis-related bone loss. These medications reduce bone loss by inhibiting bone degeneration and promoting bone formation. Bisphosphonates belong to antiresorptive compounds that powerfully bind to hydroxyapatite, inhibit osteoclast-mediated bone resorption, and augment bone mineral density. Alendronate, risedronate, ibandronate, and zoledronic acid are among these medications.¹

2. Hormonal Therapy

Several classes of hormonal therapy that can be used in the management of osteoporosis are: 1) selective estrogen receptor modulators (e.g. raloxifene and lasofoxifene), 2) testosterone, and 3) parathyroid (PTH) analogs (teriparatide, abaloparatide). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) work to prevent bone resorption that is associated with estrogen deficiency. These agents are primarily indicated for postmenopausal women and may be used as first-line therapy. Men who are at risk of fractures usually advised to take testosterone. Other forms of therapy are contraindicated if the testosterone level is below 200 ng/dl (6.9 nmol/l), as indicated by the agent. PTH analogs are synthetic parathyroid hormones that can be administered to men and women who cannot tolerate the initial therapy or who experience severe adverse effects with other hormonal therapy.¹

Prognosis of Osteoporosis Patients with Nutritional Intervention

With osteoporosis, both quality of life and life expectancy is negatively affected. If detected early and treated promptly, osteoporosis has a relatively good prognosis. According to research, life expectancy is determined by the age at which treatment begins. At age 50, women who received therapy had a longer life expectancy than men, who had an average of 18.4 years. Likewise, at the age of 75 years, the life expectancy for women reaches 13.5 years, compared with 7.5 years in men.¹⁴ To increase the life expectancy of patients with osteoporosis, prevention, early diagnosis, and prompt treatment are crucial. Dietary habits can also affect the prognosis of osteoporosis patients. According to the Framingham study, those who consumed high-nutrition foods (fruits, vegetables, low-fat dairy, and red meat) had greater bone mineral density (BMD) than those who consumed poor-nutrient processed foods.¹⁵

Conclusion

Nutritional interventions can be an essential osteoporosis prevention strategy. Adults, elderly, and postmenopausal women have the highest risk of developing osteoporosis. Primary care plays an important role in osteoporosis prevention and early diagnosis. In primary care settings in Indonesia, there are no standard guidelines for disease prevention as well as early detection, and curative pharmacological treatment remains as primary focus. Providing adequate nutrition that essential for bone health as early as possible is beneficial for bone health, particularly in those with higher risk. According to the available evidence, bone health depends on nutritional levels (vitamins, minerals, and overall dietary habits). In addition, given the limited early diagnosis and treatment of osteoporosis in Indonesia, supplementation and monitoring are required as preventive actions. Good nutrition status is expected to improve osteoporosis patients' life expectancy and quality of life.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pai MV. Osteoporosis prevention and management. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(4):237–42.
2. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, *et al*. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609.
3. Kemenkes RI. Hardhana B. Situasi osteoporosis di Indonesia. *Kemenkes RI* 2020;1–12.
4. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, *et al*. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):759–73.
5. El Sayed S, Nezwek TA, Varacallo M. Physiology, bone. *Statpearls*. 2022.
6. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):585–91.
7. Setiyohadi B. Peran estrogen terhadap patogenesis osteoporosis. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: InternaPublishing; 2014. p.3440–8.
8. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group K. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007. p.53–61.
9. Sözen T, Özişik L, Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46–56.
10. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(7).
11. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot L. High versus low dietary protein intake and bone health in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:1101–12.
12. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, *et al*. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014;79(1):122–32.
13. Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(11):1216–26.
14. Abrahamsen B, Osmond C, Cooper C. Life expectancy in patients treated for osteoporosis: observational cohort study using national Danish prescription data. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1553–9.
15. Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PW, Felson D, *et al*. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):245–52

Terapi Osteoporosis Terbaru: Tinjauan Komprehensif Farmakologis

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist, Dexeus Group

Abstrak

Osteoporosis adalah penyakit metabolik tulang yang ditandai dengan penurunan massa dan gangguan mikroarsitektur tulang sehingga meningkatkan risiko fraktur. Pendekatan farmakologis terbaru mencakup agen anti-resorptif seperti *bisphosphonates* dan *denosumab*, serta terapi anabolik seperti *teriparatide* dan *romosozumab* yang berperan dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang. Selain pengobatan, suplementasi kalsium dan vitamin D serta modifikasi gaya hidup berperan dalam pencegahan dan pengelolaan osteoporosis. Pemantauan berkala terhadap kepadatan tulang dan efektivitas terapi diperlukan untuk menyesuaikan strategi pengobatan secara personalisasi dan meminimalkan efek samping. Dengan integrasi terapi berbasis *biomarker*, pendekatan multidisiplin dalam pengelolaan osteoporosis dapat semakin ditingkatkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: osteoporosis, terapi farmakologis, *bisphosphonate*, *denosumab*, terapi anabolik

Abstract

Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and disrupted bone microarchitecture, therefore increasing the risk of fractures. Recent pharmacological approaches include anti-resorptive agents like bisphosphonates and denosumab, as well as anabolic therapies like teriparatide and romosozumab, which help to improve bone mineral density. In addition to medication, calcium and vitamin D supplementation, along with lifestyle modifications, play important role in the prevention and management of osteoporosis. Regular monitoring of bone density and therapeutic efficacy is required to adjust treatment strategies personally and minimize adverse reactions. With the integration of biomarker-based therapies, a multidisciplinary approach in the management of osteoporosis can be further enhanced to improve patients' quality of life.

Keywords: osteoporosis, pharmacological therapy, bisphosphonate, denosumab, anabolic therapy

Pendahuluan

Osteoporosis adalah suatu penyakit metabolik pada sistem skeletal yang ditandai dengan penurunan massa tulang dan gangguan mikroarsitektur tulang yang secara signifikan meningkatkan risiko fraktur.^{1,2} Kondisi ini merupakan masalah kesehatan global yang signifikan karena berhubungan dengan peningkatan tingkat morbiditas, mortalitas, dan beban ekonomi yang besar.^{2,3} Patofisiologi osteoporosis melibatkan ketidakseimbangan antara resorpsi tulang (penguraian) oleh osteoklas dan pembentukan tulang oleh osteoblas.^{1,4} Ketidakseimbangan ini menghasilkan berkurangnya kepadatan tulang secara progresif, melemahkan struktur tulang dan membuatnya rentan terhadap fraktur, terutama pada pinggul, tulang belakang, dan pergelangan tangan.⁵ Faktor risiko utama meliputi usia lanjut, jenis kelamin perempuan, riwayat keluarga dengan osteoporosis, ras Kaukasia atau Asia, berat badan rendah, merokok, konsumsi alkohol berlebihan, serta asupan kalsium dan vitamin D yang tidak memadai.^{6,7,8} Kondisi medis tertentu seperti *rheumatoid arthritis*,

hipertiroidisme, sindrom Cushing, serta penggunaan obat-obatan tertentu seperti *glucocorticoid* juga dapat meningkatkan risiko osteoporosis.^{7,9,10} Pengobatan osteoporosis telah berkembang pesat, mencakup berbagai intervensi farmakologis dan terapi suportif untuk meningkatkan kepadatan mineral tulang (*bone mineral density/BMD*), mengurangi risiko fraktur, dan meningkatkan kualitas hidup.^{1,2} Pemahaman yang komprehensif terkait patofisiologi dan faktor risiko osteoporosis sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan yang efektif.

Terapi Farmakologis: Pilihan Pengobatan Modern

Pengelolaan osteoporosis sangat bergantung pada intervensi farmakologis yang dirancang untuk menghambat resorpsi tulang atau merangsang pembentukan tulang.^{1,2} Pemilihan terapi bergantung pada berbagai faktor, termasuk usia pasien, faktor risiko, BMD, adanya fraktur, dan toleransi terhadap obat-obatan tertentu.^{2,9} Pendekatan yang dipersonalisasi sangat penting untuk memaksimalkan efektivitas pengobatan dan meminimalkan efek samping.

Bisphosphonates: Terapi Lini Pertama

Bisphosphonates tetap menjadi terapi lini pertama untuk osteoporosis, karena bekerja untuk menghambat resorpsi tulang dengan menargetkan osteoklas.^{2,5,4,11} Obat-obatan ini bekerja dengan mengikat kristal *hydroxyapatite* pada permukaan tulang, mengganggu fungsi osteoklas, dan mengurangi aktivitasnya.^{2,4} Hal ini menyebabkan penurunan *bone turnover* dan peningkatan massa tulang, memperkuat struktur tulang, dan mengurangi risiko fraktur.^{5,12} *Bisphosphonates* yang umum digunakan meliputi *alendronate*, *risedronate*, *ibandronate*, dan *zoledronic acid*, di mana masing-masing berbeda dalam rute pemberian (oral atau intravena) dan durasi efeknya.^{5,12} Meskipun umumnya ditoleransi dengan baik, *bisphosphonates* dapat dikaitkan dengan efek samping seperti gangguan gastrointestinal, iritasi esofagus (dengan formulasi oral), dan dalam kasus yang jarang terjadi, fraktur femur atipikal dan osteonekrosis rahang.^{1,9,13} Keputusan untuk menggunakan *bisphosphonates* harus dibuat berdasarkan kasus, dengan mempertimbangkan profil manfaat dan risiko pada masing-masing individu.^{5,9} Penggunaan *bisphosphonates* jangka panjang juga memerlukan pemantauan yang cermat terhadap potensi efek samping.^{5,14} Studi menunjukkan bahwa *bisphosphonates* efektif dalam mengurangi risiko fraktur vertebra dan nonvertebra, tetapi efektivitasnya bervariasi tergantung pada dosis dan durasi pengobatan.^{5,15} Efek samping yang lebih serius, seperti osteonekrosis rahang, meskipun jarang, merupakan pertimbangan penting dalam penggunaan jangka panjang.^{1,9,16} Penggunaan jangka panjang *bisphosphonates* juga menimbulkan kekhawatiran tentang kemungkinan peningkatan risiko fraktur femur atipikal, sehingga memerlukan evaluasi berkala dan pertimbangan “*drug holiday*”.^{5,17}

Denosumab: Pendekatan Biologis

Denosumab merupakan suatu hasil kemajuan signifikan dalam manajemen penyakit osteoporosis, bertindak sebagai antibodi monoklonal yang menargetkan *receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand* (RANKL).^{2,4} RANKL adalah *cytokine* penting yang terlibat dalam diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Dengan mengikat RANKL, *denosumab* secara efektif menghambat osteoklastogenesis, mengurangi resorpsi tulang, dan meningkatkan kepadatan mineral tulang.^{2,4} Uji klinik telah menunjukkan efektivitas *denosumab* dalam mengurangi fraktur vertebra dan nonvertebra pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis.^{2,15,18} *Denosumab* juga telah menunjukkan efektivitas pada pasien dengan osteoporosis yang terkait dengan penggunaan *glucocorticoid*.^{2,19} Meskipun umumnya ditoleransi dengan baik, *denosumab* dapat dikaitkan dengan kejadian yang tidak diinginkan seperti hipokalsemia, infeksi, dan reaksi kulit.^{4,19,20,21} Keputusan untuk menggunakan *denosumab* harus mempertimbangkan kebutuhan dan faktor risiko individu pasien.^{9,21} Potensi hipokalsemia memerlukan pemantauan kadar kalsium serum yang cermat, terutama pada awal terapi.^{19,22} Studi komparatif menunjukkan bahwa *denosumab* memiliki efektivitas yang sebanding atau bahkan lebih baik daripada *bisphosphonates* dalam mengurangi risiko fraktur, terutama pada pasien dengan risiko tinggi.^{20,21} Akan tetapi, biaya yang dibutuhkan untuk terapi *denosumab* yang lebih tinggi dibandingkan *bisphosphonates* perlu menjadi pertimbangan.^{12,20} Penting untuk diingat bahwa penghentian *denosumab* dapat menyebabkan berkurangnya massa tulang yang cepat dan peningkatan risiko fraktur, sehingga memerlukan strategi penghentian yang hati-hati.^{9,14}

Terapi Anabolik: Merangsang Pembentukan Tulang Baru

Terapi anabolik merupakan pendekatan yang berbeda dalam pengelolaan osteoporosis dengan berfokus pada stimulasi pembentukan tulang dibandingkan hanya menghambat resorpsi tulang.^{1,13,24} Agen-agen ini secara langsung menargetkan osteoblas, meningkatkan pembentukan tulang baru, dan meningkatkan massa tulang.^{13,24}

Teriparatide dan Abaloparatide: Analog Hormon Paratiroid

Teriparatide dan *abaloparatide* adalah analog hormon paratiroid (PTH) yang meniru efek anabolik dari pemberian PTH secara intermiten.^{11,13,24} Pemberian PTH secara intermiten menstimulasi aktivitas osteoblas, meningkatkan pembentukan tulang, dan meningkatkan mikroarsitektur tulang.^{11,24} Uji klinik telah menunjukkan bahwa *teriparatide* dan *abaloparatide* secara efektif meningkatkan BMD dan mengurangi risiko fraktur pada pasien dengan osteoporosis, namun obat ini umumnya hanya digunakan untuk jangka waktu terbatas (hingga 24 bulan untuk *teriparatide*) karena potensi peningkatan risiko osteosarkoma pada penggunaan jangka panjang.^{11,23,24} Seleksi dan pemantauan pasien yang cermat sangat penting ketika mempertimbangkan terapi ini.^{24,25} Manfaat peningkatan pembentukan tulang harus dipertimbangkan dengan cermat terhadap potensi risiko yang terkait dengan penggunaan jangka panjang. Perbandingan antara *teriparatide* dan *abaloparatide* menunjukkan profil keamanan dan efikasi yang serupa, namun *abaloparatide* mungkin memiliki beberapa keuntungan dalam hal durasi kerja obat.^{24,26} *Teriparatide*, khususnya, telah terbukti lebih efektif daripada antiresorptif lainnya pada pasien berisiko tinggi, dan sering digunakan dalam terapi sekuensial.^{9,15,25,26}

