

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

Nyeri Neuropati: Tantangan dan Perkembangan dalam Manajemen Berbasis Bukti

The Gastroprotective Effect of DLBS2411 for High-Risk
Gastrointestinal Patients: Case Series in Inflammatory Pain Condition
hal. 7

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 Fitrícia 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

PERSPECTIVE

- 4 Nyeri Neuropati: Tantangan dan Perkembangan dalam Manajemen Berbasis Bukti

CASE REPORT

- 7 The Gastroprotective Effect of DLBS2411 for High-Risk Gastrointestinal Patients: Case Series in Inflammatory Pain Condition
- 13 Herpes Zoster Ophthalmicus with Unilateral Blepharoconjunctivitis: Clinical Presentation and Management
- 21 Disease Modifying Therapy Switch in Highly Active Multiple Sclerosis: A Case Report

MEDICAL REVIEW

- 29 Kemajuan dalam Biologi Spasial - Perspektif Multiomik
- 38 Melawan Penurunan Kognitif pada Otak yang Menua Lewat Pemulihan Fungsi Mitokondria

PATIENT COMPLIANCE

- 45 *Semaglutide*: Titik Terang Intervensi Farmakologis Untuk Penanggulangan Obesitas

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):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

Nyeri Neuropati: Tantangan dan Perkembangan dalam Manajemen Berbasis Bukti

Prof. Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist at Dexa Group

Abstrak

Nyeri neuropati merupakan kondisi kronis akibat disfungsi sistem saraf somatosensori yang memerlukan pendekatan terapi multimodal untuk mengoptimalkan manajemen nyeri. *Pregabalin*, sebagai agen farmakoterapi utama, bekerja dengan menurunkan eksitabilitas neuron melalui modulasi kanal kalsium tipe alfa-2-delta, menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala nyeri neuropati dengan profil farmakokinetik yang lebih unggul dibandingkan *gabapentin*. Pendekatan nonfarmakologis, seperti *cognitive behavioral therapy* (CBT) dan stimulasi listrik noninvasif, juga berperan dalam meningkatkan kualitas hidup pasien. Dengan berkembangnya penelitian terhadap agen terapi baru seperti *cannabinoid* dan *mirogabalin*, serta pendekatan berbasis personalisasi, strategi manajemen nyeri neuropati terus mengalami inovasi untuk meningkatkan efektivitas dan tolerabilitas terapi.

Kata kunci: nyeri neuropati, pendekatan multimodal, *pregabalin*, *mirogabalin*

Abstract

Neuropathic pain is a chronic condition as a result of somatosensory nervous system dysfunction, which requires a multimodal therapeutic approach to optimize pain management. Pregabalin, as the first-line therapy for neuropathic pain, works by reducing neuronal excitability through modulation of the alpha-2-delta calcium channels, demonstrating effectiveness in alleviating neuropathic pain symptoms with a pharmacokinetic profile superior to that of gabapentin. Nonpharmacological approaches, such as cognitive behavioral therapy (CBT) and noninvasive electrical stimulation, also play a role in improving patients' quality of life. With the advancement of research on new therapeutic agents, such as cannabinoids and mirogabalin, as well as personalized approaches, strategies for managing neuropathic pain continue to evolve to enhance the effectiveness and tolerability of treatments.

Keywords: neuropathic pain, multimodal treatment, pregabalin, mirogabalin

Nyeri neuropati adalah kondisi kronis yang tidak hanya memengaruhi sekitar 7–10% populasi dewasa, tetapi juga membawa dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup penderitanya.^{1,2} Berbeda dengan nyeri nosiseptif yang berasal dari cedera jaringan, nyeri neuropati berakar pada gangguan atau disfungsi sistem saraf somatosensori, baik di tingkat perifer maupun sentral.³ Kompleksitas patofisiologi kondisi ini menjadikannya salah satu tantangan utama dalam bidang neurologi dan manajemen nyeri.⁴ Diagnosis nyeri neuropati terus mengalami perkembangan dengan adanya kemajuan dalam bidang elektrofisiologi serta pencitraan fungsional, yang memungkinkan identifikasi gangguan saraf dengan lebih akurat.⁵ Namun, meskipun pedoman internasional telah dirumuskan sejak 2015 oleh Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) dari International Association for the Study of Pain (IASP), masih terdapat tantangan yang cukup besar dalam penerapan dan efektivitas terapi pada berbagai populasi pasien.²

Dalam pengobatan nyeri neuropati, pendekatan farmakologis sering kali menjadi langkah utama. Beberapa agen farmakoterapi telah ditetapkan sebagai terapi lini pertama berdasarkan bukti klinis yang kuat.⁶ *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI) seperti *duloxetine* dan *venlafaxine* telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala nyeri neuropati, terutama pada pasien dengan neuropati diabetik dan nyeri pascastrok.⁷ Mekanisme kerja SNRI yang menargetkan neurotransmisi noradrenergik dan serotonergik berperan dalam modulasi nyeri sentral, sehingga memberikan manfaat analgesik yang dapat ditoleransi dengan baik.⁸ Di sisi lain, *gabapentinoid* seperti *gabapentin* dan *pregabalin* merupakan pilihan terapi yang juga sering direkomendasikan, mengingat kemampuannya dalam menurunkan eksitabilitas neuron melalui modulasi kanal kalsium tipe alfa-2-delta.⁹ Meskipun keduanya menunjukkan efikasi yang tinggi, terdapat perhatian khusus terhadap risiko penyalahgunaan dan efek samping, terutama pusing dan sedasi, yang dapat membatasi kepatuhan pasien dalam jangka panjang.

Selain SNRI dan *gabapentinoid*, *tricyclic antidepressant* (TCA) seperti *amitriptyline* dan *nortriptyline* telah lama digunakan dalam tata laksana nyeri neuropati, dengan mekanisme kerja yang mencakup inhibisi *reuptake serotonin* dan *norepinephrine* serta efek antagonis terhadap reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan kanal natrium.⁸ Efektivitasnya dalam mengurangi nyeri telah didukung oleh berbagai studi klinis, meskipun terdapat potensi efek samping yang cukup signifikan, termasuk mulut kering, hipotensi ortostatik, dan sedasi, yang sering kali membatasi penggunaannya, terutama pada populasi lanjut usia.² Di samping terapi sistemik, pendekatan topikal juga mendapatkan perhatian dalam beberapa tahun terakhir, terutama *lidocaine patch* yang telah terbukti efektif untuk nyeri neuropati perifer fokal.³ Metode lain seperti stimulasi listrik noninvasif, salah satunya *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), juga semakin banyak digunakan, khususnya dalam kasus nyeri neuropati yang berhubungan dengan nyeri punggung bawah dan sindrom nyeri kompleks regional.¹⁰

Meskipun terapi lini pertama sering kali cukup efektif dalam mengendalikan gejala nyeri neuropati, terdapat kelompok pasien yang mengalami respons suboptimal atau tidak merespons sama sekali terhadap terapi ini. Dalam kasus demikian, terapi lini kedua menjadi pilihan yang perlu dipertimbangkan. *Tramadol*, yang bekerja sebagai agonis reseptor opioid lemah dengan aktivitas tambahan pada *reuptake serotonin* dan *norepinephrine*, sering kali digunakan dalam pengobatan nyeri neuropati yang tidak terkontrol dengan terapi lini pertama.¹¹ Namun, penggunaannya harus dibatasi karena adanya potensi ketergantungan dan efek samping yang berkaitan dengan sistem saraf pusat. Demikian pula, opioid kuat hanya dianjurkan sebagai pilihan terakhir, khususnya bagi pasien dengan nyeri neuropati yang sangat resistan terhadap terapi konvensional.⁶ Strategi lainnya mencakup kombinasi farmakoterapi, seperti penggunaan antidepresan dengan *gabapentinoid*, yang telah menunjukkan hasil positif dalam meningkatkan efikasi analgesik sekaligus mengurangi efek samping dosis tinggi dari masing-masing obat.

Pregabalin telah menjadi salah satu agen farmakoterapi utama dalam penanganan nyeri neuropati, menggantikan pendahulunya, *gabapentin*, dalam berbagai pedoman klinis internasional.^{2,8} Sebagai ligan yang bekerja pada subunit alfa-2-delta dari kanal kalsium yang bergantung pada voltase, *pregabalin* memiliki mekanisme aksi yang secara selektif mengurangi eksitabilitas neuron dengan menurunkan pelepasan neurotransmitter eksitatori, seperti *glutamate*, *noradrenaline*, dan substansi P. Efek ini berkontribusi pada pengurangan hipereksitasi neuron yang sering terjadi pada nyeri neuropati. Dengan profil farmakokinetik yang lebih unggul dibandingkan *gabapentin*, *pregabalin* menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam mengendalikan nyeri neuropati dengan onset yang lebih cepat, bioavailabilitas yang lebih tinggi, serta variasi dosis yang lebih fleksibel.

Di luar pendekatan farmakoterapi dan neuromodulasi, strategi psikologis juga menjadi komponen esensial dalam manajemen nyeri neuropati. *Cognitive behavioral therapy* (CBT) telah terbukti sebagai metode yang efektif dalam membantu pasien mengelola nyeri kronis dengan lebih adaptif.¹² CBT tidak hanya mengubah persepsi nyeri melalui

teknik restrukturisasi kognitif, tetapi juga mendorong pasien untuk mengembangkan strategi *coping* yang lebih efektif.¹³ Dalam beberapa tahun terakhir, terapi berbasis *mindfulness* juga semakin mendapatkan pengakuan sebagai bagian dari pendekatan multimodal dalam pengobatan nyeri neuropati. Praktik *mindfulness* memungkinkan pasien untuk lebih menerima pengalaman nyeri mereka tanpa bereaksi secara negatif, yang pada akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan.¹⁴

Prospek masa depan dalam pengobatan nyeri neuropati semakin terbuka dengan adanya penelitian terhadap agen terapi baru. *Cannabinoid*, misalnya, telah menarik perhatian sebagai opsi terapi potensial mengingat kemampuannya dalam memodulasi jalur nyeri melalui aktivasi reseptor CB1 dan CB2. Studi preklinik menunjukkan bahwa *tetrahydrocannabinol* (THC) dan *cannabidiol* (CBD) memiliki efek analgesik yang cukup kuat, meskipun bukti klinis masih terbatas dan regulasi penggunaannya di berbagai negara masih menjadi perdebatan.¹⁵ Selain *cannabinoid*, agen lain yang sedang dalam tahap pengembangan termasuk *mirogabalin*, *gabapentinoid* generasi baru yang telah disetujui di Jepang dan menunjukkan efikasi yang lebih baik dibandingkan *pregabalin* dengan profil efek samping yang lebih rendah.¹⁶ Antibodi monoklonal yang menargetkan faktor pertumbuhan seperti *TGF- α haleperegulin inhibitor* juga tengah diuji, meskipun hasil awal uji klinik belum menunjukkan keberhasilan yang diharapkan.¹⁷

Secara keseluruhan, pendekatan multimodal tetap menjadi strategi utama dalam penatalaksanaan nyeri neuropati. Kombinasi farmakoterapi, neuromodulasi, serta terapi psikologis memberikan peluang terbaik dalam mengoptimalkan manajemen nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁸ Dengan adanya pembaruan pedoman NeuPSIG yang terus diperbarui berdasarkan temuan penelitian terkini, diharapkan pendekatan berbasis bukti ini semakin dapat diimplementasikan dengan lebih luas di berbagai *setting* klinis.¹⁹ Namun, tantangan utama tetap berada pada aspek individualisasi terapi, memastikan bahwa setiap pasien mendapatkan pendekatan yang paling sesuai dengan profil nyeri dan kondisi klinis mereka.² Integrasi riset terbaru dengan praktik klinis yang lebih personalisasi akan menjadi kunci utama dalam menghadapi kompleksitas nyeri neuropati pada masa mendatang.²⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, *et al.* Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2.
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
3. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807-19. doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
4. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, *et al.* A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-5. doi:10.1016/j.pain.2011.06.017.
5. Bouhassira D, Attal N. Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments? *Pain.* 2019;160(Suppl1):S57-63. doi:10.1097/j.pain.0000000000001480.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, *et al.* Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain.* 2013;154(11):2249-61. doi:10.1016/j.pain.2013.06.004.
7. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):456-66. doi:10.1016/S1474-4422(18)30071-1.

8. Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *NeuroImage*. 2007;37(Suppl 1):S80-8. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.054.
9. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, *et al*. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938. doi:10.1002/14651858.CD007938.pub4.
10. Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(5):735-53. doi:10.1586/ern.11.48.
11. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45. doi:10.1016/j.mayocp.2015.01.018.
12. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol*. 2014;69(2):153-66. doi:10.1037/a0035747.
13. Thorn BE. *Cognitive therapy for chronic pain: a step-by-step guide*. New York: Guilford Publications; 2017.
14. Zeidan F, Vago DR. Mindfulness meditation-based pain relief: a mechanistic account. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1373(1):114-27. doi:10.1111/nyas.13153.
15. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0022. doi:10.5041/RMMJ.10129.
16. Kremer M, Salvat E, Muller A, *et al*. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183-206. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.057.
17. Dominguez E, Rivat C, Pommier B, *et al*. JAK/STAT3 pathway is activated in spinal cord microglia after peripheral nerve injury and contributes to neuropathic pain development in rat. *J Neurochem*. 2008;107(1):50-60. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05566.x.
18. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156(Suppl1):S104-14. doi:10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15.
19. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, *et al*. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51. doi:10.1016/j.pain.2007.08.033.
20. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19. doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5.

The Gastroprotective Effect of DLBS2411 for High-Risk Gastrointestinal Patients: Case Series in Inflammatory Pain Condition

Rizaldy Taslim Pinzon, Abraham Al Jody, Nicholas Adriel Pinzon

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

Abstract

Chronic pain is a common and distressing problem for the population. The cyclooxygenase (COX)-2 selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in managing acute and chronic pain. Research has provided a greater understanding of the risks of gastrointestinal, cardiovascular, and renal events associated with NSAID use. Proton pump inhibitors (PPIs) are widely prescribed due to their gastroprotective effects in NSAID users. However, PPIs also have several acid-inhibition-related and unrelated adverse effects that limit their use in high-risk patients. We report five patients suffering from painful inflammatory pain (flare rheumatoid arthritis, painful knee bursitis, and osteoarthritis). In this case series we evaluate the use of DLBS2411 as an alternative to PPIs. Our study suggests that DLBS2411 can be a safe alternative to PPIs for gastrointestinal high-risk patients who require anti-inflammatory agents.

Keywords: pain, gastrointestinal, DLBS2411

Abstrak

Nyeri kronis adalah masalah yang umum dan meresahkan bagi banyak orang. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) selektif *cyclooxygenase* (COX)-2 dan nonselektif banyak digunakan dalam mengelola nyeri akut dan kronis. Perkembangan riset membawa pemahaman yang lebih mendalam tentang risiko kejadian gastrointestinal, kardiovaskular, dan ginjal yang terkait dengan penggunaan OAINS. *Proton pump inhibitor* (PPI) sering diresepkan pada mereka yang menggunakan OAINS untuk memperoleh efek gastroprotektif. Akan tetapi, PPI juga memiliki beberapa efek samping, baik yang terkait maupun yang tidak terkait dengan penghambatan asam, yang membatasi penggunaannya pada pasien berisiko tinggi. Kami melaporkan lima pasien yang menderita nyeri inflamasi (*flare rheumatoid arthritis*, nyeri bursitis lutut, dan osteoarthritis). Dalam serial kasus ini, kami mengevaluasi penggunaan DLBS2411 sebagai alternatif terapi PPI. Hasil dari pengamatan ini menunjukkan bahwa DLBS2411 dapat menjadi alternatif PPI yang aman pada pasien dengan risiko gangguan gastrointestinal tinggi yang membutuhkan agen antiinflamasi.