Romozosumab: Agen Anabolik Baru

Romozosumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat *sclerostin*, protein yang menghambat pembentukan tulang.^{1,28} Dengan memblokir *sclerostin*, *romozosumab* meningkatkan pembentukan tulang dan mengurangi resorpsi tulang. Uji klinik telah menunjukkan efektivitas *romozosumab* yang lebih unggul dibandingkan dengan obat antiresorptif lain dalam meningkatkan BMD dan mengurangi risiko fraktur, namun *romozosumab* dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang walaupun relatif kecil, namun memerlukan seleksi dan pemantauan pasien yang cermat.^{1,9,15,23} Studi telah menunjukkan bahwa *romozosumab* memberikan peningkatan BMD yang signifikan dibandingkan dengan *denosumab*, namun peningkatan risiko kardiovaskular sebagai potensi konsekuensi terapi perlu dipertimbangkan dengan hati-hati.^{9,15,29} *Romozosumab*, berefek kuat dan cepat pada BMD, sering digunakan sebagai bagian dari terapi sekuensial, diikuti oleh antiresorptif untuk mempertahankan manfaatnya.^{1,23}

Terapi Suplementasi: Peran Penting Kalsium dan Vitamin D

Status nutrisi, termasuk kecukupan mikronutrien, memainkan peran penting dalam manajemen osteoporosis, melengkapi terapi farmakologis untuk mengoptimalkan kesehatan tulang.^{30,31} Asupan kalsium dan vitamin D yang cukup sangat penting untuk mempertahankan kepadatan mineral tulang dan mengurangi risiko fraktur.^{6,9}

Kalsium: Pilar Struktur Tulang

Kalsium adalah komponen mineral utama tulang yang memberikan integritas dan kekuatan struktural.^{31,32} Asupan kalsium yang cukup sangat penting untuk pembentukan dan pemeliharaan tulang sepanjang hidup.³³ Sumber makanan kaya kalsium meliputi produk susu, sayuran hijau berdaun, dan makanan yang difortifikasi.^{6,32} Namun, asupan makanan saja mungkin tidak selalu cukup untuk memenuhi kebutuhan kalsium harian, terutama pada individu dengan asupan makanan rendah atau gangguan penyerapan kalsium. Dalam kasus tersebut, suplementasi kalsium mungkin diperlukan untuk memastikan asupan kalsium yang adekuat. Jumlah asupan kalsium harian yang disarankan bervariasi tergantung pada usia dan faktor lainnya dari masing-masing individu. Kekurangan kalsium dapat menyebabkan peningkatan sekresi hormon paratiroid, yang dapat mempercepat resorpsi tulang dan meningkatkan risiko fraktur.^{6,32}

Vitamin D: Meningkatkan Penyerapan Kalsium

Vitamin D (*cholecalciferol*) memainkan peran penting dalam penyerapan kalsium dari saluran pencernaan. Kadar vitamin D yang cukup sangat penting untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan mendukung mineralisasi tulang. Vitamin D dapat diperoleh dari sumber makanan seperti ikan berlemak, kuning telur, dan makanan yang difortifikasi, serta utamanya melalui paparan sinar matahari. Namun, banyak pasien, terutama orang dewasa lanjut, mungkin memiliki kadar vitamin D yang tidak mencukupi karena paparan sinar matahari yang terbatas, pembatasan diet, maupun gangguan sintesis vitamin D. Dalam kasus tersebut, suplementasi vitamin D mungkin diperlukan untuk memastikan kadar yang cukup dan mendukung kesehatan tulang yang optimal. Dosis harian yang disarankan untuk vitamin D bervariasi tergantung pada usia dan faktor lainnya. Defisiensi vitamin D dapat mengurangi penyerapan kalsium, yang dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang dan peningkatan risiko fraktur.^{6,34} Studi menunjukkan adanya prevalensi defisiensi vitamin D yang signifikan pada populasi tertentu, yang menyoroti pentingnya skrining dan suplementasi jika diperlukan.^{34,35}

Ossoral dan Formical-B: Suplemen Pendukung

Ossoral dan Formical-B adalah produk terapi pendamping yang dirancang untuk meningkatkan bioavailabilitas kalsium dan mineral dalam rangka membantu pemeliharaan kesehatan tulang. Selain itu, Ossoral dan Formical-B merupakan dua jenis suplemen yang dapat digunakan sebagai terapi pendukung untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap suplementasi kalsium dan fosfor. Ossoral mengandung *ossein-hydroxyapatite*, kalsium, dan fosfor yang membantu memperbaiki struktur tulang dan mendukung proses mineralisasi tulang yang optimal. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi *ossein-hydroxyapatite* menghasilkan bioavailabilitas kalsium yang lebih baik dibandingkan dengan *calcium carbonate*, sehingga lebih efektif dalam meningkatkan kepadatan tulang. Sementara itu, Formical-B adalah suplemen kalsium yang diperkaya dengan vitamin D3. Kombinasi ini dapat mempercepat absorpsi kalsium dan memperbaiki homeostasis mineral tulang. Formical-B direkomendasikan sebagai terapi pendamping pada pasien dengan defisiensi kalsium yang berisiko osteoporosis.

Personalisasi Terapi: Menyesuaikan Pengobatan

Pemilihan terapi farmakologis harus dipersonalisasi berdasarkan karakteristik spesifik pasien, termasuk usia, faktor risiko, BMD, adanya fraktur, dan toleransi terhadap obat-obatan tertentu.^{25,26} Penilaian menyeluruh terhadap riwayat medis pasien, gaya hidup, dan kepatuhan terhadap pengobatan sangatlah penting untuk mengembangkan rencana pengobatan yang dipersonalisasi. Pemilihan agen farmakologis dan terapi suportif yang tepat harus dipandu oleh pedoman berbasis bukti dan keahlian klinis.^{2,26} Faktor genetik juga dapat berperan dalam respons terhadap terapi osteoporosis, sehingga pendekatan yang dipersonalisasi semakin dibutuhkan.^{36,37} Pertimbangan komprehensif terhadap nilai dan preferensi pasien juga sangat penting dalam personalisasi pengobatan, untuk memastikan kepatuhan dan hasil yang optimal.

Modifikasi Gaya Hidup: Peran Penting Aktivitas Fisik dan Diet Sehat

Modifikasi gaya hidup memainkan peran penting dalam pencegahan dan pengelolaan osteoporosis. Pasien harus selalu melakukan olahraga yang teratur, seperti berjalan, *jogging*, atau menari, yang dapat membantu merangsang pembentukan tulang dan meningkatkan kepadatan tulang.^{38,39} Diet seimbang yang kaya akan kalsium, vitamin D, dan suplemen penting lainnya seperti *ossein-hydroxyapatite*, sangat penting untuk menjaga kesehatan tulang.^{38,39} Berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, serta menghindari asupan kafein yang berlebihan juga merupakan modifikasi gaya hidup penting yang dapat berkontribusi pada peningkatan kesehatan tulang.^{6,8} Studi telah menunjukkan bahwa kombinasi latihan beban serta diet yang kaya kalsium dan vitamin D merupakan strategi yang paling efektif dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang dan mengurangi risiko fraktur, seperti yang ditekankan dalam berbagai panduan klinis.^{6,8,38}

Pemantauan Efektivitas Pengobatan: Evaluasi Terus-Menerus

Pemantauan BMD dan hasil klinis secara teratur sangat penting untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan osteoporosis. Pengukuran BMD menggunakan absorptiometri sinar-X energi ganda (*dual-energy X-ray absorptiometry/DXA*) memberikan penilaian kuantitatif terhadap kepadatan tulang dan dapat melacak respons pengobatan dari waktu ke waktu.^{14,40} Hasil klinis, seperti kejadian fraktur, juga harus dipantau secara cermat untuk mengevaluasi efektivitas strategi pengobatan. Pemantauan berkala oleh tenaga kesehatan memungkinkan penyesuaian rencana pengobatan sesuai kebutuhan serta memastikan pengelolaan osteoporosis yang optimal. Pemantauan juga harus mencakup evaluasi efek samping dari terapi yang digunakan, sehingga penyesuaian dapat dilakukan untuk meminimalkan risiko dan meningkatkan kepatuhan pasien.^{14,40}

Mengatasi Keterbatasan Pengobatan

Terapi yang tersedia secara luas saat ini, meskipun tergolong efektif dalam banyak kasus, namun masih memiliki keterbatasan. *Bisphosphonates*, misalnya, dapat dikaitkan dengan efek samping gastrointestinal dan komplikasi serius yang jarang terjadi seperti fraktur femur atipikal dan osteonekrosis rahang. Terapi anabolik seperti *teriparatide* memiliki durasi penggunaan yang terbatas karena potensi osteosarkoma.^{1,25} Tingginya biaya pengobatan khususnya untuk beberapa golongan obat yang lebih baru, seperti *denosumab* dan *romosozumab* dapat membatasi aksesibilitasnya bagi sebagian populasi.^{12,20} Penelitian berkelanjutan difokuskan pada pengembangan terapi dengan efek samping yang lebih sedikit dan peningkatan kepatuhan pasien. Penelitian juga berfokus pada pengembangan terapi oral anabolik yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi biaya.^{31,41}

Pendekatan Kedokteran Personalisasi: Menyesuaikan Pengobatan Berdasarkan Individu

Pengembangan pendekatan pengobatan personalisasi untuk pengelolaan osteoporosis merupakan area penelitian yang sedang berkembang di dunia kedokteran. Faktor genetik, gaya hidup, dan karakteristik individu lainnya dapat memengaruhi respons terhadap berbagai terapi. Dengan mengidentifikasi penanda genetik spesifik atau *biomarker* protein lain yang dapat memprediksi respons pengobatan, dokter dapat menyesuaikan strategi pengobatan untuk setiap individu, dengan demikian memaksimalkan efikasi dan meminimalkan efek samping. Pendekatan ini dinilai akan lebih menyempurnakan rencana pengobatan individual, melampaui pendekatan "*one-size fits all*". Implementasi teknologi genomik dan proteomik dapat membantu mengidentifikasi *biomarker* yang dapat memprediksi respons terhadap terapi tertentu sehingga memungkinkan personalisasi pengobatan yang lebih tepat.^{36,37}

Target Terapeutik Baru: Mengeksplorasi Jalur Baru

Penelitian juga sedang berlangsung untuk mengidentifikasi target terapeutik baru dalam pengobatan osteoporosis. Upaya ini mencakup eksplorasi peran dari berbagai jalur pensinyalan dan mekanisme molekuler yang terlibat dalam metabolisme tulang. Identifikasi target terapeutik baru dapat mengarah pada pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman pada masa depan. Beberapa kandidat yang sedang diteliti adalah potensi terapi gen dan modalitas pengobatan inovatif seluler lainnya. Penelitian yang berkelanjutan diharapkan dapat memperluas pilihan agen terapeutik yang tersedia, serta meningkatkan *outcome* klinis dan kualitas hidup pasien secara keseluruhan. Penelitian saat ini sedang mengeksplorasi peran faktor-faktor seperti *Wnt signaling*, *sclerostin*, dan *growth factors* lainnya dalam patofisiologi osteoporosis, yang dapat mengarah pada pengembangan terapi yang lebih tertarget.^{42,43} Penelitian yang berfokus pada peran mitokondria dalam patogenesis osteoporosis membuka kemungkinan terapi yang menargetkan disfungsi mitokondria dan mikrobiota manusia.^{3,44}

Kesimpulan: Menuju Pengelolaan Osteoporosis yang Dipersonalisasi

Osteoporosis tetap menjadi masalah kesehatan yang signifikan, namun kemajuan dalam intervensi farmakologis dan terapi suportif telah secara signifikan meningkatkan strategi pengelolaan penyakit ini. Pendekatan holistik yang menggabungkan

terapi farmakologis dengan dukungan terapi mikronutrien penunjang, serta modifikasi gaya hidup sangat penting untuk *outcome* klinis yang optimal.^{2,26} Pengembangan pendekatan kedokteran personalisasi menggunakan genetik dan *biomarker* lain untuk menyesuaikan strategi pengobatan memiliki prospek besar dalam meningkatkan efikasi pengobatan dan meminimalkan efek samping.^{36,37} Penelitian lebih lanjut tentang target terapeutik baru dan modalitas pengobatan inovatif akan terus menyempurnakan tata laksana osteoporosis dan meningkatkan kualitas hidup pasien yang sebelumnya terdampak oleh kondisi ini.^{42,43} Integrasi kemajuan ini, bila ditambah dengan penekanan kuat pada pendidikan pasien dan kepatuhan terhadap rencana pengobatan, akan membantu memastikan bahwa individu dengan osteoporosis menerima perawatan terbaik serta berpeluang mempertahankan kesehatan tulang dan kualitas hidup yang optimal.^{2,26}

DAFTAR PUSTAKA

1. Cheng C, Wentworth K, Shoback D. New frontiers in osteoporosis therapy. *Ann Rev Med.* 2020;71:277-88. doi:10.1146/annurev-med-052218-020620.
2. Ompusunggu IHR, Immanuel. A comprehensive literature review of osteoporosis treatment and fracture outcomes. *Indones J Gen Med.* 2024;7(4):16-29. doi:10.70070/rs5yc355.
3. He J, Zeng W, Ye X, Niu X, Liu J, Chen Z. Targeted drug delivery for precision mitochondrial therapy in osteoporosis: therapeutic strategies and advances. *Curr Drug Ther.* 2024;19(2):125-40. doi:10.2174/0115748855342971240816120237.
4. Kuril A, Manchuri KM, Anand SP. Emerging protein and peptide therapeutics for osteoporosis: advances in anabolic and catabolic treatments. *J Pharm Res Int.* 2024;36(11):7603-15. doi:10.9734/jpri/2024/v36i117603.
5. Reid I. Efficacy, effectiveness, and side effects of medications used to prevent fractures. *J Intern Med.* 2015;277(6):690-706. doi:10.1111/joim.12339.
6. Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, Vicuna M, Favus M. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis-related hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):991-9. doi:10.1007/s00198-007-0525-7.
7. Carey DE, Golden NH. Bone health in adolescence. *Pediatrics.* 2015;136(4):e123-38. doi:10.1542/peds.2015-2310.
8. Syam Y, Noersasongko D, Sunaryo H. Fraktur akibat osteoporosis. *J e-CliniC.* 2014;2(2):4885. doi:10.35790/ecl.2.2.2014.4885.
9. Saag K. Osteoporosis for rheumatologists: latest updates and controversies. *J Clin Rheumatol Immunol.* 2024;18(1):112-25. doi:10.1142/s2661341724740122.
10. Tariq F, Ahmad M, Subhan M, Alvi SMZ, Tariq MU, Ullah S, *et al.* The management of osteoporosis in chronic kidney disease: a review of diagnostic and therapeutic approaches. *Cureus.* 2024;16(3):e73882. doi:10.7759/cureus.73882.
11. Thompson JC, Wanderman N, Anderson P, Freedman B. Abaloparatide and the spine: a narrative review. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2335-46. doi:10.2147/CIA.S227611.
12. Li N, Cornelissen D, Pinto D, Silverman S, Si L, Kremer I, *et al.* An updated systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(2):567-80. doi:10.1007/s00198-018-4742-3.
13. Haas AV, LeBoff MS. Osteoanabolic agents for osteoporosis. *J Endocr Soc.* 2018;2(8):934-47. doi:10.1210/js.2018-00118.

14. Skripnikova I, Kosmatova O, Novikov V, Myagkova M, Shishkova V. Experience of long-term use of denosumab in women with osteoporosis and various concomitant diseases. *Osteoporos Bone Dis.* 2021;24(2):129-35. doi:10.14341/osteo12922.
15. Soen S. The latest findings about the drug therapy of osteoporosis. *Jpn J Oral Maxillofac Surg.* 2020;66(1):40-7. doi:10.5794/jjoms.66.40.
16. Bulan S. Osteonecrosis of the jaw: medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Dent Indones.* 2021;6(1):3476. doi:10.28932/sod.v6i1.3476.
17. McClung M. Emerging therapies for osteoporosis. *Endocrinol Metab.* 2015;30(4):429-37. doi:10.3803/EnM.2015.30.4.429.
18. Clarke M, Dover T, Duncan E. New and emerging therapies for osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(12):263-75.
19. Josse R, Khan AA, Ngui D, Shapiro M. Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):205-16. doi:10.1185/03007995.2013.763779.
20. Khataniar H, Desai A, Kochhar G. Comparative effectiveness and safety of denosumab versus bisphosphonates in osteoporosis management among patients with inflammatory bowel disease: a U.S. propensity matched cohort study. *J Crohns Colitis.* 2025;19(2):S873. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0873.
21. Al-Helal B, Abdallah E, Asad R, Kassab M, Yousef AMA, Nessim G, *et al.* Assessment of the efficacy and safety of denosumab use for treatment of osteoporosis in hemodialysis patients. *J Ren Endocrinol.* 2022;8(1):e21062. doi:10.34172/jre.2022.21062.
22. Cosman F. The evolving role of anabolic therapy in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(4):376-80. doi:10.1097/BOR.0000000000000616.
23. Bandeira L, Lewiecki EM. Anabolic therapy for osteoporosis: update on efficacy and safety. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(1):4-11. doi:10.20945/2359-3997000000566.
24. Inderjeeth CA, Inderjeeth DC. The use of anabolic agents in the treatment of osteoporosis: a clinical update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(1):1-7. doi:10.1097/MED.0000000000000867.
25. Mondo I, Hannou S, D'Amelio P. Using sequential pharmacotherapy for the treatment of osteoporosis: an update of the literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(2):123-34. doi:10.1080/14656566.2023.2296543.
26. Arceri V, Busch R, Kane M, Quinn HB, Racz MJ, Telese M. Abaloparatide implementation and follow-up: real-world results of a pharmacist-run anabolic osteoporosis clinic. *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A404. doi:10.1210/jendso/bvac150.404.
27. Mamedova E, Grebennikova T, Belaya Z, Rozhinskaya L. Sclerostin antibodies as novel anabolic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Bone Dis.* 2019;22(1):27-34. doi:10.14341/osteo10127.
28. Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol.* 2019;62(2):R145-54. doi:10.1530/JME-18-0173.
29. Negredo E, Warriner AH. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(3):285-92. doi:10.1097/COH.0000000000000271.
30. Chen H, Weng Z, Kalinowska M, Xiong L, Wang L, Song H, *et al.* Antiosteoporosis effect of bioactives in edible medicinal plants: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(5):789-812. doi:10.1080/10408398.2024.2386449.

31. Ramayulis R, Pramantara IDP, Pangastuti R. Asupan vitamin, mineral, rasio asupan kalsium dan fosfor dan hubungannya dengan kepadatan mineral tulang kalkaneus wanita. *Indones J Clin Nutr.* 2011;8(1):52-60. doi:10.22146/ijcn.17752.
32. Kristiningrum E, Anggraeni P, Widyastuti A, Hapsari BW. Perancangan kerangka kerja standar pangan fungsional untuk membantu penyerapan kalsium. *J Standarisasi.* 2019;21(1):1-10. doi:10.31153/js.v21i1.733.
33. Irfan U, Irfan A, Malik AL, Iqbal M, Mehboob I. Vitamin D insufficiency in four major hospitals of Punjab. *Pak Postgrad Med J.* 2018;29(4):142-4. doi:10.51642/ppmj.v29i4.39.
34. Singh W, Kushwaha P. Potassium: a frontier in osteoporosis. *Horm Metab Res.* 2023;55(3):189-97. doi:10.1055/a-2254-8533.
35. Barrionuevo P, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, Zeballos-Palacios C, Bora PR, Mohammed K, *et al.* Women's values and preferences regarding osteoporosis treatments: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1631-6. doi:10.1210/jc.2019-00193.
36. Wang J, Xue M, Hu Y, Li J, Li Z, Wang Y. Proteomic insights into osteoporosis: unraveling diagnostic markers and therapeutic targets for the metabolic bone disease. *Biomolecules.* 2024;14(5):554. doi:10.3390/biom14050554.
37. Xue W, Awang Z. Application of nutritional, pharmacological, and physical therapy interventions in delaying degenerative changes: systematic review. *J Ecohumanism.* 2025;3(8):5708. doi:10.62754/joe.v3i8.5708.
38. Novarinda Z, Nuryanto N. Hubungan lingkaran pinggang, asupan zat gizi, dan aktivitas fisik dengan kepadatan tulang pada wanita usia 30–50 tahun. *J Nutr Pangan.* 2015;10(1):62-8. doi:10.14710/jnc.v4i1.8625.
39. Zhong Y, Li J, Luo J, Chen F. Advances in bone turnover markers (PINP and CTX) in optimizing antiresorptive and anabolic therapies against osteoporosis. *Discov Med.* 2024;28(154):89-98. doi:10.3410/f.726489290.793536687.
40. Calvi LM, Bush EC. Improved *in vivo* experimental screening identifies an anabolic analog of 1,25 dihydroxyvitamin D3 with minimal bone resorption activity. *J Bone Miner Res.* 2020;35(12):2332-45. doi:10.1002/jbmr.3933.
41. Lin L, Xu P, Mo Y, Tan R, Li D. RNA-binding proteins: biological mechanisms and their impact on osteoporosis development. *Light Sci Appl.* 2024;13(1):88. doi:10.1038/s41377-024-00988-8.
42. Chen Y, Xiao H, Liu Z, Teng F, Yang A, Geng B, *et al.* Sirt1: an increasingly interesting molecule with a potential role in bone metabolism and osteoporosis. *Biomolecules.* 2024;14(8):970. doi:10.3390/biom14080970.
43. Cheung KCP, Ma J, Chen X, Jia W. Extracellular vesicles derived from host and gut microbiota as promising nanocarriers for targeted therapy in osteoporosis and osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2023;13:Article 1051134. doi:10.3389/fphar.2022.1051134.

Fraksi Bioaktif dan Inovasi Terapeutik: Jembatan Etnofarmasi dan Sains Modern

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist, Dexa Group

Abstrak

Studi fraksi bioaktif telah muncul sebagai bidang transformatif dalam farmakologi modern, menekankan pemurnian dan isolasi senyawa yang dipandu *bioassay* dengan potensi terapeutik.^{1,2,3} Makalah ini mengeksplorasi mekanisme, metodologi, dan implikasi fraksi bioaktif dalam memajukan penemuan obat. Mengambil pengetahuan etnofarmakologi, makalah ini menyoroti integrasi kearifan tradisional dengan teknologi modern.^{4,5} Meskipun ada tantangan dalam standarisasi dan skalabilitas, sifat interdisipliner bidang ini menggarisbawahi potensinya untuk mengatasi tantangan kesehatan global.⁶ Arah masa depan meliputi pengoptimalan teknik ekstraksi, peningkatan bioavailabilitas, dan peningkatan praktik berkelanjutan.⁷

Kata kunci: fraksi bioaktif, farmakologi modern, obat tradisional, praktik berkelanjutan

Abstract

The study of bioactive fractions has emerged as a transformative field in modern pharmacology, emphasizing the purification and isolation of compounds guided by bioassays regarding the therapeutic potential.^{1,2,3} This paper explores the mechanisms, methodologies, and implications of bioactive fractions in advancing drug discovery. Drawing on ethnopharmacological knowledge, the paper highlights the integration between traditional wisdom with modern technology.^{4,5} Despite challenges in standardization and scalability, the interdisciplinary nature of this field highlights its potential to address global health challenges.⁶ Future directions include optimizing extraction techniques, enhancing bioavailability, and improving sustainable practices.⁷

Keywords: bioactive fraction, modern pharmacology, traditional medicine, sustainability practice

Pendahuluan

Beban penyakit global saat ini didominasi oleh penyakit kronis dan infeksi resistan obat.⁸ Penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan diabetes, menyumbang lebih dari 70% kematian global.⁹ Resistansi antimikroba merupakan ancaman serius yang diproyeksikan akan menyebabkan 10 juta kematian per tahun pada tahun 2050.¹⁰ Situasi ini mendesak pengembangan terapi inovatif yang efektif dan aman. Produk alami, yang telah menjadi sumber utama penemuan obat selama berabad-abad, menawarkan potensi yang menjanjikan.^{11,12} Lebih dari setengah obat yang disetujui saat ini berasal dari sumber alami, tetapi pemanfaatannya sering kali terbatas oleh variabilitas dalam preparasi tradisional dan kurangnya pemahaman mekanisme kerja yang mendalam.^{4,11} Pendekatan modern yang berfokus pada isolasi dan karakterisasi fraksi bioaktif bertujuan untuk mengatasi tantangan ini, memungkinkan pengembangan agen terapeutik yang lebih efektif dan terstandarisasi.¹ Fraksi bioaktif, yaitu campuran terkonsentrasi metabolit sekunder dari sumber alami, menawarkan

potensi untuk mengatasi tantangan pengobatan modern melalui pendekatan yang lebih terarah dan tepat.³ Penelitian terkini telah menekankan pentingnya pendekatan multidisiplin yang menggabungkan pengetahuan etnofarmakologi dengan teknologi modern untuk mengoptimalkan penemuan dan pengembangan obat dari sumber alami.²

Metodologi

Tinjauan literatur sistematis dilakukan untuk mengumpulkan dan menganalisis data yang relevan, dengan penekanan pada studi yang diterbitkan sejak 2018. Basis data ilmiah seperti PubMed, Scopus, dan Web of Science digunakan untuk mencari studi yang relevan.^{13,14} Kata kunci yang digunakan meliputi “fraksi bioaktif”, “DLBS”, “pemurnian fitokimia”, “fraksinasi yang dipandu *bioassay*”, “produk alami”, “farmakologi”, “HPLC”, “spektrometri massa”, dan “*docking* molekuler”. Kriteria inklusi mencakup studi yang memberikan detail metode eksperimental, aplikasi terapeutik, atau wawasan mekanistik mengenai fraksi bioaktif. Studi yang hanya berfokus pada model teoretis atau yang tidak memiliki validasi eksperimental dieksklusikan. Prioritas diberikan pada studi praklinik dengan desain eksperimental yang kuat, termasuk uji *in vitro* dan *in vivo*, serta studi klinis fase II dan III untuk memberikan wawasan translasional. Pencarian difokuskan pada makalah-makalah yang menggunakan metodologi *bioassay-guided fractionation*, HPLC, dan spektroskopi untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi fraksi bioaktif.^{15,16} Studi yang menyelidiki mekanisme aksi dan potensi terapeutik fraksi bioaktif juga diprioritaskan. Studi yang membahas aspek-aspek seperti optimasi ekstraksi, peningkatan bioavailabilitas, serta aspek etika dan keberlanjutan juga disertakan. Metode ini bertujuan untuk memberikan evaluasi holistik fraksi bioaktif, dari penemuan hingga aplikasi terapeutik, dengan fokus khusus pada penerapan teknologi terbaru dan implikasi klinis.

Hasil

Studi yang ditinjau menunjukkan beragam aktivitas terapeutik fraksi bioaktif dari berbagai spesies tumbuhan. Fraksi kaya flavonoid dari *Citrus aurantium* menunjukkan penurunan *biomarker* stres oksidatif hingga 30% dalam studi praklinik, menunjukkan potensi untuk mengelola penyakit kardiovaskular.^{9,17} Mekanisme ini diyakini melibatkan kemampuan flavonoid untuk menetralkan radikal bebas dan menghambat jalur inflamasi.¹⁸ Studi ini sering kali menggunakan metode ekstraksi seperti ekstraksi ultrasonik atau maserasi, diikuti oleh pemurnian menggunakan kromatografi kolom dan HPLC untuk mendapatkan fraksi kaya flavonoid.^{19,20} Aktivitas antioksidan kemudian dievaluasi menggunakan berbagai metode *in vitro*, seperti DPPH dan ABTS.^{19,21}

DLBS3233, sebuah fraksi bioaktif dari *Cinnamomum burmanii* dan *Lagerstroemia speciosa*, telah menunjukkan potensi dalam meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian oleh Nugroho dkk. (2024) melakukan uji klinik terkontrol plasebo selama 12 minggu pada 104 pasien diabetes tipe 2 yang baru terdiagnosis. Studi ini menunjukkan bahwa DLBS3233 secara signifikan mengurangi kadar glukosa 2 jam *postprandial* pada minggu ke-12 ($p=0,026$).²² Meskipun tidak ada perubahan signifikan pada parameter metabolik lainnya seperti kadar glukosa puasa, insulin puasa, resistansi insulin (HOMA-IR), kadar *adiponectin*, profil lipid, aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), konsentrasi GLUT-4, dan berat badan, temuan ini menunjukkan potensi DLBS3233 dalam mengendalikan glukosa *postprandial*. Studi ini juga menunjukkan profil keamanan yang baik, tanpa efek samping yang signifikan pada parameter vital seperti tekanan darah, enzim hati, denyut jantung, gamma GT, dan kreatinin serum. Walaupun demikian, penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan durasi yang lebih lama diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini dan untuk mengeksplorasi potensi penuh DLBS3233 dalam manajemen diabetes tipe 2.²² Studi lain membandingkan efektivitas DLBS3233 dengan *metformin* pada wanita dengan PCOS yang resistan terhadap insulin. Meskipun non-inferioritas DLBS3233 terhadap *metformin* tetap tidak meyakinkan, DLBS3233 ditoleransi dengan lebih baik daripada *metformin*, dengan kejadian efek samping yang lebih sedikit.²³ Penelitian juga mengidentifikasi *quercetin*, *kaempferol*, dan *ellagic acid* sebagai senyawa utama dalam DLBS3233 yang berinteraksi dengan delapan protein inti. Studi *docking* menunjukkan aktivitas pengikatan ligan-reseptor yang sebanding dengan *pioglitazone*. Secara keseluruhan, DLBS3233 menunjukkan potensi sebagai agen penurun gula darah, khususnya dalam mengendalikan glukosa *postprandial*. Namun, penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih kuat dan sampel yang lebih

besar diperlukan untuk memvalidasi temuan dan menentukan peran DLBS3233 dalam manajemen diabetes tipe 2.