Kata kunci: nyeri, gastrointestinal, DLBS2411

Introduction

Chronic pain is a common and distressing problem for the population. It has significant impact on individuals and society.¹

Previous review reaffirmed that the high prominence of pain condition and pain-related diseases is the leading cause of disability globally.^{1,2}

The cyclooxygenase (COX)-2 selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in managing acute and chronic pain.² Research has provided a greater understanding of the risks associated with NSAID use, including gastrointestinal (GI), cardiovascular (CV), and renal events. Previous review showed similar CV-event rates with celecoxib vs naproxen and ibuprofen, but GI tolerability was better with celecoxib. The decision of whether to use an NSAID, and which one to choose, should be based on the patient's risk of developing adverse GI and CV events.^{2,3}

Several clinical practice recommendations mention the use of proton pump inhibitors (PPIs) as gastroprotective agents in GI high-risk patients requiring NSAID therapy. In patients with high GI and low CV risk, the use of a COX-2-selective inhibitor and a proton pump inhibitor (PPI) may offer the best GI safety profile. When both GI and CV risks are high and NSAID therapy is required, the risk should be prioritized. If the primary concern is GI risk, a COX-2-selective inhibitor and a PPI is recommended.^{2,4}

Although the combination of COX-2-selective inhibitor with PPIs provides the greatest risk reduction for NSAID-related upper GI complications, its use may still be limited in certain patients.^{2,5} The use of PPIs in patients taking concomitant clopidogrel may be limited. The use of PPIs may reduce the availability of the biologically active metabolite of clopidogrel by competitively inhibiting cytochrome P450 2C19 (CYP 2C19).⁶ PPIs also have several acid-inhibition-related and unrelated adverse effects that limit its use in high-risk patients.^{2,6} Previous report mentioned that the use of PPIs was associated with increased risks of first-time ischemic stroke and myocardial infarction (MI), particularly among long-term users and at high doses.⁷ There is a strong need of alternative to this condition. Previous studies also mentioned the benefit of DLBS2411 as a potent gastroprotective agent.^{8,9} We report a case series evaluating the use of DLBS2411, a bioactive fraction from *Cinnamomum burmannii*, in GI high-risk patients requiring NSAIDs and other anti-inflammatory therapy.

Case series

We report five patients that suffering from painful inflammatory pain (flare rheumatoid arthritis, painful knee bursitis, and osteoarthritis). The patients also had a high gastrointestinal (GI) risk (based on history taking and previous medical records) and high cardiovascular (CV) risk (based on medical record and concomitant medications). Diagnosis of painful pain condition was based on pain assessment and clinical examination by neurologist. Verbal informed consent was obtained from each patient. The numeric pain scale was obtained from each patient. Clinical symptoms of pain, joint movement limitation, and joint swelling were also observed carefully. Pain assessment encompassing careful history taking of the pain onset, severity, and pain characteristic was performed systematically.

The systematic collection of medical history was taken and routine physical examinations of the participants were performed by the neurologist. Medical history - including age, sex, past medical conditions (e.g., hypertension, diabetes, stroke, peptic ulcer, and other gastrointestinal complaints), personal behaviors (e.g., smoking and drinking), drug usage (e.g., antihypertensive agents, antihyperlipidemic medications, proton pump inhibitors [PPIs], and antiplatelets), as well as current pain treatments - was recorded. Other clinical parameters were collected after physical examination, including body mass index, systolic blood pressure (BP), diastolic BP, etc. All patients were categorized as high-GI risk based on the review of current and previous medical history.

Factors that increase the risk of GI toxicity with NSAID use include older age, history of peptic ulcer disease/ complications, *Helicobacter pylori* infection, high-dose of NSAID use, and concomitant use of certain drugs, including corticosteroids, anticoagulants, and antiplatelets. The age-related risk reflects the tendency of chronic pain medication use

among older age cohort (≥ 60 years) with an increased likelihood of comorbidities and potential complications associated with polypharmacy. We consider all subjects in this case series as high-GI and high-CV risk patients based on result of comprehensive assessment.

We treated the patients with a combination of either NSAIDs or coxibs along with steroid and adjuvant analgesics. All patients were also treated with twice daily DLBS2411 (Redacid) as a gastroprotective agent. Pain intensity was measured using the numeric pain scale (NRS) in every weekly visit. A reduction in pain is considered as standard indicator that a treatment for inflammatory pain is effective. The reduction of NRS can be considered clinically significant if it is greater than 30%. Any side effects from the treatment regimen were collected during weekly outpatient visits.

The baseline characteristics of the patients was described in **Table 1**. The changes of NRS and any side effects during weekly visits were described in **Table 2**. All patients showed pain reduction in every weekly visit. Global improvement in sleep and daily activities was observed in all patients. No significant side effects were observed in all patients related to the pain treatment as well as to DLBS2411 therapy.

Table 1. Baseline characteristics of the patients

| Patient | Age/sex | Pain duration (months) | Pain condition | Pain treatment | High-GI risk | High-CV risk | High renal risk |
|---------|---------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| 1 | 52/M | 3 | Gout arthritis | Coxib, steroid | Yes | Yes | Yes |
| 2 | 58/F | 2 | Knee osteoarthritis | Coxib, steroid, adjuvant | Yes | No | No |
| 3 | 60/F | 5 | Knee bursitis | Coxib, steroid adjuvant | Yes | Yes | No |
| 4 | 68/F | 3 | Shoulder osteoarthritis | NSAID, adjuvant | Yes | Yes | No |
| 5 | 62/M | 4 | Knee osteoarthritis | NSAID, adjuvant | Yes | Yes | No |

Table 2. The changes of NRS, GI complaints, and any side effects from therapy

| Patient | Visit 1 (initial visit) | | | Visit 2 (week 1) | | | Visit 3 (week 2) | | |
|---------|-------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
| | Baseline NRS | GI complaint | Side effects | NRS | GI complaint | Side effects | NRS | GI complaint | Side effects |
| 1 | 5 | None | - | 3 | None | - | 2 | None | - |
| 2 | 6 | None | - | 4 | None | - | 2 | None | - |
| 3 | 6 | Bloating | - | 4 | None | - | 3 | None | - |
| 4 | 5 | None | - | 3 | None | - | 2 | None | - |
| 5 | 5 | Bloating | - | 3 | Bloating | - | 2 | None | - |

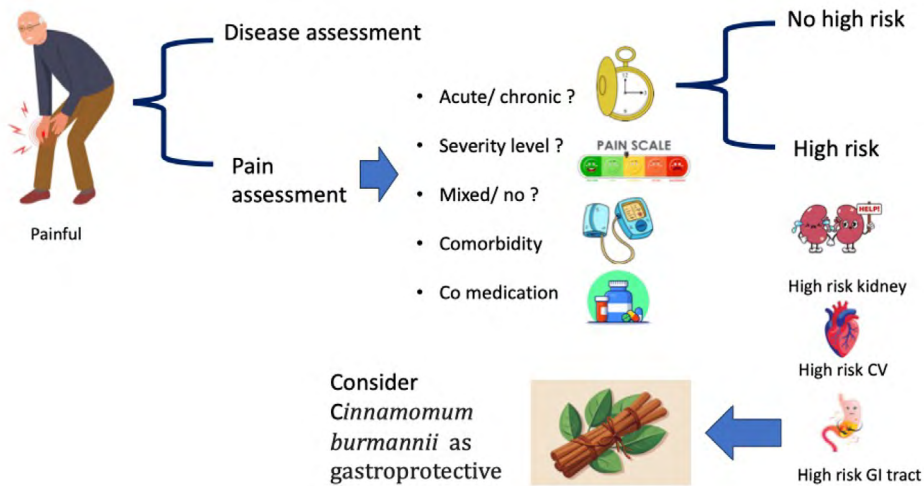


Figure 1. Proposed positioning of DLBS2411 in pain management of the high-risk patients

Discussion

In this case series, pain reduction was observed in each patient, and no GI events were reported in all patients after treatment with NSAIDs/coxibs and twice daily DLBS2411. We proposed the positioning of DLBS2411 as a safe alternative treatment to PPI for painful inflammatory condition requiring both NSAIDs/coxibs and gastroprotective agents (Figure 1). Our case series showed that all patients experienced a pain reduction of more than 30% from baseline after two weeks of treatment. No significant side effects were observed related to the use of analgesics and other supportive treatment. The absence of GI complaints during the observation period demonstrated the efficacy of DLBS2411 as a gastroprotective agent.

NSAIDs/coxibs are widely used for pain treatment. The risk of GI toxicity associated with NSAID use can be mitigated through regular monitoring, allowing early detection of mucosal injury and, consequently, appropriate treatment.^{2,4} Coadministering a proton pump inhibitor (PPI) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a common strategy to significantly reduce the risk of gastrointestinal (GI) complications associated with NSAID use.^{3,4} Such coadministration is generally accepted, considered as safe, and is recommended by several guidelines. However, recent evidence challenges this perspective, suggesting that in addition to the adverse effects of PPIs, their coadministration with NSAIDs may potentiate the GI risks associated with the latter.^{2,3} PPIs have been shown to alter gut microbiome composition leading to the risk of bacterial overgrowth and contributing to a low-grade, chronic inflammation that can exacerbate NSAID-induced mucosal injury of the small bowel.^{3,4} The use of PPI prophylaxis is likely to be more effective than the use of H2RAs, with the latter is relatively protective at high doses, but ineffective at reducing the risk of gastric ulcers at lower doses.^{4,5} Therefore, there is a strong need of alternative to PPIs to be used in high-risk patients.

The benefit of DLBS2411 has been shown in previous studies and review. Preclinical study showed that DLBS2411 plays a gastroprotective role in this ethanol-induced animal model.⁸ The DLBS2411 compounds, including p-cymene, copaene, and cinnamaldehyde, were thought to contribute to their effects on gastritis. These substances impacted several important target proteins, including PTGS1, PTGS2, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, NOS2, and ATPase H⁺/K⁺ transporting subunit alpha, which were associated with the mucosal protector and proton-pump inhibitor modes of action. The proton pump inhibitor and mucosal protector were the key of molecular pathways utilized by DLBS2411 to treat gastritis.⁹ A later animal model showed that DLBS2411 was also found to have potent antioxidant activity. Taken together, DLBS2411 is a

promising novel agent for the management of hyperacidity and diseases in the stomach requiring gastroprotection.¹⁰

We proposed a gastroprotective strategy using DLBS2411 (Redacid), which has been proven to be effective in preventing GI complaints in high-risk patients and may be appropriate in case of PPI intolerance. We proposed the use of DLBS2411 in high-risk GI toxicity patients who requiring NSAID treatment, including elderly, those with history of peptic ulcer disease/ complications, *Helicobacter pylori* infection, high-dose NSAID use, and concomitant use of certain drugs, including corticosteroids, anticoagulants, and antiplateletss. This case series did not have any control group. The clinical benefit must be further tested in larger controlled trial.

Conclusion

We report a case series of high-risk patients with inflammatory pain conditions who were treated with DLBS2411 as a gastroprotective agent. This case series demonstrated the benefit of DLBS2411 as a gastroprotective agent in preventing GI complaints in patients treated with NSAIDs or coxibs.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-83.
2. Ho KY, Cardosa MS, Chaiamnuay 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.
3. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, Yoon KH, Hee HT, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J Pain Res*. 2018;11:1937-48.
4. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):481-96.
5. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134(4):937-44.
6. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(2):17-21.
7. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlot MG, Carlson N, *et al*. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018;283(3):268-81.
8. 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.
9. Rustan J, Yulandi A, Tjandrawinata RR. Network pharmacology approach to investigate the molecular mechanism of DLBS2411 (*Cinnamomum burmannii*) as a gastritis treatment. *J Appl Pharm Sci*. 2024;14(09):255-63.
10. Tjandrawinata RR, Nailufar F, Arifin PF. Hydrogen potassium adenosine triphosphatase activity inhibition and downregulation of its expression by bioactive fraction DLBS2411 from *Cinnamomum burmannii* in gastric parietal cells. *Int J Gen Med*. 2013;6:807-15.

Herpes Zoster Ophthalmicus with Unilateral Blepharoconjunctivitis: Clinical Presentation and Management

Aulia Dewi Priwindrasari, Hermansyah Salim

Department of Ophthalmology, R. Said Sukanto Bhayangkara Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Herpes zoster develops in individuals who have previously had chickenpox because both conditions are caused by the same virus, the varicella zoster virus (VZV). After recovering from chickenpox, the virus remains dormant in the sensory ganglia and can reactivate when the immune system becomes weakened. **Case:** A 13-year-old girl presented with complaints of reddish bumps, which are reported to be itchy and painful, lasting for approximately 4 days. This patient has no history of varicella disease but exhibits symptoms of herpes zoster. Treatment is provided to suppress the progression of the disease, as well as to manage and prevent further complications. **Conclusion:** Herpes zoster ophthalmicus (HZO) results from the reactivation of the VZV in the ophthalmic branch of the trigeminal nerve. Individuals with weakened immunity, particularly older adults, are at higher risk. HZO can lead to various ocular complications such as conjunctivitis, blepharoconjunctivitis, keratitis, and uveitis. Early antiviral treatment can reduce the severity and duration of symptoms, prevent complications, and minimize the risk of postherpetic neuralgia. Proper management, including antiviral therapy, pain control, and eye care, is crucial to improve clinical outcomes.

Keywords: herpes zoster, varicella zoster virus, blepharoconjunctivitis

Abstrak

Pendahuluan: Herpes zoster merupakan kondisi yang terjadi pada individu yang sebelumnya pernah mengalami cacar air karena kedua kondisi ini disebabkan oleh virus yang sama, yaitu *varicella zoster virus* (VZV). Setelah sembuh dari cacar air, virus menetap di ganglia sensorik dalam keadaan dorman dan dapat aktif kembali ketika sistem kekebalan tubuh melemah. **Kasus:** Seorang pasien perempuan berusia 13 tahun datang dengan keluhan berupa benjolan kemerahan yang terasa gatal dan nyeri selama kurang lebih 4 hari. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit cacar air tetapi menunjukkan gejala herpes zoster. Pengobatan diberikan untuk menekan perkembangan penyakit, serta mengelola dan mencegah komplikasi. **Kesimpulan:** Herpes zoster oftalmikus (HZO) terjadi akibat reaktivasi VZV pada cabang oftalmik saraf trigeminal. Individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, terutama orang lanjut usia, memiliki risiko lebih tinggi. HZO dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada mata, seperti konjungtivitis, blefarokonjungtivitis, keratitis, dan uveitis. Terapi antivirus sedini mungkin dapat mengurangi tingkat keparahan dan durasi gejala, mencegah komplikasi, serta meminimalkan risiko *postherpetic neuralgia*. Penanganan yang tepat, termasuk terapi antivirus, pengendalian nyeri, dan perawatan mata, sangat penting untuk mengoptimalkan *outcome* klinis.