DLBS1033, dikenal juga sebagai lumbrokinase, adalah enzim fibrinolitik yang diekstraksi dari cacing tanah (*Lumbricus rubellus*). Informasi yang tersedia menyebutkan potensi DLBS1033 sebagai agen trombolitik dan dapat membantu memperbaiki parameter jarak tempuh berjalan tanpa nyeri pada pasien dengan penyakit arteri perifer. Mekanisme aksinya diyakini melibatkan degradasi fibrin dan peningkatan aktivitas plasmin, yang berkontribusi pada pengurangan pembentukan trombus. Profil keamanan yang baik juga disebutkan, dengan efek samping minimal. Namun, tanpa data penelitian yang mendukung dalam dokumen yang diberikan, klaim ini harus dianggap sebagai informasi awal yang memerlukan validasi lebih lanjut melalui penelitian yang lebih rinci.

DLBS2411 adalah fraksi bioaktif yang diekstraksi dari *Cinnamomum burmannii* (kayu manis) yang telah menunjukkan efek gastroprotektif dan antiulseratif. Studi pada tikus Wistar menunjukkan bahwa DLBS2411 pada dosis 50 mg/kg berat badan lebih efektif dalam melindungi lapisan lambung dibandingkan dengan dosis 25 mg/kg. Efek ini diukur melalui penurunan indeks lesi ulseratif dan persentase area lesi. Mekanisme kerja DLBS2411 meliputi penghambatan aktivitas enzim H⁺/K⁺-ATPase, yang berperan dalam sekresi asam lambung, serta peningkatan produksi prostaglandin E2 (PgE2) melalui induksi COX-2, yang berfungsi sebagai pelindung mukosa lambung. Selain itu, DLBS2411 memiliki aktivitas antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif pada jaringan lambung.²⁴ Dengan mekanisme tersebut, DLBS2411 berpotensi digunakan dalam pengelolaan kondisi seperti dispepsia fungsional, penyakit refluks gastroesofageal (*gastroesophageal reflux disease/GERD*), tukak lambung, dan sindrom iritasi usus besar (*irritable bowel syndrome/IBS*).

Secara terpisah, fraksi kaya alkaloid dari *Rauvolfia serpentina* menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik hingga 25% pada model hewan hipertensi, mekanisme yang terkait dengan modulasi reseptor adrenergik.²⁵ Studi ini mungkin melibatkan ekstraksi menggunakan pelarut polar seperti metanol atau etanol, diikuti oleh fraksinasi menggunakan kromatografi kolom dan identifikasi alkaloid menggunakan teknik spektroskopi seperti *nuclear magnetic resonance* (NMR) dan *mass spectrometry* (MS).^{18,19} Aktivitas antihipertensi kemudian diukur menggunakan metode *in vivo*, seperti pengukuran tekanan darah pada hewan model hipertensi.²⁶

Fraksinasi yang dipandu *bioassay* telah terbukti sangat efektif dalam mengisolasi senyawa aktif dari ekstrak tumbuhan kasar.¹ Studi pada *Withania somnifera* menunjukkan bahwa fraksi yang diperkaya dengan *withanolide* mampu menghambat pertumbuhan tumor lebih dari 50% pada model *xenograft*, menunjukkan potensi antikanker yang signifikan. Studi ini mungkin menggunakan ekstraksi dengan pelarut seperti diklorometana atau metanol, diikuti oleh fraksinasi menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (*high-performance liquid chromatography/HPLC*) dan identifikasi *withanolide* menggunakan MS dan NMR. Aktivitas sitotoksik kemudian dievaluasi menggunakan uji *in vitro* seperti uji MTT pada sel kanker. Contoh lain meliputi fraksi kaya saponin dari *Quillaja saponaria*, yang meningkatkan respons imun dalam formulasi vaksin hingga 40%, menunjukkan potensi untuk meningkatkan kemanjuran vaksin. Studi-studi ini sering menggunakan metode ekstraksi dan fraksinasi yang serupa, dengan analisis bioaktivitas yang disesuaikan dengan sifat imunomodulator dari saponin.²⁷

Studi klinis memberikan bukti lebih lanjut tentang kemanjuran fraksi bioaktif. Fraksi fenolik dari *Camellia sinensis* mengurangi kadar kolesterol LDL sebesar 35% dan meningkatkan kadar kolesterol HDL sebesar 20% pada uji coba manusia, menunjukkan potensi untuk mengelola dislipidemia. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan efek hipolipidemik dari senyawa fenolik dalam *Camellia sinensis*. Studi klinis ini biasanya melibatkan desain uji coba terkontrol acak dan buta ganda untuk memastikan hasil yang andal dan dapat direplikasi.¹³ Peningkatan kuantitatif dalam hasil terapeutik ini menyoroti pentingnya fraksinasi tertarget dalam memaksimalkan manfaat terapeutik.

Teknik kromatografi canggih, seperti HPLC dan *gas chromatography* (GC), memainkan peran kunci dalam pemisahan

dan pemurnian senyawa bioaktif.¹⁹ Teknik spektroskopi seperti NMR dan MS memungkinkan karakterisasi struktural senyawa yang terisolasi, memastikan kemurnian dan bioaktivitasnya.¹⁹ Integrasi teknik-teknik ini dalam proses fraksinasi telah mempercepat penemuan agen terapeutik baru dari sumber alami.² Kemajuan dalam spektrometri massa, seperti penggunaan spektrometri massa resolusi tinggi (*high-resolution mass spectrometry/HRMS*) dan teknik-teknik seperti LC-MS/MS, telah meningkatkan kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengarakterisasi senyawa bioaktif dalam fraksi kompleks.^{19, 21}

Diskusi

Fraksi bioaktif menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan melalui berbagai mekanisme aksi. Fraksi kaya flavonoid, misalnya, tidak hanya mengurangi stres oksidatif tetapi juga menghambat jalur proinflamasi seperti NF- κ B, memberikan efek antiinflamasi dan antioksidan. Aktivitas ini relevan untuk mengelola berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan penyakit radang sendi.¹⁸ Mekanisme aksi ganda ini menjadikan fraksi kaya flavonoid sebagai kandidat ideal untuk terapi kombinasi. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap mekanisme spesifik yang terlibat dalam aktivitas antiinflamasi dan antioksidan flavonoid, serta untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid individu yang berkontribusi paling besar terhadap aktivitas tersebut.^{19,21}

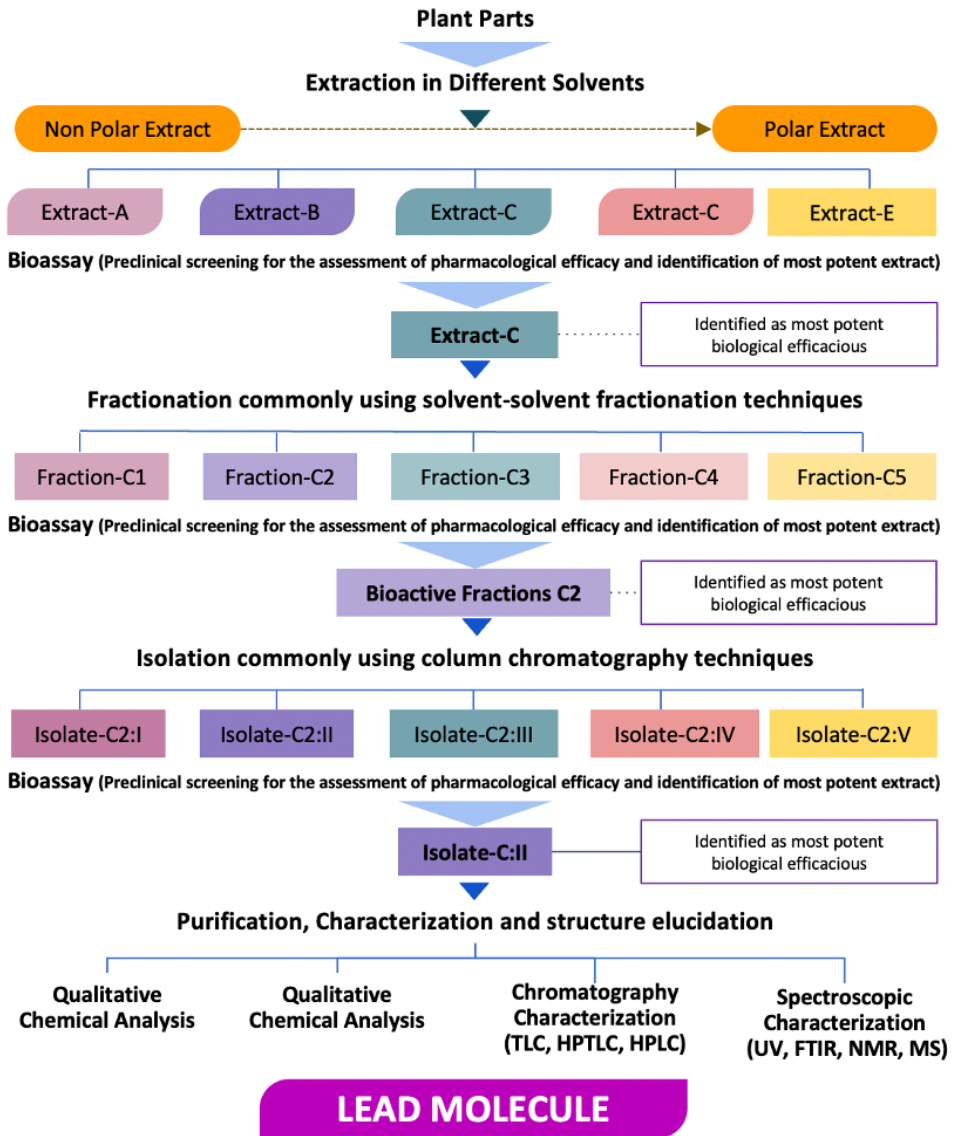
Fraksi berbasis alkaloid menunjukkan potensi terapeutik yang unik karena interaksinya dengan sistem neurotransmitter. Alkaloid dari *Rauvolfia serpentina*, misalnya, memodulasi reseptor adrenergik, menyebabkan efek antihipertensi.²⁵ Mekanisme ini mendukung penggunaan tradisional tanaman ini dalam pengobatan hipertensi. Studi lebih rinci tentang interaksi alkaloid dengan reseptor adrenergik spesifik diperlukan untuk menjelaskan lebih lanjut mekanisme aksi ini.²⁶ Alkaloid lain, seperti yang ditemukan di *Catha edulis*, telah menunjukkan potensi neuroprotektif, menawarkan kemungkinan untuk mengobati penyakit neurodegeneratif.²⁸ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap lebih lanjut potensi terapeutik fraksi berbasis alkaloid dan untuk mengidentifikasi senyawa alkaloid individu yang bertanggung jawab atas aktivitas ini.

Pemodelan komputasi dan alat *in silico*, seperti *docking* molekuler dan pembelajaran mesin (*machine learning*), telah merevolusi penemuan dan pengembangan fraksi bioaktif.^{15,29} *Docking* molekuler memprediksi afinitas pengikatan fitokimia terhadap protein target, memungkinkan identifikasi senyawa aktif secara efisien. Misalnya, simulasi *docking rosmarinic acid* dengan *cyclooxygenase-2* telah menunjukkan potensinya sebagai agen antiinflamasi selektif.¹⁸ Studi *docking* molekuler dapat membantu dalam mengidentifikasi target molekuler dari fraksi bioaktif dan dalam merancang analog yang lebih poten dan selektif.^{15,29} Pembelajaran mesin menganalisis kumpulan data besar untuk mengidentifikasi pola dalam bioaktivitas, memungkinkan penemuan senyawa bernilai tinggi dengan lebih cepat dan efisien. Penggunaan pembelajaran mesin dalam analisis data metabolomik dapat membantu dalam mengidentifikasi *biomarker* dan pola bioaktivitas yang relevan dalam fraksi bioaktif kompleks.³

Aspek etika dan keberlanjutan merupakan pertimbangan penting dalam penelitian fraksi bioaktif. Pemanenan yang tidak berkelanjutan dari tanaman obat dari daerah yang kaya keanekaragaman hayati dapat menyebabkan kerusakan lingkungan dan ketidakadilan sosial.³⁰ Kolaborasi dengan masyarakat adat yang memiliki pengetahuan tradisional tentang tanaman obat sangat penting untuk memastikan praktik panen yang berkelanjutan dan berbagi manfaat yang adil.³¹ Pendekatan ini memastikan bahwa penelitian fraksi bioaktif dilakukan secara etis dan bertanggung jawab, dan bahwa pengetahuan tradisional dihargai dan dilindungi.^{22,25,32} Pertimbangan etika juga mencakup akses yang adil dan terjangkau terhadap terapi yang dikembangkan berdasarkan fraksi bioaktif.

Tandem Chemistry Expression Bioassay System (TCEBS) adalah suatu *bioassay-guided fractionation* yang merupakan pendekatan iteratif yang menggabungkan *bioassay* dengan teknik pemisahan untuk mengisolasi senyawa bioaktif dari campuran kompleks seperti ekstrak tumbuhan. **Gambar 1** menunjukkan cara kerja TCEBS dalam memberikan fraksi

bioaktif yang mempunyai efikasi dan potensi terhadap pengobatan suatu penyakit.



Gambar 1. Proses Tandem Chemistry Expression Bioassay System (TCEBS): metodologi fraksinasi yang dipandu bioassay

Tahapan umum TCEBS meliputi:

1. **Ekstraksi:** Pemilihan pelarut yang tepat (polar, semipolar, nonpolar) untuk mengekstrak senyawa target dari bahan tanaman.¹⁹ Metode ekstraksi dapat meliputi ekstraksi ultrasonik, *microwave-assisted extraction* (MAE), *supercritical fluid extraction* (SFE), atau metode konvensional seperti maserasi dan perkolasi.^{19,20} Optimasi parameter ekstraksi seperti

waktu, suhu, dan rasio pelarut-padatan, penting untuk memaksimalkan rendemen dan kualitas ekstrak.³³ Pilihan pelarut dan metode ekstraksi sangat bergantung pada sifat fisikokimia senyawa target dan jenis tanaman yang digunakan.³⁴ Metode ekstraksi modern seperti MAE dan SFE menawarkan peningkatan efisiensi dan waktu ekstraksi dibandingkan dengan metode konvensional.³³

2. Fraksinasi: Pemisahan ekstrak kasar menjadi fraksi yang lebih sederhana menggunakan teknik ekstraksi bertingkat atau ekstraksi cair-cair, atau kromatografi seperti kromatografi kolom, kromatografi lapis tipis (*thin-layer chromatography*/TLC), dan HPLC. Pemilihan metode kromatografi bergantung pada sifat fisikokimia senyawa target. HPLC, khususnya, memungkinkan pemisahan senyawa dengan resolusi tinggi dan merupakan teknik yang sangat penting dalam fraksinasi yang dipandu *bioassay*.^{19,2}

3. Bioassay: Evaluasi aktivitas biologis dari setiap fraksi menggunakan berbagai *bioassay in vitro* dan *in vivo*.² *Bioassay* ini dapat mencakup uji sitotoksitas, antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, atau uji aktivitas biologis lainnya yang relevan dengan target terapeutik.^{2,21,27} Pemilihan *bioassay* bergantung pada target terapeutik yang dimaksud dan sifat biologis senyawa target. Penggunaan *bioassay in vitro* yang efisien dan andal sangat penting dalam proses fraksinasi yang dipandu *bioassay*.²

4. Identifikasi dan karakterisasi: Setelah fraksi aktif diidentifikasi, senyawa *marker* individual diisolasi dan dikarakterisasi menggunakan teknik spektroskopi seperti spektroskopi NMR dan MS.^{2,21,27} Teknik ini memungkinkan penentuan struktur kimia senyawa dan konfirmasi kemurniannya. Data spektroskopi kemudian dibandingkan dengan *database* senyawa yang diketahui untuk membantu dalam identifikasi senyawa.² Kemajuan dalam teknik spektroskopi, seperti penggunaan NMR multidimensi dan MS resolusi tinggi, telah meningkatkan kemampuan untuk mengarakterisasi senyawa bioaktif dengan akurasi yang tinggi.^{19,21,27}

5. Optimasi: Proses fraksinasi yang dipandu *bioassay* seringkali memerlukan optimasi berbagai parameter untuk meningkatkan efisiensi dan rendemen isolasi senyawa aktif. Teknik statistik seperti *response surface methodology* (RSM) dapat digunakan untuk mengoptimalkan parameter ekstraksi dan fraksinasi. Optimasi ini dapat mencakup parameter seperti konsentrasi pelarut, suhu, waktu ekstraksi, dan jenis kolom kromatografi. Penggunaan desain eksperimen dan analisis statistik dapat membantu dalam mengidentifikasi kondisi optimal untuk ekstraksi dan fraksinasi.³³

Kemajuan terbaru dalam teknologi kromatografi, spektrometri massa, dan pemodelan komputasi telah meningkatkan efisiensi dan akurasi proses fraksinasi yang dipandu *bioassay*. Teknik seperti HPLC-DAD, UHPLC-qTOF-MS, dan LC-MS/MS memungkinkan deteksi dan kuantifikasi senyawa bioaktif dengan sensitivitas dan resolusi yang tinggi.^{1,19,21} Penggunaan teknik-teknik ini bersamaan dengan penambahan teknologi seperti *molecular networking*, mengarah pada peningkatan efisiensi dan akurasi dalam proses fraksinasi yang dipandu *bioassay*. *Molecular networking* memungkinkan visualisasi hubungan struktural antara senyawa dalam fraksi kompleks, yang dapat membantu dalam identifikasi senyawa bioaktif dan penemuan senyawa baru.¹⁶

Meskipun potensi terapeutik fraksi bioaktif telah terbukti, tantangan signifikan tetap ada dalam standardisasi dan skalabilitas produksinya. Variabilitas dalam bahan tanaman karena faktor genetik dan lingkungan menimbulkan hambatan signifikan terhadap standardisasi. Hal ini menyebabkan perbedaan dalam komposisi dan aktivitas biologis fraksi bioaktif yang berasal dari berbagai sumber atau bahkan dari *batch* yang berbeda pada sumber yang sama. Untuk mengatasi masalah ini, perlu dikembangkan standar kualitas yang ketat untuk bahan baku tanaman serta proses ekstraksi dan fraksinasi. Standardisasi ini harus mencakup identifikasi dan kuantifikasi senyawa aktif kunci, serta uji kemurnian dan keamanan.³⁰ Pengembangan metode analisis yang andal dan sensitif, seperti HPLC dan spektrometri massa, sangat penting untuk memastikan kualitas

dan konsistensi fraksi bioaktif.^{1,19}

Skalabilitas produksi fraksi bioaktif juga merupakan tantangan utama. Metode ekstraksi dan fraksinasi yang efisien dalam skala laboratorium mungkin tidak ekonomis atau layak untuk produksi dalam skala besar.³³ Pengembangan teknologi produksi yang inovatif, seperti bioreaktor dan proses ekstraksi yang ditingkatkan, sangat penting untuk mengatasi tantangan ini.³⁴ Teknik seperti fermentasi sel tanaman dan rekayasa genetika dapat digunakan untuk meningkatkan produksi senyawa aktif.³⁵ Pengembangan proses yang hemat biaya dan berkelanjutan sangat penting untuk memastikan aksesibilitas dan keterjangkauan fraksi bioaktif sebagai terapi. Penggunaan pelarut yang ramah lingkungan dan metode ekstraksi yang efisien energi juga penting untuk keberlanjutan.¹⁹

Integrasi pengetahuan etnofarmakologi dengan teknik ilmiah modern telah terbukti sangat penting dalam penemuan fraksi bioaktif.⁴ Banyak agen terapeutik, seperti *artemisinin* dan *paclitaxel*, memiliki asal usul dalam catatan pengobatan tradisional.¹⁰ Pengetahuan tradisional tentang penggunaan tanaman obat dapat memberikan wawasan berharga tentang potensi terapeutik dan target bioaktif.^{22,25,31,32,36} Studi etnofarmakologi dapat membantu dalam mengidentifikasi tanaman obat yang menjanjikan untuk diinvestigasi lebih lanjut.^{25,31} Kolaborasi dengan masyarakat adat yang memiliki pengetahuan tradisional tentang tanaman obat sangat penting untuk memastikan praktik panen yang berkelanjutan dan berbagi manfaat yang adil.³¹ Hal ini memastikan bahwa penelitian fraksi bioaktif dilakukan secara etis dan bertanggung jawab, dan bahwa pengetahuan tradisional dihargai dan dilindungi.^{22,25,32}

Pendekatan interdisipliner yang menggabungkan etnofarmakologi dengan farmakologi modern, kimia, dan biologi komputasi sangat penting untuk memajukan penelitian fraksi bioaktif.⁴ Penelitian etnofarmakologi dapat digunakan untuk mengidentifikasi tanaman obat yang menjanjikan, sementara teknik ilmiah modern dapat digunakan untuk mengisolasi, mengarakterisasi, dan mengevaluasi aktivitas biologis fraksi bioaktif.^{25,31} Pemodelan komputasi, seperti *docking* molekuler dan pembelajaran mesin, dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis dan mengidentifikasi target molekuler fraksi bioaktif.^{15,29} Integrasi pengetahuan tradisional dengan teknologi mutakhir tidak hanya memperkaya proses penemuan obat tetapi juga menegaskan kembali relevansi abadi produk alami dalam membentuk masa depan pengobatan. Pendekatan yang berkelanjutan dan etis dalam pemanenan dan penggunaan tanaman obat sangat penting untuk memastikan keberlanjutan sumber daya ini dan untuk menghindari eksploitasi yang tidak adil.³⁰

Bioavailabilitas fraksi bioaktif sering kali terbatas karena sifat fisikokimia senyawa aktif dan proses metabolisme tubuh. Untuk meningkatkan bioavailabilitas, berbagai strategi sistem penghantaran obat telah dikembangkan. Teknik-teknik ini meliputi:

a. Formulasi nanoteknologi: Penggunaan nanopartikel untuk meningkatkan penyerapan dan distribusi senyawa aktif. Nanopartikel dapat melindungi senyawa bioaktif dari degradasi dan meningkatkan permeabilitasnya melalui membran sel. Nanopartikel seperti liposom dan nanopartikel polimerik dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas fraksi bioaktif.⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan ukuran dan komposisi nanopartikel untuk setiap senyawa bioaktif spesifik.

b. Kompleks fosfolipid (*phytosome*): Pembentukan kompleks antara senyawa aktif dan fosfolipid untuk meningkatkan kelarutan dan penyerapan. *Phytosome* telah terbukti meningkatkan bioavailabilitas berbagai fitokimia. *Phytosome* meningkatkan bioavailabilitas dengan meningkatkan kelarutan dan penyerapan senyawa aktif melalui usus.⁷ Ini merupakan strategi yang menjanjikan untuk meningkatkan efektivitas terapi yang berbasis fraksi bioaktif.

c. Sistem penghantaran liposom: Penggunaan liposom untuk mengemas dan mengantarkan senyawa aktif ke sel target dapat meningkatkan penyerapan dan mengurangi efek samping. Liposom adalah vesikel kecil yang terbuat dari fosfolipid, yang dapat digunakan untuk mengemas senyawa bioaktif dan mengantarkannya ke sel target.⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi liposom untuk setiap senyawa bioaktif spesifik.

d. Sistem penghantaran mikrosfer dan nanosfer: Penggunaan mikrosfer dan nanosfer untuk mengontrol pelepasan senyawa aktif dan meningkatkan bioavailabilitas. Sistem ini dapat dirancang untuk melepaskan senyawa aktif secara bertahap, meningkatkan durasi efek terapeutik. Mikrosfer dan nanosfer dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan senyawa bioaktif dan meningkatkan bioavailabilitasnya.⁷ Hal ini dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi frekuensi pemberian obat.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan sistem penghantaran obat untuk fraksi bioaktif serta memastikan efektivitas dan keamanan yang optimal. Pengembangan sistem penghantaran yang inovatif sangat penting untuk memaksimalkan potensi terapeutik fraksi bioaktif. Penggunaan teknologi canggih seperti nanoteknologi dan formulasi berbasis *phytosome* merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi hambatan bioavailabilitas dan meningkatkan efektivitas terapi yang berbasis fraksi bioaktif.⁷