Kata kunci: herpes zoster, *varicella zoster virus*, blefarokonjungtivitis

Introduction

Varicella zoster virus (VZV), a member of herpes virus family, is responsible for both chickenpox and shingles. Following an initial chickenpox infection, the virus remains dormant in nerve cells throughout the body, including the trigeminal nerve.¹ Herpes zoster ophthalmicus (HZO) occurs when the VZV reactivates within the trigeminal ganglion, leading to the development of fluid-filled blisters on a red base and associated eye pain.² The incidence of herpes zoster in children is 0.74 per 1,000 people per year. This incidence increases with age, reaching 2.5 per 1,000 people at ages 20–50, 7 per 1,000 people at ages over 60, and peaking at 10 per 1,000 people per year at age over 80. Women have a higher predisposition to this condition than men.^{3,4}

Approximately 10–20% of individuals with herpes zoster develop ophthalmic complications.⁴ Hutchinson's sign, a herpes zoster lesion at the tip of the nose, is a strong predictor of ocular involvement in patients with HZO, with a 3–4 fold increased risk compared to those without this sign.⁴ Up to 72% of patients with HZO experience serious eye involvement, ranging from skin reactions on the eyelids to corneal ulcers or retinal disease resulting in permanent vision loss. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), about 1 million cases of herpes zoster occur each year in the US, and nearly 1 in 3 people will experience it in their lifetime. HZO itself accounts for about 10–20% of HZ cases. Therefore, proper evaluation and therapy in HZO patients is crucial to reduce long-term morbidity, including ocular inflammation, visual impairment, and eye pain.^{2,3,4} In 10–25% of untreated HZO, permanent damage can occur. The purpose of this case report is to describe the manifestations and management of HZO with unilateral blepharoconjunctivitis.

Case

A 13-year-old girl presented with a 4-day history of multiple, fluid-filled vesicles on her forehead, eyelids, eye, and left nose. Initially, the lesions appeared as red, swollen, and painful nodules. Subsequently, white fluid-filled vesicles developed. The first vesicle appeared on the left eyelid and progressively spread to the forehead. The patient did not scratch or pop the vesicles. When the vesicles ruptured, they left behind crusts with a red base that eventually dried. The lesions were associated with burning and continuous pain. The patient also experienced a low-grade fever and headache prior to the onset of the vesicles.

The patient complained of pain and swelling in the left eye. The symptoms gradually worsened over time. The pain was constant with moderate-to-severe intensity, not influenced by activity but exacerbated by eye movement, eating, and drinking. The pain was particularly aggravated when the patient tried to lift the left eyelid or move the eye. As a result, her vision was significantly impaired.



Figure 1. Clinical manifestation of herpes zoster ophthalmicus with blepharoconjunctivitis oculi sinistra. Dermatological examination revealed multiple, geographic erosions, covered with black crusts on the frontal, periorbital, and left zygomatic region. Superior and inferior palpebrae edema and hyperemia, secretion, vesicles, A Hutchinson's sign were positive in the left eye.

Four days earlier, the patient noticed redness in the left eye. The redness gradually worsened, accompanied by a sticky and white discharge. The discharge increased in severity over time and was present throughout the day. Prior to the discharge, the patient experienced excessive tearing. The redness was not associated with blurred vision.

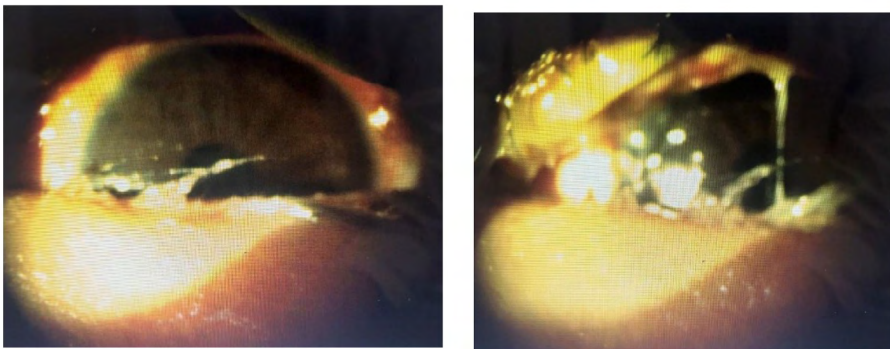


Figure 2. Slit lamp examination of the left eye with appearance of mucopurulent discharge (right).

The patient had no history of chickenpox in childhood. She denied any recent contact with individuals with similar symptoms or chickenpox. There was no history of trauma, long-term medication use, allergies, glasses use, or a family history of similar conditions. The patient had previously consulted a midwife and received medication without improvement. The

patient had taken the following medications: betamethasone cream, prednisone 5 mg, loratadine 10 mg, and amoxicillin 500 mg.

On physical examination, the patient appeared moderately ill but was alert and oriented. Vital signs were within normal limits, except for a temperature of 36.6°C. Dermatological examination revealed multiple, geographic erosions, covered with black crusts on the frontal, periorbital, and left zygomatic regions. Ophthalmological examination showed visual acuity of 6/12 in the right eye and 6/9 in the left eye, normal intraocular pressure, and a normal anterior segment in the right eye. The left eye exhibited the following findings: superior and inferior palpebrae edema and hyperemia, pseudoptosis, secretion, vesicles, restricted eye movements, conjunctival injection, clear cornea, deep anterior chamber, normal iris, round and regular central pupil (3 mm), reactive to light, clear lens, and a normal fundus. A Hutchinson's sign was positive in the left eye. The working diagnosis was herpes zoster ophthalmicus with blepharoconjunctivitis of the left eye. Treatment included acyclovir 800 mg five times daily, paracetamol 500 mg three times daily, and topical acyclovir.

Discussion

Herpes zoster (HZ) occurs due to the reactivation of the dormant varicella zoster virus (VZV) in the dorsal root ganglia following an initial infection. Herpes zoster ophthalmicus (HZO) specifically refers to the reactivation affecting the ophthalmic branch of the trigeminal nerve (V1).⁵ The prevention of HZ largely depends on VZV-specific cell-mediated immunity. Consequently, individuals with weakened cell-mediated immunity, such as older adults and immunocompromised individuals are at greater risk of developing HZ and HZO. The ocular signs and complications of HZO can include conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveitis, cranial nerve palsies, optic neuritis, cerebral vasculitis, and postherpetic neuralgia.^{3,6} Although HZO is less common in children, it has been documented in this age group with a variety of clinical presentations. Incidence of HZO in the pediatric population is low, with rates of 4.8 per 100,000 in ages 0–10 and 7.8 per 100,000 in ages 11–20. In immunocompetent children, risk factors for HZ include intrauterine primary VZV infection, acute varicella during the first year of life (postnatal exposure), or chronic illnesses.³ However, HZ can also occur in children without identifiable risk factors. The primary risk factor for the development of herpes zoster is a decline in cell-mediated immunity associated with aging. Other risk factors for HZO, aside from age, include immunological changes, neoplastic diseases, immunosuppressive treatments, HIV infection, and being recipient of organ transplant.^{7,8,9}

The symptom of herpes zoster is characterized by the localization and distribution of the lesions, which are unilateral and generally confined to the skin area innervated by a single sensory ganglion. The most commonly affected regions are the skin innervated by the trigeminal nerve, particularly the ophthalmic division (10–15%), and the trunk from T3 to L2 (>50%). Lesions distal to the elbow or knee are rare. The clinical manifestations of herpes zoster begin with prodromal symptoms such as pain, itching, hyperesthesia, allodynia, and unilateral paresthesia corresponding to the affected dermatome. These symptoms may be accompanied by fever, headache, malaise, and anorexia, lasting 1–5 days.^{4,11} The pain associated with herpes zoster is often described as stabbing or burning and may be continuous or intermittent. Herpes zoster lesions initially appear as erythematous macules and papules along the dermatomal distribution. Vesicles form within 12–24 hours and progress to crusts within 7–10 days. Crusts typically persist for 2–3 weeks. In healthy individuals, new lesions may appear from day 1 to day 4, rarely extending beyond 7 days. Lesions tend to be more severe and persist longer in older individuals, while they are usually milder and shorter in duration in children.⁴ Herpes zoster involving the reactivation of VZV in the first branch of the trigeminal nerve (ophthalmic branch) is referred to as herpes zoster ophthalmicus (HZO). Skin lesions of HZO can appear unilaterally on the forehead, nose, and eyelids, without crossing the midline.^{11,12,13}

The clinical manifestations of HZO correspond to the affected branches of the ophthalmic nerve, where HZO may involve one or more branches.¹³ Involvement of the frontal branch typically does not affect the eye. In contrast, nasociliary branch involvement allows VZV to access intraocular structures, increasing the risk of ocular complications. The nasociliary

branch innervates the eyeball, medial canthal area, as well as the tip, side, and root of the nose.¹⁴ The presence of herpes zoster lesions on the tip, side, or root of the nose—known as Hutchinson's sign—is a significant predictor of ocular complications, with a 3–4 times higher risk compared to HZO patients without this sign. Ocular complications that may occur include conjunctivitis, keratitis, inflammatory glaucoma, uveitis, retinitis, and transient muscle weakness leading to double vision.^{15,16,17}

The progression of herpes zoster includes a viremia phase and a latent phase. During the viremia phase, VZV infects epidermal cells, causing varicella, which manifests as widespread vesicles (generalized). The virus then enters sensory nerve fibers at mucocutaneous sites and travels retrograde along the axon to the dorsal root ganglia in the spinal cord. In these ganglia, VZV establishes latency, primarily in cranial nerves, dorsal roots, and autonomic ganglia, particularly within neuronal cell bodies, which are closely associated with the areas most affected by varicella. Reactivation of latent VZV can occur spontaneously or be triggered by factors such as stress, fever, radiation therapy, local trauma, or immunosuppressive agents. In the latent phase, VZV DNA exists in a circular form without replication. However, upon reactivation, the virus replicates in the dorsal root ganglia, causing necrosis, hemorrhage, and ganglionitis, which is marked by pain. During ganglionitis, there is upregulation of MHC class I and protein II, along with infiltration of CD4+ and CD8+ T cells. CD8+ T cell infiltration and ganglionitis may persist after HZ resolves. Neuronal inflammation and necrosis can lead to worsening neuralgia as the virus spreads along sensory nerves. VZV can survive in intracellular environments within the human body, primarily targeting T lymphocytes, epithelial cells, and ganglia, differing from herpes simplex virus (HSV) in its cellular preferences.¹⁸

Various ocular symptoms can occur at any stage of herpes zoster ophthalmicus (HZO). The eyelids are the most commonly affected structures in HZO cases.¹⁷ Most patients develop vesicular lesions on the eyelids, which typically heal with minimal scarring. However, the eyelids may develop blepharitis, which can lead to secondary bacterial infections, scarring, eyelash loss, trichiasis, and cicatricial entropion. Scarring and obstruction of the lacrimal puncta or nasolacrimal ducts may also occur. In this case, the patient presents with edema, hyperemia, and discharge in both the upper and lower eyelids, indicating blepharitis. Conjunctivitis is one of the most common complications of HZO. Conjunctival injection and edema are frequently observed, sometimes accompanied by petechiae. These symptoms typically develop within the first week. Secondary infection by *Staphylococcus aureus* may occur later. In this case, the patient has developed blepharoconjunctivitis, characterized by hyperemia, conjunctivitis, and vesicular eruptions along the ophthalmic branch of the trigeminal nerve dermatome. Conjunctivitis is usually papillary in appearance but may also exhibit follicles, pseudomembranes, and temporary vesicles that later ulcerate.¹⁷

Antiviral therapy for acute herpes zoster is indicated in patients who meet one or more of the following criteria: (1) age over 50 years, (2) severe rash or pain, (3) involvement outside of the truncal region, or (4) immunocompromised status. Initiating antiviral treatment within the first 72 hours after the onset of the rash can reduce the duration of viral shedding, the appearance of new lesions, and the severity and duration of acute pain. Experts also recommend starting antiviral therapy beyond the 72-hour window if there is evidence of new lesion formation or if motor, neurological, or ocular complications are present.^{21,22}

Pharmacological therapy for patients with acute herpes zoster includes FDA-approved antiviral medications for immunocompetent individuals, such as acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. These medications are effective in reducing acute pain, halting viral progression and vesicle formation, lowering the incidence of recurrent episcleritis, keratitis, and iritis, as well as minimizing the risk of postherpetic neuralgia when initiated within 72 hours of rash onset.^{21,22}

Recommended antiviral regimens include valacyclovir 1 gram orally three times daily for seven days, famciclovir 500 mg orally three times daily for seven days, or acyclovir 800 mg orally five times daily for seven days.²³ Acyclovir has been shown to effectively reduce the duration of viral shedding, shorten the formation of new lesions, and accelerate skin healing. Several studies have demonstrated that acyclovir therapy significantly decreases the incidence of ocular inflammatory complications from approximately 50–60% to 20–30%. Systemic antiviral therapy has largely replaced topical antiviral preparations in managing ocular complications of herpes zoster ophthalmicus.²³

Prevention of secondary infections can be achieved by using antibiotic eye drops or ointments. In this case, the patient was treated with gentamicin ointment, which is effective against gram negative bacteria such as *Pseudomonas* spp. This approach aims to minimize the risk of secondary infections.¹⁷

Mild pain associated with herpes zoster can be managed with acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). For severe pain caused by acute herpes zoster, opioid analgesics may be prescribed. Clinicians should aim to reduce pain severity to less than 3 on a 0–10 scale and ensure that the pain does not interfere with the patient's sleep. The choice of medication, dosage, and administration schedule should be tailored to the severity of the pain, underlying conditions, patient's response to treatment, and the side effects of the medications. In this case, the patient was treated with paracetamol tablets at a dose of 500 mg, three times daily. The use of paracetamol as analgesic aims to effectively reduce the pain caused by herpes zoster ophthalmicus.²⁴

Topical ocular therapy includes the use of broad-spectrum topical antibiotics to address or prevent secondary infections, topical steroids for cases of keratitis, and topical lubricants to protect the ocular surface. Additionally, proper eye care, including regular eye cleansing (eye toilet), is an integral part of the management.²⁴

Generally, a good prognosis in HZO patients can be achieved if therapy is provided promptly and effectively. In patients with HZO, it is important to consider the possibility of HIV infection, which is often indicated by the presence of multiple dermatomes. Studies from countries like the United States and the United Kingdom have shown an increase in the incidence of herpes zoster over the past decade, although the cause of this rise is still not fully understood. Age is a significant risk factor for herpes zoster, as older individuals being more susceptible to the condition. Additionally, a decline in immunity also plays a role in the reactivation of VZV.^{17,24}