Kesimpulan

Fraksi bioaktif mewakili titik temu yang penting antara pengobatan tradisional dan farmakologi modern. Pengembangan fraksi bioaktif menggarisbawahi pentingnya teknik pemurnian canggih, fraksinasi yang dipandu *bioassay*, dan kolaborasi antardisiplin ilmu. Dengan mengatasi tantangan seperti variabilitas dan skalabilitas, fraksi bioaktif memiliki potensi besar untuk mengubah praktik terapeutik global. Penelitian pada masa mendatang harus memprioritaskan optimasi proses ekstraksi dan pemurnian, peningkatan bioavailabilitas senyawa aktif, dan peningkatan praktik berkelanjutan. Upaya kolaboratif antara praktisi pengobatan tradisional, ahli farmakologi, dan ahli biologi komputasi akan sangat penting dalam membuka potensi terapeutik penuh fraksi bioaktif. Integrasi pengetahuan tradisional dengan teknologi mutakhir tidak hanya memperkaya proses penemuan obat, tetapi juga menegaskan kembali relevansi abadi produk alami dalam membentuk masa depan pengobatan. Dengan mengatasi tantangan kesehatan global dengan solusi yang berkelanjutan dan inovatif, fraksi bioaktif siap untuk menjembatani kesenjangan antara etnofarmakologi dan sains modern. Penelitian lebih lanjut yang berfokus pada mekanisme aksi, optimasi proses, dan pengembangan sistem penghantaran obat yang inovatif, akan membuka jalan bagi pengembangan terapi baru yang efektif dan aman berdasarkan fraksi bioaktif. Pendekatan holistik yang menggabungkan pengetahuan tradisional, teknologi modern, serta pertimbangan etika dan keberlanjutan sangat penting untuk memaksimalkan potensi terapeutik fraksi bioaktif dan untuk memastikan bahwa manfaatnya dapat diakses oleh semua orang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morales D, Piris AJ, Ruiz-Rodríguez A, Prádanov M, Soler-Rivas C. Extraction of bioactive compounds against cardiovascular diseases from *Lentinula edodes* using a sequential extraction method. *Biotechnol Prog.* 2018;34(4):1055–62. doi:10.1002/btpr.2616.
2. Najmi A, Javed SA, Bratty MA, Alhazmi HA. Modern approaches in the discovery and development of plant-based natural products and their analogues as potential therapeutic agents. *Multidiscip Digit Publ Inst.* 2022. doi:10.3390/molecules27020349.
3. Salem MA, Souza LPD, Serag A, Fernie AR, Farag MA, Ezzat SM, Alseekh S. Metabolomics in the context of plant natural products research: from sample preparation to metabolite analysis. *Multidiscip Digit Publ Inst.* 2020. doi:10.3390/metabo10010037.
4. Chaachouay N, Zidane L. Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. *Multidiscip Digit Publ Inst.* 2024. doi:10.3390/ddc3010011.
5. Parveen B, Parveen A, Parveen R, Ahmad S, Ahmad M, Iqbal MS. Challenges and opportunities for traditional herbal medicine today with special reference to its status in India. *None.* 2020. doi:10.21276/ap.2020.9.2.8.
6. Gong X, Chen N, Ren K, Jia J, Wei K, Zhang L, *et al.* The fruits of *Siraitia grosvenorii*: a review of a Chinese food-medicine. *Front Pharmacol.* 2019;10:1400. doi:10.3389/fphar.2019.01400.
7. Zuccari G, Alfei S. Development of phytochemical delivery systems by nano-suspension and nano-emulsion techniques. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9824. doi:10.3390/ijms24129824.
8. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, *et al.* Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem.* 2021;5(10):726–49. doi:10.1038/s41570-021-00313-1.
9. Al-Dashti YA, Holt RR, Keen CL, Hackman RM. Date palm fruit (*Phoenix dactylifera*): effects on vascular health and future research directions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4665. doi:10.3390/ijms22094665.
10. Álvarez-Martínez FJ, Barrajón-Catalán E, Micol V. Tackling antibiotic resistance with compounds of natural origin: a comprehensive review. *Biomedicines.* 2020;8(10):405. doi:10.3390/biomedicines8100405.
11. Beutler JA. Natural products as a foundation for drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol.* 2019;86(1):e67. doi:10.1002/cpph.67.
12. Ashraf A. Phytochemicals as potential anticancer drugs: Time to ponder nature's bounty. *Biomed Res Int.* 2020;2020(3):1–7. doi:10.1155/2020/8602879.
13. Wang Z, Mei X, Chen X, Rao S, Ju T, Li J, Yang Z. Extraction and recovery of bioactive soluble phenolic compounds from brocade orange (*Citrus sinensis*) peels: Effect of different extraction methods thereon. *LWT Food Sci Technol.* 2023;173:114337. doi:10.1016/j.lwt.2022.114337.
14. Bultum LE, Woyessa AM, Lee D. ETM-DB: Integrated Ethiopian traditional herbal medicine and phytochemicals database. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:212. doi:10.1186/s12906-019-2634-1.
15. Wolfender JL, Litaudon M, Touboul D, Queiroz EF. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products – New strategies for drug discovery. *Nat Prod Rep.* 2019;36(6):855–68. doi:10.1039/c9np00004f.
16. Upton R, David B, Gafner S, *et al.* Botanical ingredient identification and quality assessment: Strengths and limitations of analytical techniques. *Phytochem Rev.* 2020;19:1157–77. doi:10.1007/s11101-019-09625-z.
17. Pan J, Wang H, Chen Y. *Prunella vulgaris* L. – A review of its ethnopharmacology, phytochemistry, quality

- control, and pharmacological effects. *Front Pharmacol.* 2022;13:903171. doi:10.3389/fphar.2022.903171.
18. Ivanović M, Islamčević Razboršek M, Kolar M. Innovative extraction techniques using deep eutectic solvents and analytical methods for the isolation and characterization of natural bioactive compounds from plant material. *Plants.* 2020;9(11):1428. doi:10.3390/plants9111428.
 19. Abubakar AR, Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12(1):1–10. doi:10.4103/jpbs.JPBS_175_19.
 20. Waseem M, Majeed Y, Nadeem T, Naqvi LH, Khalid MA, Sajjad MM, et al. Conventional and advanced extraction methods of some bioactive compounds with health benefits of food and plant waste: a comprehensive review. *Food Front.* 2023;4:1681–701. doi:10.1002/fft2.296.
 21. Isgor BS, Isgor YG, Geven F. Cellular defense enzyme profile for non-cytotoxic and phenol-enriched extracts of *Heliotropium europaeum*, *Carlina oligocephala*, and *Echinops ritro*. *Int J Pharmacol.* 2018;14(2):224–38. doi:10.3923/ijp.2018.224.238.
 22. 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 Med Indones.* 2024;56(3).
 23. 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 burmannii* and *Lagerstroemia speciosa* plants on the endocrine-metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Int J Fertil Steril.* 2024;18(Suppl 1):35–47. doi:10.22074/ijfs.2023.551350.1283.
 24. Tjandrawinata RR, Nailufar F. Gastroprotective effect of DLBS2411 bioactive fraction from *Cinnamomum burmannii* against ethanol-induced gastric damage in rats. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:87–95. doi:10.2147/JEP.S244223.
 25. Yao Q, Wang Y, Dong Z, Lai C, Chang B, Gong Q, et al. *Dichondra repens* J.R.Forst. and G.Forst.: A review of its traditional uses, chemistry, pharmacology, toxicology, and applications. *Front Pharmacol.* 2021;11:608199. doi:10.3389/fphar.2020.608199.
 26. Purwaningroom DL, Putri DR, Permatasari GW. *In silico* analysis of antihypertensive and hepatotoxicity potential of the n-butanol fraction of the methanol extract of cantaloupe (*Cucumis melo* var. *cantalupensis*). *Health Sci J Indones.* 2020;11(2). doi:10.22435/hsji.v11i2.3629.
 27. Seca AML, Pinto DCGA. Plant secondary metabolites as anticancer agents: Successes in clinical trials and therapeutic application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):263. doi:10.3390/ijms19010263.
 28. Periferakis A, Periferakis K, Badarau IA, Petran EM, Popa DC, Caruntu A, et al. Kaempferol: Antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15054. doi:10.3390/ijms232315054.
 29. Yi F, Li L, Xu LJ, Meng H, Dong YM, Liu HB, Xiao PG. *In silico* approach in revealing traditional medicine plants' pharmacological material basis. *Chin Med.* 2018;13:33. doi:10.1186/s13020-018-0190-0.
 30. Zothantluanga JH. Ethnopharmacology and phytochemistry-based review on the antimalarial potential of *Acacia pennata* (L.) Willd. *Sci Vis.* 2020;20(4):139–47. doi:10.33493/scivis.20.04.02.
 31. Singh B, Singh B, Kishor A, Singh S, Bhat MN, Surmal O, Musarella CM. Exploring plant-based ethnomedicine and quantitative ethnopharmacology: medicinal plants utilized by the population of Jasrota Hill in Western Himalaya. *Sustainability.* 2020;12(18):7526. doi:10.3390/su12187526.
 32. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY, et al. A comprehensive review on the therapeutic potential of *Curcuma longa* Linn. in relation to its major active constituent curcumin. *Front Pharmacol.* 2022;13:820806. doi:10.3389/fphar.2022.820806.

33. KrakowskaSieprawska A, Kiebasz A, Rafiska K, Ligor M, Buszewski B. Modern methods of pre-treatment of plant material for the extraction of bioactive compounds. *Molecules*. 2022;27(3):730. doi:10.3390/molecules27030730.
34. Koçak E, Pazır F. Effect of extraction methods on bioactive compounds of plant origin. *Turk J Agric Food Sci Technol*. 2018;6(6):663–75. doi:10.24925/turjaf.v6i6.663-675.1527.
35. Kumar A, Nirmal P, Kumar M, Jose A, Tomer V, z E, *et al*. Major phytochemicals: recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules*. 2023;28(2):887. doi:10.3390/molecules28020887.
36. Yao Q, Chang BT, Chen R, Wei YJ, Gong QJ, Yu D, *et al*. Research advances in pharmacology, safety, and clinical applications of Yunnan Baiyao, a traditional Chinese medicine formula. *Front Pharmacol*. 2021;12:773185. doi:10.3389/fphar.2021.773185.

Kenali dan Waspada terhadap Risiko Keracunan *Paracetamol*

apt. Kosmas Nurhadi Indrawan

Abstrak:

Paracetamol (*acetaminophen*) merupakan salah satu obat yang lazim digunakan dalam tata laksana nyeri atau demam, baik secara swamedikasi maupun melalui resep dokter. *Paracetamol* memiliki berbagai kelebihan dibandingkan dengan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). *Paracetamol* dikenal memiliki profil keamanan yang baik, namun efek berbahaya dapat terjadi jika dikonsumsi melebihi dosis yang dianjurkan. Keracunan *paracetamol* dapat bersifat fatal, yang ditandai dengan terjadinya kerusakan hati akut. *Acetylcysteine* merupakan antidot yang direkomendasikan untuk mengatasi kejadian keracunan *paracetamol*. *Acetylcysteine* berfungsi menyediakan *cysteine* dalam proses pembentukan *glutathione* yang berperan dalam menurunkan aktivitas metabolit *paracetamol* yang berbahaya yaitu N-acetyl-para-benzoquinone imine (NAPQI).

Kata kunci: *paracetamol*, OAINS, *acetylcysteine*

Abstract:

Paracetamol (acetaminophen) is a common and widely used medication for managing pain or fever, whether self-medicated or prescribed by a doctor. It has several advantages over nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Paracetamol is known for its good safety profile, but harmful effects can occur if consumed beyond the recommended dose. Paracetamol poisoning can be fatal, characterized by acute liver damage. Acetylcysteine is the recommended antidote for paracetamol poisoning. Acetylcysteine works by providing cysteine in glutathione synthesis, which reduces the activity of the harmful paracetamol metabolite, N-acetyl-para-benzoquinone imine (NAPQI).

Keywords: paracetamol, NSAID's, acetylcysteine

Pendahuluan

Acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol), yang dikenal juga dengan *paracetamol*, merupakan salah satu molekul obat "tertua" yang diindikasikan sebagai analgesik-antipiretik. *Paracetamol* pertama kali ditemukan pada tahun 1889 di Inggris, dan diketahui merupakan metabolit dari *phenacetin* pada tahun 1949.¹ Sampai saat ini, *paracetamol* masih menjadi salah satu obat yang paling banyak diresepkan dan digunakan. *Paracetamol* dipasarkan sebagai obat *over-the-counter* (OTC), baik dalam sediaan tunggal maupun kombinasi dengan obat lain. World Health Organization (WHO) juga mencantumkan *paracetamol* sebagai salah satu obat esensial karena memiliki efikasi serta profil keamanan yang cukup baik sebagai suatu agen analgesik-antipiretik, yang ditunjukkan dengan risiko kejadian efek samping yang relatif rendah, jika digunakan sesuai anjuran.²

Profil Farmakologi *Paracetamol* vs OAINS³

Mekanisme kerja *paracetamol* sebagai analgesik masih belum diketahui secara pasti, namun secara umum *paracetamol* memiliki aktivitas yang menyerupai obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Perbedaan utama antara *paracetamol* dengan OAINS pada dosis terapi yaitu efek antiinflamasi *paracetamol* yang lebih lemah, efek samping gastrointestinal yang lebih minimal, serta efek pencetus asma yang lebih lemah jika dibandingkan dengan OAINS. *Paracetamol* juga diketahui memiliki profil keamanan yang baik pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dibandingkan OAINS yang secara umum

dihindari penggunaannya pada populasi tersebut.³ Perbedaan profil farmakologi antara *paracetamol* dan OAINS dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Aktivitas farmakologi dan profil klinis *paracetamol* dibandingkan dengan penghambat selektif COX-2 dan OAINS nonselektif.³

Aktivitas farmakologi	<i>Paracetamol</i>	Penghambat COX-2 selektif	OAINS nonselektif
Analgesia	Aktif	Aktif	Aktif
Antipiretik	Aktif	Aktif	Aktif
Antiinflamasi	Aktif untuk kasus inflamasi ringan	Aktif	Aktif
Antiplatelet	Aktivitas rendah	Inaktif	Aktif
Efek merusak ke lambung dan usus halus	Aktivitas rendah	Aktivitas rendah	Aktif
Asma yang diinduksi aspirin	Aktif secara lemah	Inaktif	Aktif
Tekanan darah	Data bervariasi	Meningkatkan	Meningkatkan
Efek pada ginjal	Efek lebih rendah dibandingkan OAINS lainnya	Dapat menyebabkan gangguan ginjal pada pasien dengan faktor risiko, seperti pasien dengan gangguan fungsi ginjal, usia lanjut, dehidrasi, gagal jantung, diabetes, dsb	Dapat menyebabkan gangguan ginjal pada pasien dengan faktor risiko, seperti pasien dengan gangguan fungsi ginjal, usia lanjut, dehidrasi, gagal jantung, diabetes, dsb
Peningkatan risiko trombotik	Inaktif	Aktif	Aktif

OAINS: obat antiinflamasi nonsteroid; COX-2: *cyclooxygenase-2*

Jika dibandingkan dengan OAINS, efek samping yang timbul akibat penggunaan *paracetamol* relatif lebih minimal. Meskipun demikian, penggunaan *paracetamol* tetap memerlukan pemantauan karena adanya potensi kejadian overdosis yang mengancam jiwa dibandingkan dengan overdosis penggunaan OAINS lain (kecuali aspirin dan salisilat).³

Epidemiologi Kejadian Keracunan *Paracetamol*

Saat ini belum terdapat studi yang mengelaborasi kejadian keracunan *paracetamol* di Indonesia, sehingga belum ada angka insidensi yang pasti mengenai hal tersebut. Salah satu *review* oleh Chidiac dkk. (2023) yang merangkum studi epidemiologi overdosis *paracetamol* di seluruh dunia menunjukkan bahwa 6% dari kejadian keracunan secara global merupakan keracunan *paracetamol*, serta sekitar 56% kejadian kerusakan hati akut derajat berat dan 7% kerusakan hati yang diinduksi obat-obatan disebabkan oleh penggunaan *paracetamol*.⁴

Studi retrospektif oleh Marzilawati dkk. (2012) menunjukkan bahwa hepatotoksitas karena penggunaan *paracetamol* pada populasi multietnis Asia di Malaysia memiliki angka kejadian sekitar 7,3%. Angka tersebut relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan angka kejadian di negara Barat, seperti Eropa atau Amerika. Tingginya kejadian keracunan *paracetamol* di negara Barat berhubungan dengan konsumsi dosis *paracetamol* secara kumulatif yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan penduduk Asia secara umum. Dugaan lain dikaitkan dengan kebiasaan konsumsi alkohol yang cukup tinggi pada populasi negara Barat dibandingkan dengan populasi penduduk Asia.⁵