Conclusion

Herpes zoster ophthalmicus (HZO) results from the reactivation of the varicella zoster virus in the ophthalmic branch of the trigeminal nerve. Individuals with weakened immunity, particularly older adults, are at higher risk. HZO can lead to various ocular complications such as conjunctivitis, blepharconjunctivitis, keratitis, and uveitis. Early antiviral treatment can reduce the severity and duration of symptoms, prevent complications, and minimize the risk of postherpetic neuralgia. Proper management, including antiviral therapy, pain control, and eye care, is crucial for improving patient outcomes. Monitoring for secondary infections and considering underlying conditions like HIV are also important for effective treatment and prognosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nguyen K, Gallagher J, Hitchmoth D. Herpes zoster ophthalmicus: a teaching case report. *Optometric Education* 2014;39(2):65-73.
2. Jabin M, Alam Z, Chung E, *et al.* A case of herpes zoster ophthalmicus in a recently transplanted renal patient. *Cureus* 2023;15(6):e40899. doi:10.7759/cureus.40899.
3. Hakim FE, Riaz K, Farooq A. Pediatric herpes zoster ophthalmicus: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;1:11.
4. Utami DNT, Rusyati LMM, Sudarsa PSS. Herpes zoster oftalmikus dengan komplikasi okular: laporan kasus. *Intisari Sains Medis* 2021;12(1):420-7.
5. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;115:S3-12.
6. Maiya AS, Shenoy S. A clinical study of herpes zoster ophthalmicus. *JDMS.* 2013;12(6):9-13.
7. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
8. Leung AK, Robson WL, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care.* 2006;20:300-3. doi:10.1016/j.pedhc.2006.01.004.
9. Shang BS, Hung CJ, Lue KH. Herpes zoster in an immunocompetent child without a history of varicella. *Pediatr Rep.* 2021;13:162-7.
10. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019. p.3035-58.
11. Fatmah. Respons imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. *Makara Kesehatan* 2006;10(1):47-53.
12. Kim CK, Choi YM, Bae E, *et al.* Reduced NK cell IFN- γ secretion and psychological stress are independently associated with herpes zoster. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193299.
13. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, *et al.* Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:637.
14. Kong CL, Thompson RR, Porco TC, *et al.* Incidence rate of herpes zoster ophthalmicus: a retrospective cohort study from 1994 through 2018. *Ophthalmology.* 2020;127(3):324-30.
15. Pawelec G. T-cell immunity in the aging human. *Haematologica* 2014;99(5):795-7.
16. Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. Herpes zoster ophthalmicus: a review for the internist. *Am J Med.* 2017;130(1):21-6.
17. Wiafe B. Herpes zoster ophthalmicus in HIV/AIDS. *J Comm Eye Health.* 2003;16(47):35-6.
18. Andrade FMX. Clinical profile and ophthalmologic manifestations of herpes zoster ophthalmicus. *Rev Bras Oftalmol.* 2019;78(3):170-4.
19. Schmader K. Herpes zoster. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(3):539-53.
20. Sengupta S. Cutaneous herpes zoster. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(5):432-43.
21. Lewis K, Paileo B, Pophal C, *et al.* Herpes zoster ophthalmicus. Available at: <https://www.aao.org/eyenet/article/herpes-zoster-ophthalmicus-pearls>.
22. Sinaga D. Pengobatan herpes zoster (HZ) ophtalmica dextra dalam jangka pendek serta pencegahan *postherpetic neuralgia* (PHN). *Jurnal Ilmiah WIDYA.* 2014;2(3):23-9.

23. Sayhan MB, Sezenler E, Nalbur IH, *et al.* Herpes zoster ophthalmicus. JAEMCR. 2012;3:74-6.
24. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

Disease-Modifying Therapy (DMT) Switch in Highly Active Multiple Sclerosis: A Case Report

Rocksy Fransisca V Situmeang^{1,2}, Nadia Gabriella²

¹ Department of Neurology, Siloam Hospitals Lippo Village, Tangerang, Banten, Indonesia

² Faculty of Medicine, Pelita Harapan University, Tangerang, Banten, Indonesia

Abstract

Background: Highly active multiple sclerosis (HAMS) is a severe phenotype of multiple sclerosis (MS), accounting for 10% of all relapsing-remitting MS (RRMS) cases, characterized by rapid clinical decline and disease progression despite treatment with disease-modifying therapy (DMT). It is associated with high morbidity and mortality rates, thus requiring different therapeutic approaches. We report a case of DMT switch in a 30-year-old female with HAMS. **Case:** A 30-year-old female presented with a 3-month history of numbness and tingling on her fingers, back, and lower extremities. Examination revealed hyperreflexia and positive Hoffman-Tromner sign. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple demyelinating lesions suggestive of MS, including Dawson's fingers. She was diagnosed with MS and initially treated with subcutaneous (SC) interferon beta-1a (IFN β -1a) 22 mcg, three times weekly. As the patient continued to experience relapses and develop new lesions on biannual repetition of scans, she was diagnosed with RRMS. Four years after the initial diagnosis, her relapses became more frequent with incomplete recovery in between, suggestive of HAMS. Therapy was subsequently switched from IFN β -1a to cladribine. **Conclusion:** Two approaches in the treatment of MS are the escalation and induction therapy. To date, no standardized treatment protocols for HAMS have been established. Patients with HAMS are candidates for the induction approach due to the narrow window of opportunity for treatment and the risk of early disease progression. Despite the risk of developing adverse reactions from being on potent immunosuppressive drugs, the imminent neurological disability that comes with HAMS outweighs this risk. The use of immune-reconstitution DMTs helps to achieve no evidence of disease activity (NEDA). Cladribine has shown promising outcomes in the treatment of HAMS and is frequently used for induction therapy.

Keywords: cladribine, disease-modifying therapy, highly active multiple sclerosis, multiple sclerosis, relapsing-remitting MS

Abstrak

Latar belakang: *Highly active multiple sclerosis* (HAMS) adalah fenotipe berat dari *multiple sclerosis* (MS), yang menyumbang 10% dari semua kasus *relapsing-remitting MS* (RRMS). HAMS ditandai dengan penurunan klinis yang cepat dan progresi penyakit meskipun telah menerima *disease-modifying therapy* (DMT). HAMS dikaitkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga memerlukan pendekatan terapeutik yang berbeda. Kami melaporkan kasus pergantian DMT pada seorang wanita berusia 30 tahun dengan HAMS. **Kasus:** Seorang wanita berusia 30

tahun datang dengan keluhan kebas dan kesemutan pada jari-jari, punggung, dan ekstremitas bawah selama 3 bulan. Pemeriksaan menunjukkan hiperrefleksia dan tanda Hoffman-Tromner positif. Hasil *magnetic resonance imaging* (MRI) otak menunjukkan beberapa lesi demielinasi yang mengarah pada MS, termasuk Dawson's *fingers*. Pasien didiagnosis dengan MS kemudian diterapi dengan interferon beta-1a (IFN β -1a) subkutan 22 mcg, tiga kali seminggu. Karena pasien terus mengalami kekambuhan dan menunjukkan lesi baru pada pemindaian ulang setiap dua tahun, pasien didiagnosis dengan RRMS. Empat tahun setelah diagnosis awal, episode kambuh menjadi lebih sering dengan pemulihan yang tidak lengkap pada episode tersebut, yang mengindikasikan HAMS. Terapi kemudian diganti dari IFN β -1a ke *cladribine*.

Kesimpulan: Pengobatan MS dapat mengandalkan dua pendekatan yaitu terapi eskalasi dan induksi. Hingga saat ini, belum ada protokol pengobatan standar untuk HAMS. Pasien HAMS adalah kandidat untuk pendekatan induksi karena jendela peluang yang sempit untuk pengobatan dan risiko progresi penyakit dini. Meskipun terdapat risiko efek samping dari penggunaan obat immunosupresif yang kuat, disabilitas neurologis yang timbul akibat HAMS lebih besar daripada risiko ini. Penggunaan *immune-reconstitution* DMT membantu mencapai *no evidence of disease activity* (NEDA). *Cladribine* telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan HAMS dan sering digunakan untuk terapi induksi.

Kata kunci: *cladribine, disease-modifying therapy, highly active multiple sclerosis, multiple sclerosis, relapsing-remitting MS*

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and accounts for the majority of nontraumatic neurological disability in young adults.^{1,2} Beyond genetic susceptibility, established environmental risk factors for MS include smoking, childhood obesity, vitamin D deficiency, and Epstein-Barr Virus (EBV) infection.³ Its diagnosis is made through the McDonald criteria, which includes clinical definitions, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis.²

The different manifestations of MS include clinically isolated syndrome (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), and secondary progressive MS (SPMS). A subtype of RRMS referred to as highly active MS (HAMS) is characterized by rapid clinical decline and disease progression despite treatment with disease-modifying therapies (DMTs). This severe phenotype accounts for 10% of all RRMS cases and is associated with high morbidity and mortality rates, thus requiring different therapeutic approaches. However, a standardized treatment protocol for HAMS has yet to be established.⁴ A viable alternative that may help achieve no evidence of disease activity (NEDA) are pulse induction therapies using immune-reconstitution DMTs, which include cladribine.^{1,5} This potent immunosuppressive agent has been proven to provide long-term control in highly active forms of MS with minimal requirement for monitoring.

Case

A previously healthy 30-year-old female patient presented with a 3-month history of numbness and tingling of her fingers, radiating to her back and lower extremities. On examination, her vitals were unremarkable. Neurological examination revealed hyperreflexia of her biceps, triceps, and patella with a positive Hoffman-Tromner sign. Brain MRI revealed multiple demyelinating lesions in the lateral periventricular (Dawson's fingers) and juxtacortical region of the frontal and parietal lobe (**Figure 1A, 2A**), as well as a contrast-enhancing lesion of C2 (**Figure 3A**). The patient was diagnosed with MS and started therapy with interferon beta-1a (IFN β -1a) and corticosteroids. The subcutaneous (SC) IFN β -1a dose was initially 22 mcg, 3 times weekly, and resulted in remission of her symptoms within 2 months. She admitted to experiencing flu-like symptoms with IFN β -1a injections.

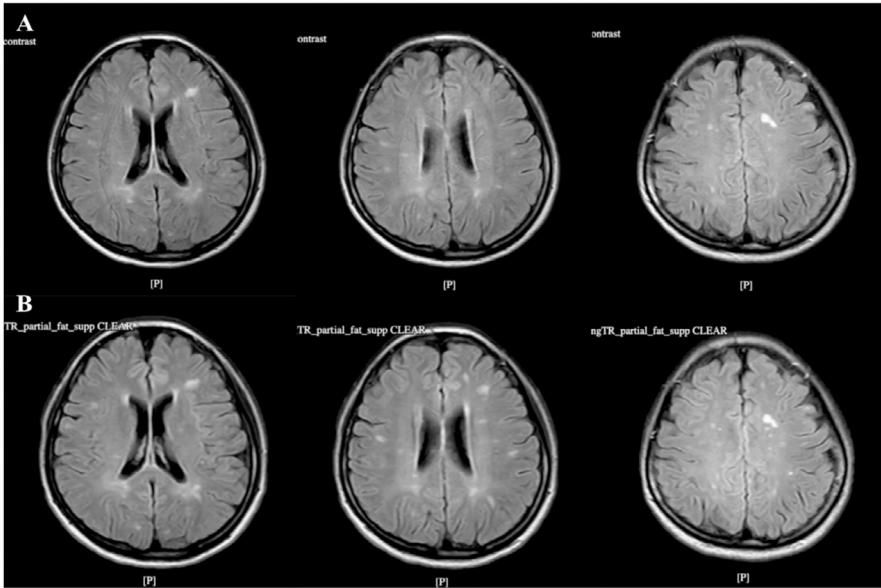


Figure 1. Axial brain MRI (FLAIR sequence) comparison at initial presentation (row A) and two years later (row B)

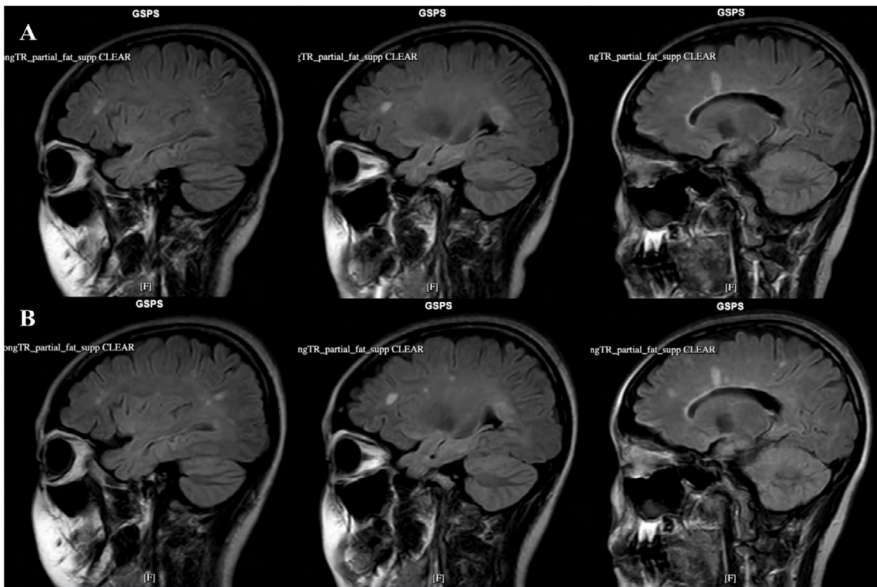


Figure 2. Sagittal brain MRI (FLAIR sequence) comparison at initial presentation (row A) and two years later (row B)

Two years later, the patient developed acute vision impairment, vertigo, hearing loss, and tinnitus in her right ear. Her audiometry was consistent with sensorineural hearing loss (SNHL). Repeat brain MRI revealed new lesions in the left parietal lobe and left posterior horn of the lateral ventricle (**Figure 1B, 2B**). One year later, the patient developed a headache and worsening of her paresthesia. Examination revealed hypoesthesia of her upper extremities. Brain MRI demonstrated new lesions in the left juxtacortical region of the frontal lobe, left temporal lobe, right centrum semiovale, and right parietal

lobe (Figure 4A, 5A). MRI of the spine revealed an acute lesion in T11-T12 (Figure 3B). She was admitted with relapsing MS and started on corticosteroids, which alleviated her symptoms.

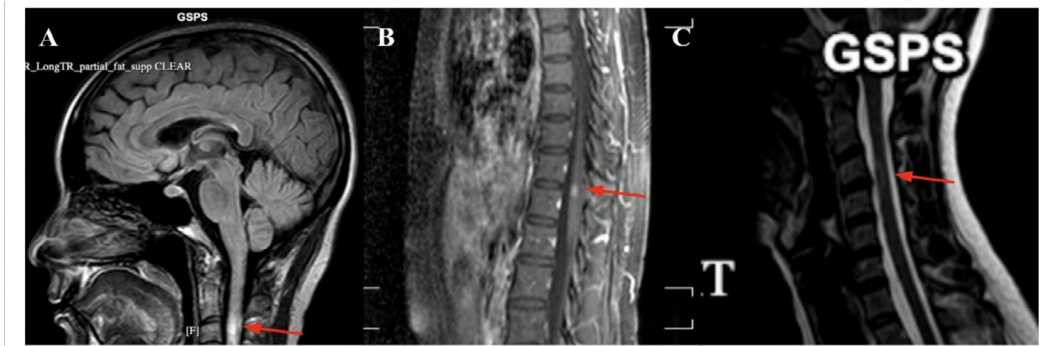


Figure 3. Spine MRI in sagittal view (A) at initial presentation revealing a hyperintense lesion of C2 (FLAIR sequence), (B) three years later during a relapse showing a lesion of T11-T12 (T1-weighted), and (C) four years later revealing a new lesion of C3-C4 (T2-weighted).

Within the following year, she experienced three more relapses with incomplete recovery of symptoms in between. On biannual repetition of scans, new lesions of the brain and spinal cord were constantly observed. Her most recent spinal MRI, taken four years after her initial diagnosis, revealed a new lesion in C3-C4 (Figure 3C). The patient was then diagnosed with HAMS. We conducted the assessments required prior to initiation of cladribine, which included cancer screening, full blood count (FBC), exclusion of pregnancy and infections (HIV, tuberculosis, hepatitis B and C). The results were unremarkable, leading to a DMT switch from IFNβ-1a to cladribine.

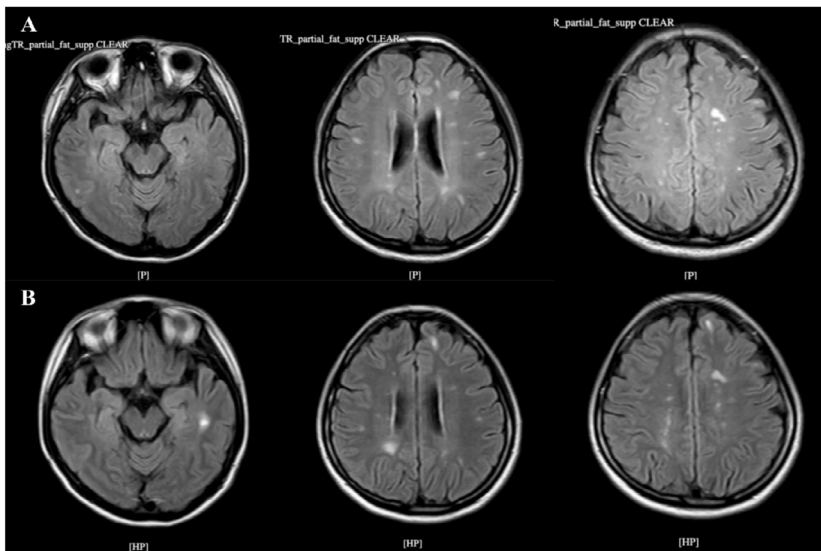


Figure 4. Axial brain MRI (FLAIR sequence) comparison 2 years (row A) and 3 years (row B) after initial presentation, revealing new lesions in the left juxtacortical region of the frontal lobe, left temporal lobe, right central semiovale, and right parietal lobe.

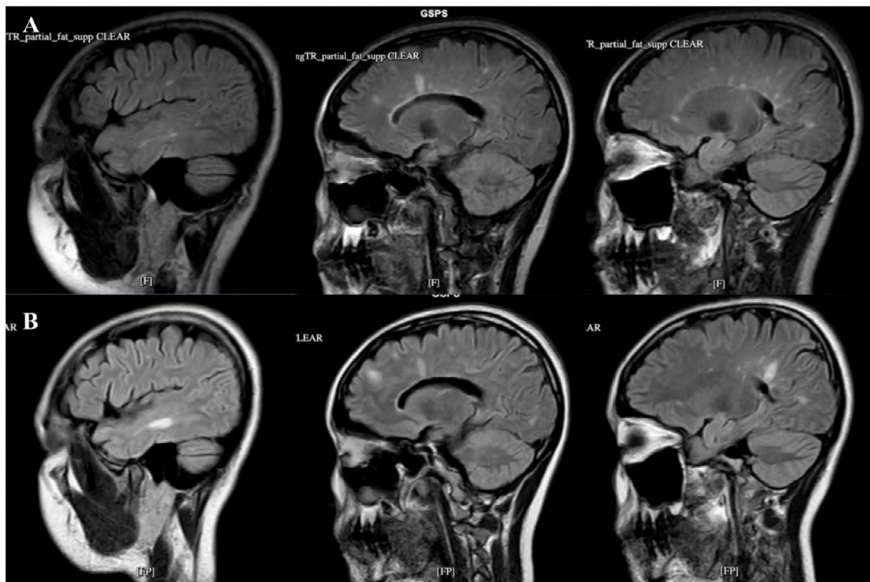


Figure 5. Sagittal brain MRI (FLAIR sequence) comparison 2 years (row A) and 3 years (row B) after initial presentation

Discussion

The clinical progression of RRMS is marked by relapses of acute or subacute neurological deficits that last for 24 hours or more, with periods of partial or full recovery known as remission.⁶ Disease activity is primarily evaluated through clinical relapses and MRI lesions, which are commonly used as indicators to assess the effectiveness of DMTs in MS.⁷ Relapses impact the progression of MS and significantly cause worsening of the disease.⁸ Early relapses are linked to short-term neurological disability, while those occurring within the first five years are associated with increased risk of disease progression.⁹ The impact of frequent relapses on patients include depression, increased cost burden, decreased quality of life, and reduced physical as well as mental well-being.¹⁰

Approximately 4–15% of the patients experience a highly active course of disease from the onset. Patients with HAMS are at higher risk of early disease progression and are often refractory to conventional DMTs. Although there is no exact definition for HAMS, it is characterized as a phenotype of RRMS that meets one or more of the following criteria: (1) an expanded disability status scale (EDSS) of 4 after five years of disease onset, (2) multiple relapses (≥ 2) in the ongoing year with incomplete recovery, (3) >2 brain MRI scans demonstrating either new lesions or an increase in lesion size on T2WI, or gadolinium-enhancing lesions despite treatment, (4) lack of response to one or more DMTs for at least one year.⁵ Based on our patient's relapse frequency, the persistence of new lesions on brain MRI, and lack of response to treatment with IFN β -1a, she meets the aforementioned criteria for HAMS. Therefore, without a change in therapeutic strategy, she is at risk of secondary disease progression and permanent neurological disability.

The efficacy of interferons (IFNs) in the treatment of relapsing MS has been validated by large randomized controlled clinical trials. Currently, five IFN drugs with different dosing regimens have been approved. Injection site reactions (ISRs) and flu-like symptoms are the most common side effects experienced by patients receiving IFNs.¹¹ Our patient was initially treated with Rebif, an IFN β -1a with a dosing regimen of 3 times weekly. Such frequency has been found to be the primary cause of nonadherence.¹² Furthermore, the COMPARE study reported higher incidence of adverse effects among those

receiving IFNs with more frequent injections.¹³ The dosing regimen, coupled with the recurrent adverse effects, may become burdensome to most patients. Nonetheless, the main concern in our patient remains the lack of response to IFN β -1a as observed clinically and radiologically, suggesting a highly active form of MS and emphasizing the need for treatment reevaluation and substitution.

Theoretically, there are two opposing treatment strategies in MS, induction and escalation therapy.^{13,15} The escalation approach begins with first-line drugs, such as IFNs, before advancing to more potent second-line and third-line drugs, which is done only if initial therapy becomes ineffective. An escalating therapy is not appropriate in HAMS, as it would lead to a missed opportunity of controlling the disease. The primary objective of treatment in HAMS is to prevent permanent neurological complications, particularly disease progression to a secondary progressive course. The induction approach is reserved for patients with highly active disease due to the potential risk of serious adverse reactions, which highlights the importance of an appropriate patient selection. However, the susceptibility of developing early and irreversible neurological disability in highly active forms of MS outweighs the risks associated with the use of potent immunosuppressants.¹⁶

Induction therapy involves the use of potent immunosuppressive drugs at the onset of treatment for a brief period in order to halt the inflammatory process and prevent early structural damage. Once disease control is achieved, transition to maintenance therapy with more tolerable immunomodulatory drugs can be considered. An induction approach facilitates the achievement of NEDA sooner, and therefore required in HAMS instead of the standard escalating immunomodulatory therapy.^{5,14,15} Although no specific treatment protocols have been established, Edan *et al.* (2013) defines the clinical and MRI findings of aggressive RRMS suitable for induction therapy as follows: (1) pure RRMS, (2) age <40 years, (3) highly active disease with ≥ 2 relapses within the previous 12 months, (4) severe relapse resulting in EDSS score ≥ 4 , (5) worsening EDSS score due to relapses (increase of ≥ 2 points within the previous 12 months), (6) two or more additional Gd+ lesions on recent T2 MRI.¹⁶

Cladribine is a potent immunosuppressant indicated for patients with highly active forms of MS and active secondary progressive disease. This drug induces the selective depletion of lymphocytes through apoptosis instead of cell lysis, contributing to a favorable safety profile during treatment. It is administered as a cumulative dose of 3.5 mg/kg over 2 years, with no further treatment required in the 2 years following the initial treatment period, hence providing sustained disease control without the need for continuous immunosuppression.^{7,17}

According to the cladribine tablets treating MS orally (CLARITY) study, treatment with cladribine significantly reduced the annualized relapse rate (ARR) in patients, with a large fraction remaining relapse-free at the end of the study.¹⁸ Similarly, study reported that among their subjects receiving cladribine, 77.8% had stable EDSS and 15.3% experienced improved disability, with 19.4% reporting slight adverse reactions. Based on postmarketing trials, patients switched to cladribine from other DMTs, exhibited higher ARR as opposed to those who had not receive any treatment.¹⁹

Immune reconstitution therapy with cladribine provides a considerably safer option due to its transient immune suppression compared to maintenance DMTs, which are associated with prolonged immunosuppression. Lymphopenia is found to be the most common side effect associated with the use of cladribine, with the lowest levels occurring 3–4 months after initiation.²⁰ Nevertheless, the depletion of lymphocytes following treatment with cladribine occurs more gradually in contrast to the rapid decline observed with the use of monoclonal antibodies.²¹ Additionally, the effects of immunosuppression are not observed outside the periods of low lymphocyte count.²² Aside from its favorable safety profile, cladribine is well tolerated among MS patients due to its convenient dosing regimen and minimal need for monitoring.

Conclusion

Treatment of MS remains a challenge as it should be individualized for every patient at each phase of the disease. Failure to provide a timely and suitable therapy for highly active forms of MS may lead to detrimental neurological disability. This case highlights the importance of treatment with induction therapy in patients with HAMS who do not show adequate response to the escalating treatment approach. Cladribine provides a promising therapeutic option for such cases due to its proven efficacy in disease control and relatively low risk of adverse effects.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marangí A, Federle L, Scotto-Opipari R, Stenta G, Perini F, Zuliani L. Early switch from cladribine to alemtuzumab in highly-active relapsing-remitting multiple sclerosis: a case report. *Neuroimmunology Reports*. 2022;2:100095.
2. Kalinowska-Lyszczarz A, Guo Y, Lucchinetti CF. Update on pathology of central nervous system inflammatory demyelinating diseases. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2022;56(3):201–9.
3. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13:3–9.
4. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, *et al*. Aggressive multiple sclerosis (1): towards a definition of the phenotype. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26:1031–44.
5. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;30:215–24.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17:162–73.
7. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, *et al*. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: the Clarity and Clarity extension studies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;28:111–20.
8. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Sørensen PS, Magyari M. Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: a different approach. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:1–8.
9. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61:1528–32.
10. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse. *Patient*. 2012;5:57–69.
11. Filipi M, Jack S. Interferons in the treatment of multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2019;22:165–72.
12. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2013;19(1 Suppl A):S24–40.
13. Hu X, Shang S, Nestorov I, Hasan J, Seddighzadeh A, Dawson K, *et al*. Compare: pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82:380–8.
14. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;277 Suppl 1:S42–5.
15. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: Practical implications. *Neurological Sciences*. 2008;29:253–5.

16. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? when? how? *CNS Drugs*. 2013;27:403–9.
17. Manouchehri N, Shirani A, Salinas VH, Tardo L, Hussain RZ, Pitt D, *et al*. Clinical trials in multiple sclerosis: past, present, and future. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2022;56:228–35.
18. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, *et al*. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the Clarity study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;24:1594–604.
19. Rauma I, Viitala M, Kuusisto H, Atula S, Sipilä JO, Ryytty M, *et al*. Finnish multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: a nationwide registry study. *Multiple Sclerosis and Related Disorder*. 2022;61:103755.
20. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, *et al*. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorder*. 2019;29:168–74.
21. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may affect MS via B-cell depletion. *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2017;4(4):e360.
22. Stępień A, Pogoda-Wesołowska A, Tokarz-Kupczyk E, Słowik A, Puz P, Adamczyk-Sowa M, *et al*. Cladribine tablets for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in Poland: a real-world, multi-centre, retrospective cohort study during the COVID-19 pandemic. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2023;57(4):371–8.

Kemajuan dalam Biologi Spasial: Perspektif Multiomik

Raymond R. Tjandrawinata

Dexa Laboratories of Biomolecular Sciences, Dexa Group, West Java, Indonesia

Center for Pharmaceutical and Nutraceutical Research and Policy, Unika Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Biologi spasial telah muncul sebagai bidang transformatif, memberikan wawasan yang belum pernah terjadi sebelumnya tentang organisasi spasial biomolekul, sel, dan jaringan. Ulasan ini mengkaji kemajuan dalam multiomik spasial antara tahun 2020 hingga 2025, dengan fokus pada teknologi utama, termasuk imunofluoresensi multiplex (*multiplex immunofluorescence/mIF*), mikroskopi lembaran cahaya, dan transkriptomik spasial. Inovasi-inovasi ini memungkinkan analisis multidimensi resolusi tinggi terhadap sistem biologis yang kompleks, merevolusi penelitian kanker, studi mikrobioma, dan ilmu saraf. Integrasi antara omik sel tunggal dan spasial telah memberikan pemahaman yang lebih dalam mengenai heterogenitas tumor, distribusi sel imun, dan interaksi seluler dalam lingkungan mikro tumor. Selain itu, multiomik spasial telah memperluas aplikasi di luar onkologi, menawarkan wawasan baru dalam biologi *liver*, sirkuit saraf, dan mikrobioma usus. Namun demikian, dengan adanya kemajuan ini, tetap terdapat tantangan dalam analisis data, integrasi, dan aksesibilitas. Evolusi berkelanjutan alat komputasi, analisis berbasis kecerdasan buatan, dan integrasi multiomik akan semakin meningkatkan dampak bidang ini, serta membuka jalan bagi pengobatan yang lebih personal dan terapi presisi.

Kata kunci: biologi spasial, imunofluoresensi multiplex, kecerdasan buatan, mikrobioma, multiomik, transkriptomik spasial

Abstract

Spatial biology has emerged as a transformative field, providing unprecedented insights into the spatial organization of biomolecules, cells, and tissues. This review examines progress in spatial multiomics between 2020 to 2025, focusing on key technologies, including multiplex immunofluorescence (mIF), light-sheet microscopy, and spatial transcriptomics. These innovations have enabled high-resolution, multidimensional analysis of complex biological systems, revolutionizing cancer research, microbiome studies, and neuroscience. The integration of single-cell and spatial omics has provided deeper understanding of tumor heterogeneity, immune cell distribution, and cellular interactions within tumor microenvironment. Additionally, spatial multiomics has expanded its applications beyond oncology, offering new insights into liver biology, neural circuits, and the gut microbiome. However, despite these advances, challenges remain in data analysis, integration, and accessibility. The continued evolution of computational tools, artificial intelligence-based analysis, and multiomics integration will further enhance the impact of this field, paving the way for more personalized medicine and precision therapies.

Keywords: artificial intelligence, microbiome, multiplex immunofluorescence, multiomics, spatial biology, spatial transcriptomics

Pendahuluan: Cakrawala yang Berkembang dalam Biologi Spasial

Biologi spasial telah merevolusi pemahaman kita mengenai sistem biologis dengan menggeser fokus dari studi tentang komponen individu secara terisolasi ke analisis organisasi dan interaksi kompleks mereka dalam konteks tiga dimensi (3D) asli.^{1,2} Pergeseran paradigma ini menyatakan pengaruh mendalam organisasi spasial terhadap fungsi biologis dan patogenesis penyakit.^{3,4} Kemajuan pesat di bidang ini didorong oleh konvergensi beberapa faktor, termasuk pengembangan teknik pencitraan canggih, penyempurnaan pendekatan multiomik, dan munculnya alat komputasi yang kuat untuk menganalisis *dataset* berdimensi tinggi.^{5,6} Ulasan ini mengeksplorasi kemajuan signifikan dalam metodologi biologi spasial dengan menekankan integrasi teknologi multiomik dan dampak transformatifnya terhadap berbagai bidang penelitian, terutama penelitian kanker dan studi mikrobioma.^{7,8} Tulisan ini akan menelaah kemajuan teknologi utama, menganalisis aplikasinya dalam berbagai sistem biologis, dan mendiskusikan tantangan serta arah masa depan dari bidang yang berkembang pesat ini.