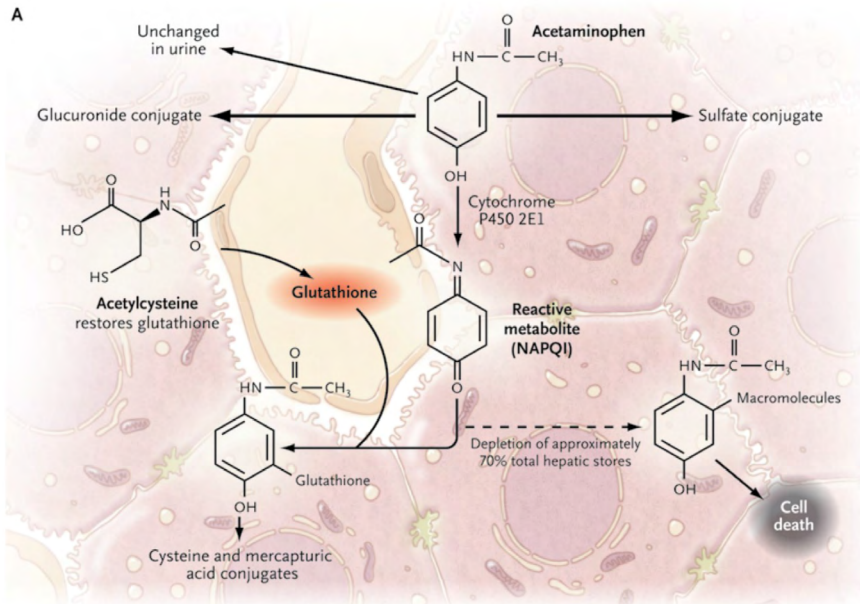
Dosis Standar dan Toksik dari *Paracetamol*⁶

Pada anak-anak usia <12 tahun dengan/atau berat badan <50 kg, dosis maksimal harian *paracetamol* adalah 75 mg/kg dengan rekomendasi dosis per oral sebesar 10–15 mg/kg setiap 4–6 jam sesuai kebutuhan, serta tidak melebihi 5 kali pemberian dalam 24 jam. Pada pemberian melalui rektal dengan sediaan supositoria, dosis yang direkomendasikan lebih tinggi, yaitu 15–20 mg/kg per dosis pemberian dengan interval waktu yang sama dengan pemberian per oral. Pada pasien dewasa, dosis toksik minimal *paracetamol* adalah 7,5–10 g dalam sekali pemberian. Konsumsi akut pada dosis >150 mg/kg atau 12 g merupakan dosis toksik dan berisiko tinggi menyebabkan kerusakan hati.⁶

Bagaimana *Paracetamol* Dapat Merusak Sel Hati?

Pada pemberian melalui rute oral, *paracetamol* diabsorpsi secara cepat di dalam saluran pencernaan dan mencapai kadar maksimal dalam waktu 90 menit. Metabolisme *paracetamol* terjadi secara ekstensif di hati. Sekitar 85% dosis terapi *paracetamol* mengalami reaksi fase II berupa konjugasi sulfatasi dan glukuronidasi yang kemudian diekskresikan melalui ginjal. Dari kedua jalur tersebut, glukuronidasi lebih dominan terjadi pada pasien dewasa, sedangkan sulfatasi lebih dominan terjadi pada anak-anak sampai usia sekitar 12 tahun. Sejumlah kecil glukuronidasi diekskresikan dalam bentuk utuhnya melalui urine dan sebagian kecil lainnya mengalami reaksi oksidasi pada struktur cincin membentuk derivat *cathecol*. Sampai dengan sekitar 10% *paracetamol* mengalami reaksi fase I berupa oksidasi yang menghasilkan metabolit antara yang bersifat reaktif, yaitu *N-acetyl-para-benzoquinone imine* (NAPQI), yang selanjutnya bereaksi dengan *glutathione* membentuk metabolit nontoksik yaitu konjugat *cysteine* dan *mercapturic acid* (**Gambar 1**). Sitokrom 2E1 merupakan enzim sitokrom P450 (CYP) yang memegang peranan utama dalam proses oksidasi tersebut. Dosis *paracetamol* yang tinggi (>4 g) dapat menyebabkan saturasi pada jalur sulfatasi, diikuti dengan peningkatan yang proporsional pada jalur glukuronidasi serta peningkatan yang signifikan pada jalur oksidasi yang membentuk metabolit reaktif NAPQI.⁷

Pada dosis toksik *paracetamol*, produksi NAPQI yang terus-menerus akan menyebabkan terjadinya penurunan kadar *glutathione* dalam sel hati. Saat penurunan kadar *glutathione* sudah mencapai 70%, NAPQI akan mengikat protein seluler dan menyebabkan kerusakan sel hati. Akan tetapi, hal tersebut hanyalah salah satu dari serangkaian peristiwa yang terjadi di dalam sel, di mana mekanisme lainnya juga terlibat, di antaranya stres oksidatif pada mitokondria, pembentukan spesies oksigen dan nitrogen reaktif, aktivasi *stress protein* dan mediator yang terlibat dalam transkripsi gen, serta mobilisasi imunitas bawaan organ hati. Kegagalan mitokondria tampaknya merupakan tahap akhir dari rangkaian peristiwa ini yang menandakan telah terjadinya kematian sel.⁷



Gambar 1. Proses metabolisme *paracetamol* dalam menghasilkan NAPQI dan peranan *glutathione*.¹¹

Siapa Saja yang Berisiko Mengalami Kerusakan Hati Karena Keracunan *Paracetamol*?

Secara umum, toksisitas *paracetamol* terhadap sel hati dipengaruhi oleh kecepatan reaksi pembentukan NAPQI yang dikatalisasi oleh enzim hati. Oleh karena itu, penggunaan obat-obatan yang mengganggu aktivitas enzim hati atau alkoholisme kronis dapat memengaruhi proses metabolisme *paracetamol*. Selain itu, ketersediaan *glutathione* dalam sel hati yang berkaitan langsung dengan status nutrisi juga berperan penting. Dengan demikian, beberapa kelompok pasien akan lebih rentan mengalami kerusakan hati karena keracunan *paracetamol* dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Berikut merupakan beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko kerusakan hati pada saat terjadi overdosis *paracetamol*.⁸

A. Kemungkinan besar terjadinya penurunan kadar *glutathione*:

- Malnutrisi (misalnya tidak adanya asupan makanan atau puasa lebih dari satu hari)
- Gangguan pola makan seperti anoreksia atau bulimia
- Pada anak-anak yang gagal tumbuh atau mengalami *cystic fibrosis*
- Pasien *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS)
- *Cachexia*
- Alkoholisme

Petunjuk klinis: adanya riwayat, indeks masa tubuh yang rendah, adanya keton pada pemeriksaan urine, kadar urea serum yang rendah.⁸

B. Induksi enzim hati

- Pengobatan jangka panjang menggunakan obat-obatan yang menginduksi enzim hati seperti *carbamazepine*, *phenobarbital*, *phenytoin*, *primidone*, *rifampicin*, *rifabutin*, *efavirenz*, *nevirapine*, dan obat herbal yang mengandung tanaman St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- Sering mengonsumsi alkohol (etanol) melebihi jumlah yang dianjurkan

Petunjuk klinis: adanya riwayat, hasil pemeriksaan fungsi hati yang abnormal, peningkatan *international normalized ratio* (INR), peningkatan enzim γ -*glutamyl transpeptidase*. Pada saat kejadian didapatkan adanya fungsi hati dan ginjal yang abnormal.⁸

Manifestasi Klinis Pasien yang Mengalami Keracunan *Paracetamol*⁹

Tanda-tanda klinis pasien yang mengalami keracunan *paracetamol* biasanya tidak terlihat secara jelas pada 24–48 jam pertama setelah konsumsi *paracetamol* dalam dosis besar. Gejala gagal hati dapat terjadi antara 2 hingga 7 hari setelah konsumsi.

Perjalanan klinis keracunan *paracetamol* secara umum dibagi menjadi 4 fase:

Fase 1 (0–24 jam)

Pasien umumnya asimtomatik atau dapat mengalami gejala seperti anoreksia, mual, muntah dan malaise. Pemeriksaan fungsi hati menunjukkan sedikit peningkatan kadar transaminase serum (peningkatan mulai terjadi sekitar 12 jam setelah konsumsi akut *paracetamol*).

Fase 2 (18–72 jam)

Pasien biasanya mengalami mual, muntah, dan nyeri abdomen (bagian kuadran kanan atas). Pada pemeriksaan fisik, bagian kuadran kanan atas abdomen terasa lembek, takikardia, dan juga teramati hipotensi. Kadar transaminase serum terus meningkat.

Fase 3 (72–96 jam) - Fase hepatic

Merupakan fase paling kritis di mana pasien berada dalam kondisi yang parah. Pasien dapat mengalami *jaundice*, koagulopati dengan kecenderungan perdarahan, hipoglikemia, *hepatic flap*, dan ensefalopati hepatic sebagai akibat adanya disfungsi dan nekrosis hati. Asidosis metabolik dengan gagal ginjal akut (karena sindrom hepatorenal) juga dapat berkembang. Kematian umumnya terjadi sebagai konsekuensi dari kegagalan multiorgan.

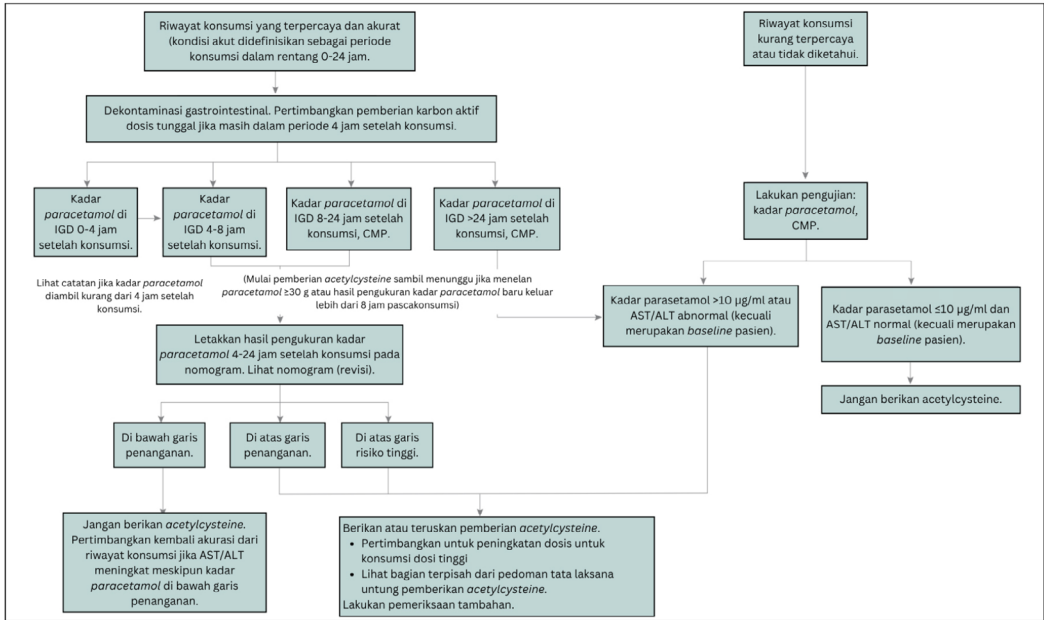
Fase 4 (4 hari–3 minggu) - Fase pemulihan (*recovery phase*)

Pasien yang dapat bertahan hidup melalui fase 3 memiliki kemungkinan yang besar untuk pulih dari gejala dan kegagalan organ.

Penanganan Pasien yang Mengalami Keracunan *Paracetamol*¹⁰

Tingkat kejadian keracunan *paracetamol* relatif tinggi di negara Amerika Serikat dan Kanada, sehingga lembaga terkait seperti American's Poison Centers, American Academy of Clinical Toxicology, American College of Medical Toxicology, dan Canadian Association of Poison Control Center mengeluarkan konsensus terbaru tentang penanganan keracunan *paracetamol*.

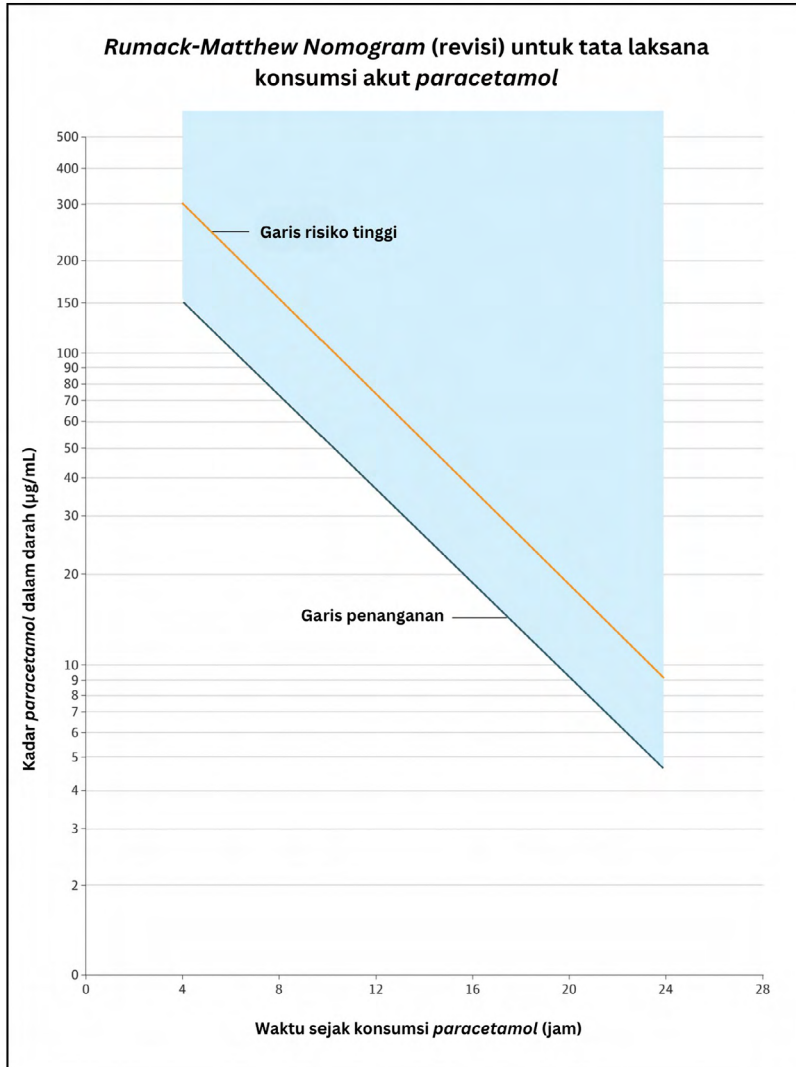
Penanganan pasien yang mengalami keracunan *paracetamol* sebaiknya dilakukan di fasilitas medis, di rumah sakit, atau klinik dengan dokter ahli toksikologi. Algoritma penanganan keracunan *paracetamol* berdasarkan konsensus tersebut dapat dilihat pada **Gambar 2**.



(IGD: instalasi gawat darurat, CMP: *comprehensive metabolic panel*; AST/ALT: rasio De Ritis, rasio antara *aspartate transaminase* dan *alanine transaminase*)

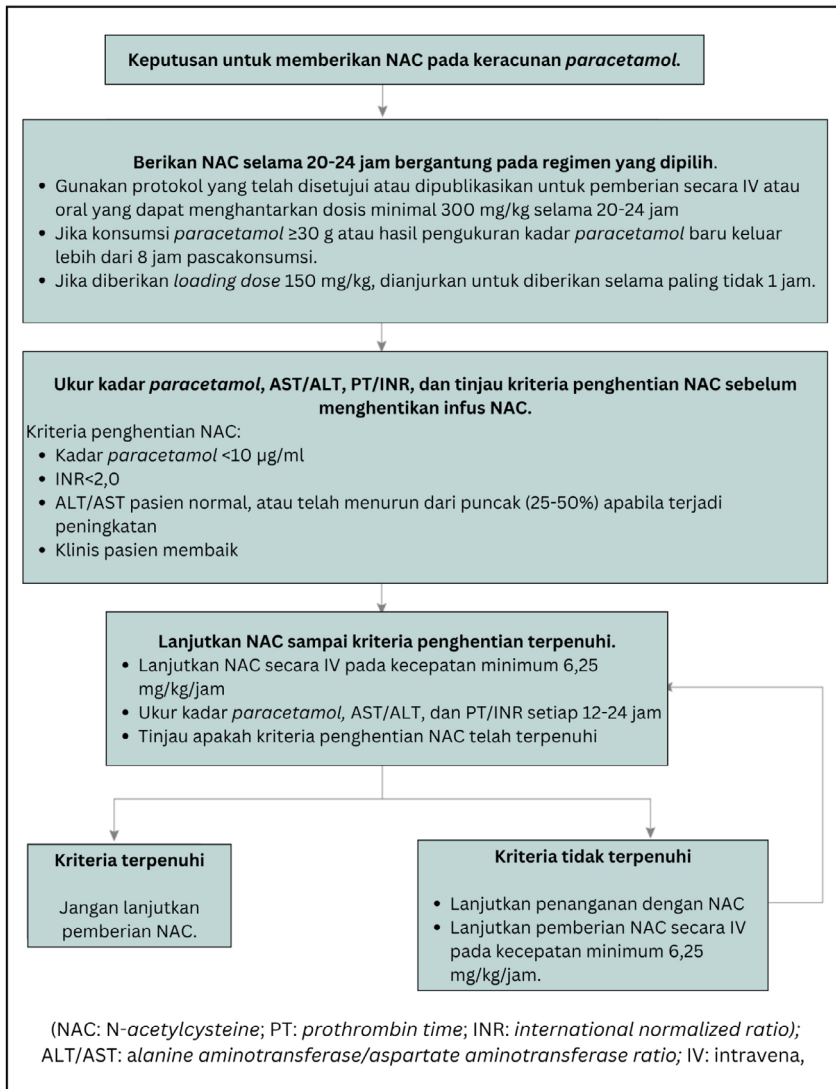
Gambar 2. Manajemen keracunan paracetamol di fasilitas kesehatan.¹⁰

Pengambilan keputusan untuk melakukan penanganan keracunan paracetamol dengan menggunakan acetylcysteine didasarkan pada penilaian risiko kerusakan hati. Rumack-Matthew nomogram merupakan acuan yang banyak dipakai dalam tata laksana konsumsi akut paracetamol. Konsensus terbaru di Amerika dan Kanada telah melakukan revisi terhadap nomogram ini agar lebih aplikatif dalam praktik klinis, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 3.¹⁰



Gambar 3. Rumack-Matthew nomogram (revisi) untuk konsumsi akut paracetamol.¹⁰

Acetylcysteine harus diberikan jika kadar *paracetamol* dalam serum 4–24 jam setelah konsumsi berada pada atau di atas garis penanganan (*treatment line*). Jika kadar *paracetamol* dalam serum tersebut berada pada atau di atas garis risiko tinggi (*high-risk line*), dosis *acetylcysteine* sebaiknya ditingkatkan. Kadar *paracetamol* yang diambil kurang dari 4 jam setelah konsumsi tidak dapat digunakan untuk stratifikasi risiko pasien pada nomogram. Kadar *paracetamol* yang tidak terdeteksi 2–4 jam setelah konsumsi menandakan tidak tertelannya *paracetamol* dalam jumlah yang signifikan, namun konsultasi dengan dokter ahli toksikologi tetap dianjurkan. Rekomendasi pemberian *acetylcysteine* dalam penanganan keracunan *paracetamol* dapat dilihat pada **Gambar 4**.¹⁰

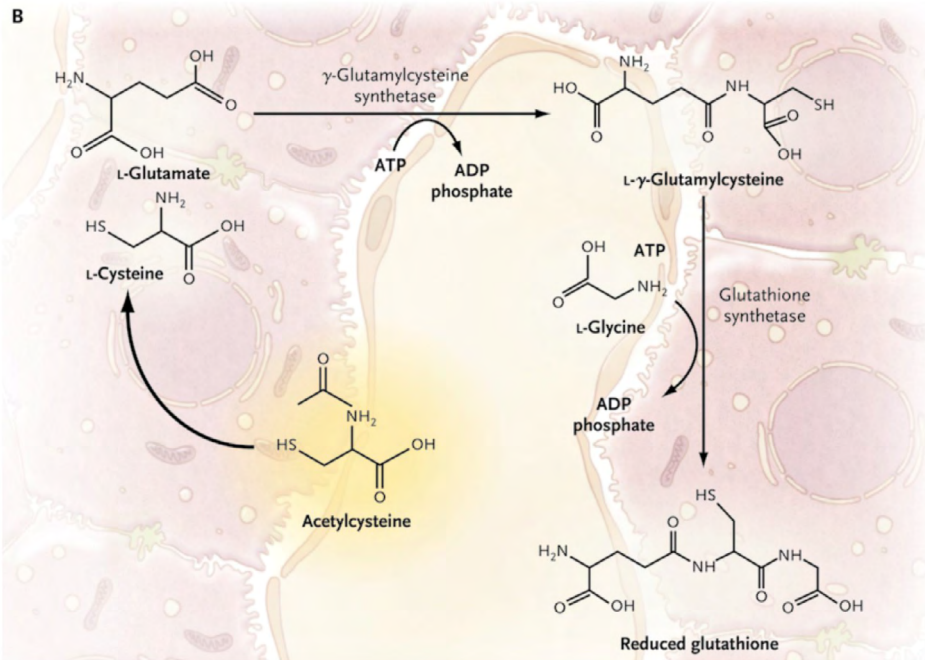


(NAC: N-acetylcysteine; PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio)

Gambar 4. Pemberian acetylcysteine dalam penanganan keracunan paracetamol.¹⁰

Peran Acetylcysteine Sebagai Antidot pada Kasus Keracunan Paracetamol

Pada prinsipnya, pemberian *acetylcysteine* pada kejadian keracunan *paracetamol* bertujuan untuk mengembalikan kadar *glutathione* dalam sel hati sehingga dapat mencegah maupun menghambat progresivitas kerusakan hati lebih lanjut. *Glutathione* di dalam hati disintesis dari asam amino *cysteine*, *glutamate*, dan *glycine*. *Glutamate* dan *glycine* tersedia dalam jumlah yang melimpah di dalam sel hepatosit, sedangkan *cysteine* tersedia dalam jumlah yang terbatas sehingga menjadi *rate-limiting factor* dalam sintesis *glutathione*. Di sisi lain, *cysteine* juga memiliki profil absorpsi yang buruk pada pemberian secara per oral. *Acetylcysteine*, sebaliknya, diabsorpsi dengan baik dan secara cepat masuk ke dalam sel, di mana molekul ini akan terhidrolisis menjadi *cysteine* dan dengan demikian berperan dalam menyediakan substrat *cysteine* yang jumlahnya terbatas pada proses sintesis *glutathione* (Gambar 5).¹¹



Gambar 5. Proses sintesis glutathione dan peranan acetylcysteine.¹¹

Selain itu, *acetylcysteine* juga berperan dalam memperbaiki hemodinamik dan penggunaan oksigen, meningkatkan bersihan *indocyanine green*, salah satu parameter bersihan hati, dan mengurangi edema serebral. Mekanisme secara pasti belum diketahui, namun diperkirakan mekanisme tersebut melibatkan proses pengambilan radikal bebas atau perubahan aliran darah dalam hati.¹¹

Pasien Bijak: Apa yang Perlu Dilakukan Jika Terjadi Keracunan *Paracetamol* dan Bagaimana Cara Mencegah Keracunan *Paracetamol*?¹²

Seseorang yang mengalami keracunan *paracetamol* tidak direkomendasikan untuk melakukan penanganan secara mandiri. Keracunan *paracetamol* perlu ditangani dengan cepat dan optimal oleh tenaga kesehatan. Korban keracunan *paracetamol* harus dibawa ke fasilitas kesehatan terdekat untuk mendapatkan penanganan yang sesuai. Saat berada di fasilitas kesehatan, beberapa informasi berikut ini dapat membantu tenaga kesehatan menentukan penanganan yang sesuai pada pasien:¹²

- Obat yang dikonsumsi oleh korban, baik obat bebas atau obat dengan resep,
- Semua obat yang ada di rumah yang mungkin dikonsumsi oleh korban
- Jam berapa atau sudah berapa lama korban mengonsumsi obat tersebut

Beberapa hal yang dapat dilakukan oleh masyarakat awam untuk mencegah keracunan *paracetamol*:¹²

1. Simpan obat di tempat yang aman dan jauh dari jangkauan anak-anak.
2. Sebelum mengonsumsi obat, periksa dengan saksama label, kemasan, bentuk fisik, dan aturan pemakaian obat.
3. Pahami secara jelas indikasi serta dosis penggunaan obat-obatan, termasuk *paracetamol*, dan jangan konsumsi melebihi dosis yang dianjurkan.

4. Jangan mengonsumsi obat-obatan yang tidak diketahui komposisinya secara jelas dan jangan mengonsumsi bersamaan dengan obat yang mengandung *paracetamol*.
5. Saat memeriksakan diri ke dokter, informasikan obat-obatan yang sedang dikonsumsi, termasuk obat resep lainnya, obat bebas, maupun suplemen.
6. Jangan konsumsi obat yang mengandung *paracetamol* jika mengonsumsi minuman beralkohol.

Kesimpulan

Paracetamol merupakan salah satu agen analgesik-antipiretik yang paling banyak digunakan dengan profil keamanan yang cukup baik pada pemberian sesuai dosis anjuran. Namun overdosis *paracetamol* dapat bersifat fatal karena dapat menyebabkan kerusakan hati akut. Kejadian hepatotoksitas akibat penggunaan *paracetamol* dapat meningkat, khususnya pada pasien yang mengonsumsi alkohol atau obat-obatan yang mengganggu proses metabolisme *paracetamol*. NAPQI merupakan metabolit minor *paracetamol* yang bersifat reaktif dan dapat merusak sel hepatosit sehingga mengakibatkan kerusakan hati. Konsensus terkini dari Amerika dan Kanada masih merekomendasikan penggunaan *acetylcysteine* sebagai antidot pada kejadian keracunan *paracetamol*, di mana *acetylcysteine* berfungsi sebagai penyedia *cysteine* dalam proses pembentukan *glutathione*. *Glutathione* memiliki peranan untuk menurunkan reaktivitas NAPQI sehingga kerusakan sel hepatosit dapat dikurangi. Untuk menghindari kejadian keracunan *paracetamol*, pasien harus bertindak secara bijaksana dalam mengonsumsi obat-obatan, terutama obat resep maupun obat bebas yang mengandung *paracetamol*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee WM. Acetaminophen toxicity: a history of serendipity and unintended consequences. *Clin. Liver Dis.* 2020;16:34-44. doi:10.1002/cld.984.
2. Beltrán-Olazábal A, *et al.* Management of acetaminophen toxicity, a review. *Iberoam J Med.* 2019;1(1):22-8. doi:10.5281/zenodo.3470262.
3. Graham GG, *et al.* The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21(3):201-32. doi:10.1007/s10787-013-0172-x.
4. Chidiac AS, *et al.* Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(5):297-317. doi:10.1080/17425255.2023.2223959.
5. Marzilawati AR, *et al.* Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012;13:8. doi:10.1186/2050-6511-13-8.
6. Saljoughian M. Acetaminophen intoxication: a critical-care emergency. *US Pharm.* 2016;41(12):38-41. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/acetaminophen-intoxication-a-criticalcare-emergency> cited Oct 4th, 2023.
7. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):499-516. doi:10.1016/j.ccc.2012.07.006.
8. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ.* 2011;342:d2218. doi:10.1136/bmj.d2218.
9. Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. Paracetamol toxicity - an overview. *Emergency Med.* 2013;3:158. doi:10.4172/2165-7548.1000158.

10. Dart RC, *et al.* Management of acetaminophen poisoning in the US and Canada: a consensus statement [published correction appears in JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2337926]. JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2327739.doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.27739.
11. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med. 2008;359(3):285-92. doi:10.1056/NEJMct0708278.
12. WebMD. Acetaminophen (Tylenol) poisoning. Available from: <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/tylenol-acetaminophen-poisoning#:~:text=The%20antidote%20to%20acetaminophen%20overdose,failure%20if%20given%20early%20enough> cited Oct 4th, 2023.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086