Sinergi yang kuat antara analisis data sel tunggal dan spasial akan disoroti, menampilkan potensi untuk wawasan yang lebih komprehensif dan mendetail mengenai proses biologis.^{9,10} Tulisan ini menggabungkan berbagai kutipan dari literatur yang diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025, memberikan laporan terperinci tentang kemajuan signifikan bidang ini selama periode tersebut. Integrasi berbagai jenis data omik, seperti genomik, transkriptomik, dan proteomik, telah menjadi faktor kunci dalam kemajuan ini.^{11,12}

Kemajuan Teknologi dalam Multiomik Spasial: Pendekatan Multifaset

Kemajuan luar biasa dalam biologi spasial terkait erat dengan inovasi teknologi yang memungkinkan analisis simultan berbagai jenis data omik dalam konteks spasial jaringan biologis. Bagian ini menyoroti tiga kemajuan teknologi utama: teknologi imunofluoresensi multiplex (*multiplex immunofluorescence/mIF*), mikroskopi lembaran cahaya, dan transkriptomik spasial. Konvergensi teknologi ini telah membawa era baru dalam multiomik spasial, memungkinkan para peneliti untuk mengeksplorasi sistem biologis dengan kedalaman dan resolusi yang belum pernah ada sebelumnya.

a. Teknologi Imunofluoresensi Multiplex (*multiplex immunofluorescence/mIF*): Proteomik Spasial Berkecepatan Tinggi

Teknik mIF telah merevolusi proteomik spasial, melampaui keterbatasan imunohistokimia (*immunohistochemistry/IHC*) tradisional dengan memungkinkan deteksi simultan banyak protein dalam satu bagian jaringan.^{7,13} Lompatan maju yang signifikan ini dicontohkan oleh teknik seperti imunofluoresensi siklik (*cyclic immunofluorescence/CyclIF*) dan sitometri massa pencitraan (*imaging mass cytometry/IMC*), yang memanfaatkan alur kerja pencitraan dan analisis data canggih untuk secara presisi mengukur kelimpahan protein dan distribusi spasialnya dalam jaringan biologis yang kompleks.^{14,15} Kemampuan untuk menganalisis beberapa penanda (*marker*) secara bersamaan telah terbukti sangat berharga dalam menyelidiki kompleksitas lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment/TME*), mengungkap interaksi yang sebelumnya tidak terlihat antara sel kanker dan sel imun.^{6,16} Pemetaan spasial terperinci populasi sel imun, pada gilirannya memfasilitasi identifikasi *biomarker* dan target terapeutik baru.¹⁷ Selain itu, kemajuan dalam teknologi antibodi, termasuk pengembangan antibodi yang sangat sensitif dan spesifik yang dikonjugasikan dengan *fluorophore* yang cerah dan fotostabil, telah secara dramatis meningkatkan kualitas data mIF, memungkinkan deteksi berbagai protein, dan meningkatkan akurasi analisis data.¹⁸ Hal ini memberikan hasil yang lebih kuat dan dapat diandalkan, sehingga semakin memperkuat nilai mIF dalam penelitian biomedis.^{14,15} Penerapan mIF dalam studi limfosit infiltrasi tumor (*tumor-infiltrating lymphocyte/TIL*) pada melanoma kulit merupakan contoh utama kekuatan teknologi ini dalam mengungkap nilai prognostik dan memandu strategi imunoterapi.¹⁹

b. Mikroskopi Lembaran Cahaya: Mengungkap Organisasi 3D Jaringan

Mikroskopi lembaran cahaya telah muncul sebagai teknologi transformatif untuk pencitraan tiga dimensi (3D) sampel

biologis besar pada resolusi sel tunggal.^{6,2} Teknik ini menawarkan keunggulan substansial dibandingkan mikroskop konfokal tradisional, terutama karena kecepatan pencitraannya yang jauh lebih tinggi dan pengurangan artefak pemudaran foton.²⁰ Mikroskopi lembaran cahaya menggunakan lembaran tipis cahaya untuk menerangi satu bidang dalam sampel, meminimalkan kerusakan foto, dan memungkinkan akuisisi gambar resolusi tinggi di seluruh volume sampel.^{5,20} Kemampuan ini sangat penting untuk memvisualisasi struktur 3D jaringan dan organ yang kompleks, memberikan wawasan yang belum pernah ada sebelumnya tentang hubungan spasial antara berbagai jenis sel dan molekul dalam lingkungan mikro tumor.²¹ Kombinasi mikroskopi lembaran cahaya dengan teknik pembersihan jaringan semakin meningkatkan kemampuannya, memungkinkan pencitraan seluruh organ atau bahkan organisme secara keseluruhan.²² Hal ini memungkinkan pandangan yang benar-benar holistik terhadap arsitektur jaringan dan implikasi fungsionalnya.²³ Pengembangan mikroskop lembaran cahaya otomatis telah menyederhanakan alur kerja pencitraan dan memperluas akses terhadap teknologi ini bagi para peneliti.²⁴ Gambar 3D beresolusi tinggi yang dihasilkan sangat berharga untuk memahami organisasi spasial struktur dan proses biologis yang kompleks, seperti pertumbuhan tumor dan metastasis.¹⁵

c. Transkriptomik Spasial: Memetakan Ekspresi Gen Secara *In Situ*

Teknologi transkriptomik spasial telah merevolusi analisis ekspresi gen dengan memungkinkan pengukuran tingkat transkrip mRNA secara presisi pada resolusi spasial.^{1,4} Metode ini memberikan peta terperinci ekspresi gen dalam bagian jaringan, menawarkan wawasan penting tentang heterogenitas seluler dan organisasi spasial proses biologis.¹² Tidak seperti RNA *sequencing* massal tradisional, yang menghasilkan profil ekspresi gen rata-rata untuk seluruh sampel, transkriptomik spasial mengungkap pola ekspresi gen yang terlokalisasi, memberikan pemahaman yang jauh lebih bernuansa tentang sistem biologis.²⁵

Beberapa platform transkriptomik spasial yang tersedia secara komersial kini menggunakan berbagai pendekatan, seperti *in situ sequencing* dan pelabelan spasial, untuk menghubungkan data ekspresi gen dengan koordinat spasial yang tepat pada bagian dalam jaringan.²⁶ Kemajuan teknologi ini telah secara signifikan meningkatkan kemampuan kita untuk menyelidiki fenomena biologis yang kompleks, seperti heterogenitas tumor dan interaksi antara berbagai jenis sel dalam lingkungan mikro tumor.²⁷ Integrasi data transkriptomik spasial dengan *dataset* omik lainnya, seperti proteomik dari mIF, memungkinkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai proses biologis.²⁸

Pembuatan sumber daya seperti *Gut Cell Atlas* adalah contoh kekuatan transformatif dari integrasi data sel tunggal dan spasial, yang memberikan peta terperinci tentang komposisi seluler, organisasi spasial, dan interaksi dalam usus manusia.⁴ Hal ini secara signifikan meningkatkan pemahaman kita tentang kesehatan dan penyakit usus.²⁹

Aplikasi Biologi Spasial dalam Penelitian Kanker: Mengungkap Heterogenitas Tumor

Penerapan metodologi biologi spasial dalam penelitian kanker telah berdampak besar terhadap pemahaman kita tentang biologi tumor, memberikan wawasan yang belum pernah terjadi sebelumnya mengenai heterogenitas tumor, kompleksitas lingkungan mikro tumor (TME), dan mekanisme respons terapeutik. Kemampuan untuk menganalisis berbagai jenis data omik dalam konteks spasialnya telah mengungkapkan detail rumit yang sebelumnya tidak dapat diakses menggunakan metode tradisional.

a. Mengurai Lingkungan Mikro Tumor: Sebuah Ekosistem Kompleks

Lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment/TME*) adalah ekosistem yang sangat kompleks dan dinamis yang terdiri dari sel kanker, sel imun, sel stroma, dan komponen matriks ekstraseluler (*extracellular matrix/ECM*).^{6,16} Teknologi biologi spasial telah memungkinkan para peneliti untuk mengurai hubungan spasial yang rumit antara berbagai komponen ini, mengungkap bagaimana interaksi mereka memengaruhi pertumbuhan tumor, progresi, dan responsnya terhadap terapi.²⁰

Studi transkriptomik dan proteomik spasial telah mengungkap distribusi spasial sel imun dalam TME, mengidentifikasi wilayah supresi imun dan aktivasi imun.¹⁹ Pemahaman terperinci tentang dinamika imun spasial ini sangat penting untuk mengembangkan imunoterapi yang efektif.³⁰ Selain itu, kemampuan untuk mengidentifikasi populasi sel tertentu dan interaksinya dalam konteks spasial sangat penting untuk menjelaskan mekanisme resistansi imunoterapi.¹⁷

Detail pada tingkat yang lebih tinggi ini memfasilitasi identifikasi target terapeutik dan strategi baru yang bertujuan meningkatkan hasil pengobatan kanker.³¹ Organisasi spasial sel imun dalam TME memiliki kepentingan vital bagi efektivitas pengobatan. Sebagai contoh, keberadaan struktur limfoid tersier (*tertiary lymphoid structure/TLS*) telah dikaitkan dengan hasil pasien yang lebih baik dalam beberapa jenis kanker.¹²

b. Menganalisis Metastasis Hati: Pola Pertumbuhan dan Prognosis

Metastasis hati merupakan tantangan klinis yang signifikan dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk.³² Teknologi biologi spasial memberikan wawasan krusial mengenai mekanisme yang mendasari metastasis hati, termasuk identifikasi pola pertumbuhan yang berbeda.³³

Penelitian telah mengidentifikasi dua pola pertumbuhan utama, desmoplastik dan pengganti:³⁴

- Pola desmoplastik ditandai dengan stroma fibrotik padat yang mengelilingi tumor, yang mungkin membatasi invasi tumor ke jaringan sekitarnya.³¹
- Pola pengganti menunjukkan batas tumor yang kurang jelas, dengan sel kanker menyusup ke dalam hepatosit di sekitarnya.³¹

Pola pertumbuhan yang berbeda ini berkorelasi dengan hasil pasien yang berbeda, menekankan pentingnya memahami organisasi spasial metastasis hati untuk meningkatkan prognosis dan strategi pengobatan.³² Metode pemetaan spasial, seperti *imaging mass cytometry* (IMC), memungkinkan karakterisasi terperinci populasi sel dan interaksinya dalam lingkungan metastasis, memberikan wawasan penting mengenai interaksi antara sel imun, sel stroma, dan sel kanker.¹⁵ Informasi ini pada akhirnya dapat mengarah pada terapi yang lebih terarah dan efektif.

c. Mengevaluasi Terapi CAR T-Cell: Infiltrasi dan Efektivitas

Terapi *chimeric antigen receptor* (CAR) T-cell, yang merupakan pendekatan inovatif dalam pengobatan kanker, menghadapi tantangan dalam menargetkan tumor solid secara efektif karena keterbatasan dalam infiltrasi CAR T-cell ke dalam tumor.⁷

Teknologi biologi spasial memainkan peran penting dalam mengevaluasi infiltrasi dan distribusi CAR T-cell dalam TME.²⁶ Teknik pencitraan tiga dimensi (3D), seperti mikroskopi lembaran cahaya, memungkinkan visualisasi distribusi CAR T-cell dalam tumor, memberikan pemahaman komprehensif mengenai lokasi dan kedekatannya dengan pembuluh darah.¹⁵ Informasi spasial ini sangat penting untuk memahami kedalaman infiltrasi, hambatan yang menghalangi infiltrasi, serta interaksi dengan sel lain dalam tumor.³⁵ Pemahaman ini sangat penting dalam optimalisasi desain CAR T-cell dan meningkatkan efektivitas terapi.⁷ Kemampuan untuk mengidentifikasi lini CAR T-cell dengan kemampuan infiltrasi superior dalam studi preklinik menggunakan pencitraan 3D menawarkan keuntungan besar dalam hal efisiensi biaya dan waktu, memungkinkan para peneliti untuk memfokuskan sumber daya pada kandidat terapi yang paling menjanjikan.¹⁵ Konteks spasial sangat penting untuk memahami efektivitas CAR T-cell.

Aplikasi di Luar Kanker: Memperluas Jangkauan Biologi Spasial

Manfaat biologi spasial tidak hanya terbatas pada penelitian kanker, tetapi juga berdampak pada berbagai bidang biologi,

termasuk imunologi, neurobiologi, dan mikrobiologi. Kemampuan untuk menganalisis sistem biologis dalam konteks tiga dimensi (3D) alaminya telah memberikan wawasan transformatif di berbagai disiplin ilmu tersebut.

a. Memetakan Mikrobioma Usus Manusia: Organisasi Spasial dan Fungsinya

Mikrobioma usus manusia, sebuah ekosistem kompleks yang terdiri dari berbagai spesies mikroba, memainkan peran krusial dalam kesehatan manusia.⁸ Teknologi biologi spasial memberikan wawasan luar biasa mengenai organisasi spasial komunitas mikroba ini serta interaksinya dengan sistem imun inang.³⁶ Teknik pencitraan resolusi tinggi dan metode omik spasial digunakan untuk memetakan distribusi spasial berbagai spesies bakteri serta interaksinya dengan epitel usus.³⁷ Informasi ini sangat penting dalam memahami peran mikrobioma usus dalam kesehatan dan penyakit, terutama dalam kondisi seperti penyakit radang usus (*inflammatory bowel disease/IBD*) dan kanker kolorektal.⁸ Sumber daya seperti *Gut Cell Atlas*, yang mengintegrasikan data sel tunggal dan spasial, memberikan pemahaman terperinci tentang komposisi seluler, organisasi spasial, dan interaksi dalam usus.⁴ Hal tersebut telah membantu dalam penemuan jenis sel baru dan perannya dalam inflamasi, yang berpotensi menjadi target terapeutik.²⁹ Organisasi spasial bakteri usus sangat penting untuk fungsinya.

b. Proteogenomik Spasial dalam Penelitian Hati (Liver): Mengungkap Interaksi Kompleks

Hati (*liver*), organ yang sangat kompleks dengan berbagai jenis sel dan interaksi seluler yang rumit, menjadi target utama dalam penelitian proteogenomik spasial.³² Pendekatan terintegrasi ini menggabungkan pemetaan spasial dengan data proteomik dan transkriptomik, yang memberikan wawasan baru dalam biologi hati.³⁴ Pembuatan *liver cell atlas* yang komprehensif mencakup informasi tentang kandungan sel, ekspresi gen dan protein, serta organisasi spasialnya, memberikan pemahaman mendalam mengenai interaksi antarsel dalam kondisi homeostasis dan penyakit.³⁸ Sebagai contoh, studi proteogenomik spasial telah mengungkap organisasi kompleks *niche* makrofag hati serta perannya dalam mengatur respons imun hati.³⁴ Kemampuan untuk memvisualisasi distribusi spasial protein dan mRNA dalam hati, memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler yang mendasari fungsi dan penyakit hati.³² Informasi ini sangat berharga dalam mengembangkan diagnostik dan strategi terapi yang lebih baik untuk penyakit hati.³⁸ Organisasi spasial sel hati sangat penting untuk fungsinya.

c. Biologi Spasial dalam Ilmu Saraf: Menguraikan Sirkuit Saraf

Biologi spasial telah memberikan kontribusi besar dalam penelitian ilmu saraf dengan menyediakan alat yang kuat untuk memetakan organisasi kompleks sistem saraf.¹⁰ Teknik pencitraan resolusi tinggi yang dikombinasikan dengan mIF serta transkriptomik spasial memungkinkan visualisasi distribusi spasial berbagai sub tipe neuron, koneksinya, serta interaksinya dengan sel glia.²⁶ Informasi ini sangat penting dalam memahami sirkuit kompleks otak serta bagaimana gangguan neurologis memengaruhi organisasi spasial sistem saraf.²² Kemampuan untuk menganalisis jaringan otak dengan volume yang besar pada resolusi sel tunggal menggunakan mikroskopi lembaran cahaya memungkinkan deteksi perubahan halus dalam organisasi dan konektivitas neuron, memberikan wawasan tentang patogenesis penyakit neurodegeneratif.²² Pendekatan ini juga sangat berguna dalam mempelajari efek obat dan agen terapi lainnya terhadap fungsi neuron.¹⁰ Integrasi data spasial dengan jenis data omik lainnya, seperti rekaman elektrofisiologi, memberikan pemahaman holistik mengenai fungsi dan regulasi neuron.²⁶ Organisasi spasial neuron sangat penting untuk fungsinya.

Analisis Data dan Solusi Perangkat Lunak: Mengatasi Data Berdimensi Tinggi

Analisis *dataset* biologi spasial menghadirkan tantangan signifikan karena kompleksitas dan dimensi tinggi datanya.^{6,15} Solusi perangkat lunak khusus sangat penting untuk analisis, visualisasi, dan interpretasi data yang efektif.

a. Perangkat Lunak untuk Analisis Data Spasial: Fitur dan Kemampuan

Beberapa paket perangkat lunak telah dikembangkan untuk analisis data biologi spasial.⁶ Perangkat lunak ini menawarkan

berbagai alat untuk visualisasi data, segmentasi gambar, analisis spasial, dan pemodelan statistik.¹⁵ Fitur utama meliputi alat segmentasi sel, analisis korelasi spasial, pemetaan jarak, serta pembuatan berbagai format visualisasi seperti *heatmap* dan plot UMAP/t-SNE.³⁹ Beberapa paket juga dapat diintegrasikan dengan alat bioinformatika lainnya serta *database*, memungkinkan perbandingan data spasial dengan data omik lainnya.²³ Sebagai contoh, MACS iQ View Spatial Biology Software menyediakan antarmuka yang mudah digunakan untuk menganalisis data biologi spasial yang dihasilkan dari platform MACSima.¹⁵ Perangkat lunak ini menawarkan alat analisis spasial, klusterisasi, reduksi dimensi, serta kemampuan integrasi data eksternal menggunakan skrip Python.¹⁵ Kemampuan untuk mengekspor hasil dalam format yang siap dipublikasi semakin menyederhanakan proses penelitian.¹⁵ Antarmuka perangkat lunak yang mudah digunakan sangat penting untuk aksesibilitas.

b. Tantangan dalam Analisis Data Spasial: Mengatasi Keterbatasan

Meskipun terdapat kemajuan besar dalam pengembangan perangkat lunak, masih ada tantangan dalam analisis data biologi spasial.⁶ Tantangan ini mencakup dimensi data yang sangat besar, kebutuhan metode yang andal untuk menangani data yang hilang, serta pengembangan model statistik yang sesuai untuk menganalisis data dengan korelasi spasial.⁹ Pengembangan algoritma dan metode statistik baru sangat penting untuk mengatasi tantangan ini dan memastikan akurasi serta keandalan analisis data biologi spasial.⁴⁰ Integrasi pendekatan *machine learning* memiliki potensi besar dalam mengotomatiskan analisis data, mengidentifikasi pola, serta menemukan wawasan yang mungkin terlewat oleh peneliti manusia.³⁹ Pengembangan perangkat lunak yang mudah digunakan sangat krusial untuk meningkatkan adopsi dan aksesibilitas teknologi biologi spasial di berbagai disiplin ilmu.²³ Pengembangan perangkat lunak yang ramah pengguna sangat penting untuk adopsi yang lebih luas.

Kesimpulan dan Arah Masa Depan: Jalan ke Depan

Biologi spasial dengan cepat mengubah pemahaman kita tentang sistem biologis, menawarkan wawasan yang belum pernah ada sebelumnya mengenai organisasi spasial molekul, sel, dan jaringan.^{1,2} Kemajuan teknologi yang diulas di sini — imunofluoresensi multiplex (*multiplex immunofluorescence/mIF*), mikroskopi lembaran cahaya, dan transkriptomik spasial — telah secara signifikan memperluas kapabilitas biologi spasial, memungkinkan analisis multiomik resolusi tinggi dalam 2D dan 3D.³ Teknologi ini telah memberikan kontribusi besar dalam penelitian kanker, studi mikrobioma, dan ilmu saraf.¹ Arah masa depan dalam biologi spasial mencakup otomatisasi lebih lanjut, pengembangan platform multiomik yang lebih komprehensif, serta integrasi AI dan *machine learning* untuk mengatasi kompleksitas data spasial yang semakin meningkat.^{23,39,41} Tujuan utama adalah menerjemahkan wawasan dari penelitian biologi spasial ke dalam diagnostik yang lebih baik, pengobatan yang dipersonalisasi, dan strategi terapeutik yang lebih efektif.⁴² Pengembangan dan penyempurnaan berkelanjutan dari teknologi ini akan mendorong kemajuan lebih lanjut dalam pemahaman kita mengenai sistem biologis yang kompleks.⁴³ Integrasi berbagai teknik biologi spasial, seperti mengombinasikan mikroskopi lembaran cahaya dengan mIF atau transkriptomik spasial, akan memberikan pemahaman multiaspek yang lebih komprehensif mengenai sistem biologis, menghasilkan wawasan yang lebih dalam dibandingkan hanya menggunakan satu teknik saja.⁴⁴ Pendekatan terintegrasi ini akan sangat penting dalam memajukan pemahaman kita tentang penyakit kompleks dan pengembangan strategi terapeutik yang inovatif.⁴⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Asp M, Bergenstrhle J, Lundeberg J. Spatially resolved transcriptomes next generation tools for tissue exploration. *Bioessays* 2020;42(10):e1900221. doi: 10.1002/bies.201900221.
2. Perillo B, Donato MD, Pezone A, Zazzo ED, Giovannelli P, Galasso G, *et al.* Ros in cancer therapy: the bright side of the moon. *Experimental and Molecular Medicine*. 2020;52(2):192–203. doi: 10.1038/s12276-020-0384-2.
3. Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Oberdoerffer P, Nawy T, Hupalowska A, Rood J, *et al.* The human tumor atlas network: charting tumor transitions across space and time at single-cell resolution. *Cell*. 2020;181(2):236–49. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.053.
4. Liao J, Lu X, Shao X, Zhu L, Fan X. Uncovering an organs molecular architecture at single-cell resolution by spatially resolved transcriptomics. *Trends in Biotechnology*. 2021;39(1):43–58. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.05.006.
5. Wu K, Lin K, Li X, Yuan X, Xu P, Ni P, *et al.* Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1731. doi: 10.3389/fimmu.2020.01731.
6. Parsons J and Francavilla C. Omics approaches to explore the breast cancer landscape. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;7:395. doi: 10.3389/fcell.2019.00395.
7. Ma R, Black A, Qian B. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology*. 2022;43(7):546–63. doi: 10.1016/j.it.2022.04.008.
8. Tsuruta S, Kawasaki T, Machida M, Iwatsuki K. Inaba A, Shibata S, *et al.* Development of human gut organoids with resident tissue macrophages as a model of intestinal immune responses. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(3):726–9.e5. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.06.006.
9. Wang X, Almet AA, Nie Q. The promising application of cell-cell interaction analysis in cancer from single-cell and spatial transcriptomics. *Semin Cancer Biol*. 2023;95:42–51. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.07.001.
10. Park H, Jo S, Lee RH, Macks C, Ku T, Park J, *et al.* Spatial transcriptomics: technical aspects of recent developments and their applications in neuroscience and cancer research. *Advanced Science* 2023;10(16): 2206939. doi: 10.1002/advs.202206939.
11. Chen C, Wang J, Pan D, Wang X, Xu Y, Yan J, *et al.* Applications of multiomics analysis in human diseases. *MedComm (2020)*. 2023;4(4):e315. doi: 10.1002/mco2.315.
12. Yu Q, Jiang M, Wu L. Spatial transcriptomics technology in cancer research. *Front Oncol*. 2022;12:1019111. doi: 10.3389/fonc.2022.1019111.
13. Taube JM, Aktrk G, Angelo M, Engle EL, Gnjjatic S, Greenbaum S, *et al.* The society for immunotherapy of cancer statement on best practices for multiplex immunohistochemistry (ihc) and immunofluorescence (if) staining and validation. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000155. doi: 10.1136/jitc-2019-000155.
14. Schulz D, Renaud-Tissot S, Liechti R, Eling N, Daniel M, Windhager J, *et al.* Abstract 2756: a toolbox enabling a data-driven selection of regions of interest in tumor tissue sections for imaging mass cytometry analysis. *Cancer Research* 2021;81(13 Suppl.). doi: 10.1158/1538-7445.AM2021-2756.
15. Ly CP, Veletic I, Pacheco CD, Dasedmir E, Jelloul F, Ferri-Borgogno S, *et al.* Multimodal spatial profiling in acute myeloid leukemia. *Blood* 2024;144(Supplement 1):2681. doi: 10.1182/blood-2024-203816.
16. Ge Q, Zhao Z, Li X, Yang F, Zhang M, Hao Z, *et al.* Deciphering the suppressive immune microenvironment of prostate cancer based on cd4+ regulatory t cells: implications for prognosis and therapy prediction.

Clin Transl Med. 2024;14(1):e1552. doi: 10.1002/ctm2.1552.

17. Diao X, Guo C, Li S. Pd1/pdl1 colocation: a novel biomarker for immunotherapy response in nonsmall cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2022;13(11):1545–7. doi: 10.1111/1759-7714.14436.
18. Vu T, Vallmitjana A, Gu J, La K, Xu Q, Flores J, *et al.* Spatial transcriptomics using combinatorial fluorescence spectral and lifetime encoding, imaging and analysis. *Nat Commun.* 2022;13(1):169. doi: 10.1038/s41467-021-27798-0.
19. Maibach F, Sadozai H, Jafari SMS, Hunger RE, Schenk M. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2020;11:2105. doi: 10.3389/fimmu.2020.02105.
20. Fu T, Dai L, Wu S, Xiao Y, Ma D, Jiang Y, *et al.* Spatial architecture of the immune microenvironment orchestrates tumor immunity and therapeutic response. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):98. doi: 10.1186/s13045-021-01103-4.
21. Boisson A, Noel GR, Saiselet M, Rodrigues-Vitria J, Thomas N, Fontsa ML, *et al.* Fluorescent multiplex immunohistochemistry coupled with other state-of-the-art techniques to systematically characterize the tumor immune microenvironment. *Front Mol Biosci.* 2021;8:673042. doi: 10.3389/fmolb.2021.673042.
22. Gao TT, Oh T, Mehta K, Huang YA, Camp T, Fan H, *et al.* The clinical potential of optogenetic interrogation of pathogenesis. *Clinical and Translational Medicine* 2023;13(5):e1243. doi: 10.1002/ctm2.1243.
23. Erfanian N, Heydari AA, Picazo PI, Derakhshani A, GhasemiGol M, Farahpour M, *et al.* Deep learning applications in single-cell omics data analysis. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115077. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115077.
24. Macklin A, Khan S, Kislinger T. Recent advances in mass spectrometry based clinical proteomics: applications to cancer research. *Clin Proteomics* 2020;17:17. doi: 10.1186/s12014-020-09283-w.
25. Wang Y, Liu B, Zhao G, Lee Y, Buzdin A, Mu X, *et al.* Spatial transcriptomics: technologies, applications and experimental considerations. *Genomics* 2023;115(5):110671. doi: 10.1016/j.ygeno.2023.110671.
26. Jiang Y, Hao S, Chen X, Cheng M, Xu J, Li C, *et al.* Spatial transcriptome uncovers the mouse lung architectures and functions. *Front. Genet.* 13:858808. doi: 10.3389/fgene.2022.858808.
27. Yang H, Zuo Y, Li G, Liu W, Pan Y, Fan T, *et al.* Advances in spatial transcriptomics and its applications in cancer research. *Mol Cancer* 2024;23 <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02040-9>.
28. Duan H, Cheng T, Cheng H. Spatially resolved transcriptomics: advances and applications. *Blood Sci.* 2022;5(1):1–14. doi: 10.1097/BS9.0000000000000141.
29. Troul'e K, Petryszak R, Prete M, Cranley J, Harasty A, Tuong Z, *et al.* Cellphonedb v5: inferring cell-cell communication from single-cell multiomics data. *arXiv preprint arXiv 2023:2311.04567*.
30. Marei HE, Hasan A, Pozzoli G, Cenciarelli C. Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (icis): potential, mechanisms of resistance, and strategies for reinvigorating t cell responsiveness when resistance is acquired. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):64. doi: 10.1186/s12935-023-02902-0.
31. Almagro J, Messal HA, Elsegui-Artola A, Rheenen JV, Behrens A. Tissue architecture in tumor initiation and progression. *Trends Cancer.* 2022;8(6):494–505. doi: 10.1016/j.trecan.2022.02.007.
32. Paris J and Henderson NC. Liver zonation, revisited. *Hepatology* 2022;76(4):1219–30. doi: 10.1002/hep.32408.
33. Lin D, Shen L, Luo M, Zhang K, Li J, Yang Q, *et al.* Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:404. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8.
34. Huang P, Gao W, Fu C, Tian R. Functional and clinical proteomic exploration of pancreatic cancer. *Mol Cell Proteomics* 2023;22(7):100575. doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100575.

35. Feng D, Zhu W, Wang J, Li D, Shi X, Xiong Q, *et al.* The implications of single-cell rna-seq analysis in prostate cancer: unraveling tumor heterogeneity, therapeutic implications and pathways towards personalized therapy. *Mil Med Res.* 2024;11(1):21. doi: 10.1186/s40779-024-00526-7.
36. Hadrich D. New eu projects delivering human microbiome applications. Future Science Ltd. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0028>.
37. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, *et al.* Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40(19):e108863. doi: 10.15252/embj.2021108863.
38. He J, Deng C, Krall L, Shan Z. Scrna-seq and st-seq in liver research. *Cell Regen* 2023;12:11. doi: 10.1186/s13619-022-00152-5.
39. Waqas A, Tripathi A, Ramachandran RP, Stewart PA, Rasool G. Multimodal data integration for oncology in the era of deep neural networks: a review. *Front Artif Intell.* 2024;7:1408843. doi: 10.3389/frai.2024.1408843.
40. Erfanian N, Heydari AA, Feriz AM, Picazo PI, Derakshani A, GhasemiGol M, *et al.* Deep learning applications in single-cell genomics and transcriptomics data analysis. *Biomed Pharmacother* 2023;165:115077. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115077.
41. Jeon H, Xie J, Jeon Y, Jung KJ, Gupta A, Chang W, *et al.* Statistical power analysis for designing bulk, single-cell, and spatial transcriptomics experiments: review, tutorial, and perspectives. *Biomolecules* 2023;13(2):221. doi: 10.3390/biom13020221.
42. Polychronidou M, Hou J, Babu MM, Liberali P, Amit I, Deplancke B, *et al.* Single cell biology: what does the future hold? *Mol Syst Biol.* 2023;19(7):e11799. doi: 10.15252/msb.202311799.
43. Omenn GS, Lane L, Overall CM, Pineau C, Packer NH, Cristea IM, *et al.* The 2022 report on the human proteome from the hupo human proteome project. *J Proteome Res.* 2023;22(4):1024–42. doi: 10.1021/acs.jproteome.2c00498.
44. Birhanu AG. Mass spectrometry-based proteomics as an emerging tool in clinical laboratories. *Clin Proteomics* 2023;20(1):32. doi: 10.1186/s12014-023-09424-x.
45. Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the ras/raf/mapk pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):455. doi: 10.1038/s41392-023-01705-z.
46. Lhnemann D, Kster J, Szczurek E, McCarthy DJ, Hicks SC, Robinson MD, *et al.* Eleven grand challenges in single-cell data science. *Genome Biol.* 2020;21(1):31. doi: 10.1186/s13059-020-1926-6.

Melawan Penurunan Kognitif pada Otak yang Menua Lewat Pemulihan Fungsi Mitokondria

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist at Deka Group and Unika Atma Jaya

Abstrak

Mitokondria, pabrik energi sel, memainkan peran penting dalam menjaga fungsi neuron dan sirkuit melalui produksi *adenosine triphosphate* (ATP) melalui fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylation/OXPHOS*). Dalam otak mamalia yang menua, efisiensi OXPHOS menurun, menyebabkan disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan penurunan kognitif. Penelitian terbaru menyoroti hubungan antara eksitasi neuron dan transkripsi gen mitokondria, menunjukkan bahwa keterkaitan ini berkurang seiring bertambahnya usia. Studi lain memperkuat temuan ini dan menawarkan perspektif yang lebih luas tentang mekanisme yang mendasari disfungsi mitokondria pada penuaan serta strategi terapeutik potensial. Ulasan ini mengkaji penelitian-penelitian mutakhir untuk memberikan pemahaman komprehensif tentang penurunan mitokondria terkait usia dan dampaknya terhadap fungsi kognitif.

Kata kunci: mitokondria, penuaan, fungsi kognitif

Abstract

Mitochondria, the cell's powerhouses, play a crucial role in maintaining neuronal and circuit functions through the production of adenosine triphosphate (ATP) via oxidative phosphorylation (OXPHOS). In the aging mammalian brain, OXPHOS efficiency declines, leading to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and cognitive impairment. Recent research highlights the connection between neuronal excitation and mitochondrial gene transcription, indicating that this linkage diminishes with age. Other studies support these findings and provide broader insights into the mechanisms underlying mitochondrial dysfunction in aging, as well as potential therapeutic strategies. This review examines advanced researches to provide a comprehensive understanding of age-related mitochondrial decline and its impact on cognitive function.

Keywords: mitochondria, aging, cognitive function

Pendahuluan

Mitokondria merupakan organel esensial dalam produksi energi seluler, berperan sebagai pusat metabolisme oksidatif yang mendukung berbagai fungsi biologis, termasuk kelangsungan hidup dan aktivitas neuron.¹ Melalui jalur fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylation/OXPHOS*), mitokondria menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP), sumber energi utama yang mendukung proses sinaptik, transportasi ion, dan pemeliharaan gradien elektrokimia dalam sistem saraf pusat.² Neuron, yang memiliki tingkat metabolisme tinggi, sangat bergantung pada fungsi mitokondria yang optimal untuk mempertahankan transmisi sinaptik dan plastisitas neuronal, dua aspek kunci dalam pembelajaran dan memori.³

Seiring bertambahnya usia, penuaan berdampak negatif terhadap efisiensi mitokondria, menyebabkan disfungsi metabolik, penurunan produksi ATP, serta peningkatan stres oksidatif yang memperburuk degenerasi neuron dan gangguan kognitif.⁴ Bukti menunjukkan bahwa perubahan dalam struktur dan dinamika mitokondria, termasuk gangguan keseimbangan antara fusi dan fisi mitokondria, dapat mempercepat proses neurodegeneratif terkait usia.⁵ Selain itu, disfungsi mitokondria pada otak yang menua berkontribusi terhadap penurunan efisiensi eksitasi-transkripsi neuron, yang berperan dalam regulasi ekspresi gen mitokondria dan produksi protein yang penting untuk fungsi neuron.⁶ Para peneliti juga menyoroti hubungan antara eksitasi neuron dan transkripsi gen mitokondria, menunjukkan bahwa keterkaitan ini melemah seiring bertambahnya usia, menyebabkan disfungsi mitokondria yang progresif dan penurunan kinerja kognitif. Pengamatan pada model hewan, menunjukkan bahwa pada otak muda, stimulasi eksitasi neuron mampu meningkatkan ekspresi gen mitokondria dan meningkatkan produksi energi secara efisien, namun pada otak yang menua, kopling ini mengalami gangguan, sehingga neuron menjadi lebih rentan terhadap stres oksidatif dan kematian sel saraf. Gangguan serupa juga ditemukan pada individu dengan gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer dan Parkinson, yang semakin menggarisbawahi bahwa perubahan terkait usia dalam homeostasis mitokondria dapat mempercepat perkembangan patologi neurologis.⁷

Lebih lanjut lagi, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa perubahan metabolik yang berkaitan dengan mitofagi—proses degradasi mitokondria yang rusak—turut berkontribusi terhadap penurunan kognitif yang berkaitan dengan penuaan.⁸ Mitofagi yang efektif memungkinkan eliminasi mitokondria yang rusak dan produksi mitokondria baru yang lebih sehat, tetapi dalam kondisi penuaan, proses ini mengalami hambatan, sehingga terjadi akumulasi mitokondria yang disfungsi.⁹ Selain gangguan pada mitofagi, akumulasi radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*) sebagai hasil dari penurunan efisiensi OXPHOS juga berkontribusi terhadap kerusakan neuron.¹⁰ Ketika stres oksidatif meningkat, terjadi perubahan struktur protein, kerusakan DNA mitokondria (mtDNA), dan peroksidasi lipid, yang pada akhirnya memperburuk penurunan fungsi sinaptik dan neuroinflamasi.¹¹ Dengan demikian, pemahaman tentang bagaimana mitokondria berinteraksi dengan faktor lingkungan dan mekanisme neurobiologis lainnya menjadi kunci dalam mengembangkan strategi terapeutik yang efektif untuk mengatasi gangguan kognitif terkait usia.

Di samping laporan yang menjelaskan peran eksitasi-transkripsi dalam kesehatan mitokondria, penelitian lainnya menawarkan perspektif yang lebih luas mengenai mekanisme patofisiologi dan pendekatan intervensi potensial untuk memulihkan fungsi mitokondria. Amorim *et al.* (2022) melaporkan bagaimana gangguan OXPHOS berkontribusi terhadap stres oksidatif, membentuk siklus umpan balik negatif yang mempercepat kerusakan neuron, dan memperburuk degenerasi kognitif.¹² Grel *et al.* (2023) menyoroti pentingnya dinamika mitokondria, di mana keseimbangan antara fusi dan fisi mitokondria berperan dalam menjaga kualitas dan efisiensi produksi energi.¹³ Sementara itu, Sobhon *et al.* (2023) menemukan bahwa intervensi gaya hidup seperti olahraga dapat mengurangi penurunan mitokondria terkait usia dengan meningkatkan biogenesis mitokondria dan mengurangi stres oksidatif.¹⁴ Dengan mempertimbangkan semua temuan ini, kajian lebih lanjut diperlukan untuk memahami bagaimana interaksi antara disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan regulasi eksitasi neuron dapat menjadi target potensial dalam pengembangan terapi untuk mencegah atau memperlambat penurunan kognitif terkait usia. Oleh karena itu, ulasan ini bertujuan untuk mengkaji hasil penelitian terbaru guna memberikan pemahaman komprehensif mengenai disfungsi mitokondria dalam proses penuaan dan dampaknya terhadap kognitif, serta mengeksplorasi potensi intervensi farmakologis, genetik, dan berbasis gaya hidup.

Metode

Dalam penyusunan kajian ini, temuan dari berbagai penelitian mutakhir yang berfokus pada hubungan antara disfungsi mitokondria dan penurunan kognitif, dikaji dengan menyoroti mekanisme molekuler yang mendasarinya. Metodologi yang digunakan mencakup pencarian literatur secara sistematis dalam basis data akademik utama, termasuk PubMed, Scopus, dan Web of Science. Kata kunci yang diterapkan dalam pencarian mencakup “disfungsi mitokondria,” “penuaan

kognitif,” “fosforilasi oksidatif,” dan “kopling eksitasi-transkripsi neuron,” yang memungkinkan seleksi studi dengan tingkat relevansi dan ketelitian metodologis yang tinggi. Artikel yang dipilih dievaluasi berdasarkan kontribusinya terhadap pemahaman mekanisme mitokondria dalam konteks penuaan dan neurodegenerasi, dengan penekanan khusus pada penelitian yang memanfaatkan teknik eksperimental canggih seperti manipulasi genetik berbasis CRISPR, pencitraan sel hidup dengan resolusi tinggi, serta profil metabolomik dan transkriptomik berbasis *big data*. Pendekatan analitis komparatif diterapkan untuk mengidentifikasi pola konvergensi, perbedaan metodologis, serta kesenjangan dalam literatur yang masih belum terjelajahi, sehingga menghasilkan sintesis yang holistik dan mendalam mengenai lanskap pengetahuan terkini di bidang ini.

Hasil

Disfungsi Mitokondria dalam Penuaan

Kajian ini mengungkap gambaran multifaset dari disfungsi mitokondria dalam proses penuaan, yang berdampak langsung terhadap fungsi kognitif dan kerusakan neuron progresif. Dalam beberapa dekade terakhir, bukti eksperimental telah menunjukkan bahwa penurunan fungsi mitokondria pada otak yang menua berkontribusi terhadap kelemahan energi seluler, peningkatan stres oksidatif, dan gangguan dinamika mitokondria, yang pada akhirnya menyebabkan defisit sinaptik dan penurunan memori.¹⁵ Ma *et al.* (2023) menyoroti penurunan signifikan dalam kopling eksitasi-transkripsi neuron seiring bertambahnya usia, yang secara langsung berdampak pada regulasi ekspresi gen mitokondria.⁶ Studi ini menunjukkan bahwa pada otak muda, eksitasi neuron mampu menginduksi ekspresi gen mitokondria yang berperan dalam meningkatkan produksi ATP dan menjaga kesehatan sinaptik. Namun dalam model hewan tua, kopling eksitasi-transkripsi ini melemah, mengakibatkan penurunan efisiensi mitokondria serta peningkatan stres oksidatif, yang mempercepat degenerasi kognitif.⁶ Temuan ini sejalan dengan penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa disregulasi sinyal kalsium dalam neuron tua menghambat aktivasi jalur transkripsi mitokondria, sehingga mengurangi sintesis enzim OXPPOS yang penting untuk produksi energi.¹⁶ Selain itu, bukti lain menunjukkan bahwa gangguan dalam homeostasis *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺), yang merupakan kofaktor penting dalam metabolisme mitokondria, juga memainkan peran utama dalam penurunan aktivitas metabolik dan ketahanan neuron terhadap stres.¹⁷ Menariknya, manipulasi genetik yang menargetkan perbaikan kopling eksitasi-transkripsi mampu membalikkan defisit ini. Ketika ekspresi faktor transkripsi mitokondria (TFAM dan PGC-1⁺) ditingkatkan melalui rekayasa genetik atau farmakologi, terjadi pemulihan produksi ATP, penurunan stres oksidatif, dan peningkatan ketahanan neuron dalam model hewan tua.⁶ Intervensi berbasis NAD⁺, seperti pemberian *nicotinamide riboside* (NR) atau *nicotinamide mononucleotide* (NMN), juga terbukti memperbaiki ekspresi gen mitokondria, meningkatkan energi otak, dan memperlambat penurunan kognitif dalam studi terbaru pada hewan dan manusia.¹⁸

Disfungsi OXPPOS dan Lingkaran Stres Oksidatif

Selain gangguan eksitasi-transkripsi, Amorim *et al.* (2022) menyoroti bagaimana gangguan pada OXPPOS memperburuk stres oksidatif, menciptakan lingkaran umpan balik negatif yang mempercepat degenerasi neuron.¹² Dalam kondisi penuaan, terjadi penurunan kompleks rantai transport elektron, terutama pada kompleks I dan III, yang menyebabkan peningkatan produksi ROS.¹⁹ Stres oksidatif yang berlebihan memperburuk kerusakan DNA mitokondria (mtDNA) dan mempromosikan apoptosis neuron, mempercepat progresi kondisi neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer dan Parkinson.¹¹ Gangguan dalam sistem antioksidan endogen, termasuk penurunan aktivitas enzim SOD2, katalase, dan *glutathione peroxidase*, semakin memperburuk efek ini.¹⁰ Terdapat bukti bahwa gangguan homeostasis lipid dalam membran mitokondria juga memainkan peran penting dalam ketidakstabilan rantai respiratori, mempercepat penurunan energi otak dan kematian sel neuron.²⁰ Oleh karena itu, pemulihan integritas rantai respiratori, baik melalui pendekatan farmakologis atau manipulasi genetik, menjadi sasaran terapeutik utama dalam mencegah gangguan kognitif terkait usia.²¹

Dinamika Mitokondria: Fusi, Fisi, dan Mitofagi

Studi oleh Grel *et al.* (2023) menyoroti peran dinamika mitokondria dalam kesehatan otak yang menua, terutama keseimbangan antara proses fusi dan fisi.¹³ Fusi mitokondria diperlukan untuk mempertahankan fungsi respiratori, memungkinkan mitokondria bertukar materi genetik dan protein yang esensial untuk produksi energi.²² Sebaliknya, fisi mitokondria diperlukan untuk menghilangkan mitokondria yang rusak melalui autofagi selektif (mitofagi), yang memainkan peran kunci dalam pencegahan akumulasi mitokondria disfungsional.²³ Dalam penuaan, terjadi peningkatan fisi yang berlebihan dan penurunan fusi, menyebabkan fragmentasi mitokondria, yang semakin memperburuk gangguan metabolik dan stres oksidatif.²⁴ Studi menunjukkan bahwa aktivasi jalur mitofagi melalui modulasi PINK1/PARKIN dapat mengembalikan keseimbangan fisi-fusi, meningkatkan fungsi mitokondria, dan memperlambat neurodegenerasi. Agen farmakologis yang menargetkan mitofagi, seperti *rapamycin* dan *urothilin A*, kini mulai dieksplorasi sebagai strategi terapeutik potensial dalam pencegahan gangguan neurodegeneratif terkait usia.¹⁵

Intervensi Gaya Hidup dan Farmakologi

Sebagai pendekatan noninvasif, Sobhon *et al.* (2023) menemukan bahwa aktivitas fisik teratur dapat meningkatkan biogenesis mitokondria, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan ketahanan neuron.¹⁴ Olahraga menginduksi ekspresi PGC-1⁺, faktor transkripsi utama yang mengatur produksi mitokondria baru, sekaligus meningkatkan resistansi terhadap apoptosis neuron dalam otak yang menua.²⁵ Di sisi lain, intervensi farmakologis seperti yang diteliti oleh Jiang *et al.* (2023) menunjukkan bahwa aktivator biogenesis mitokondria, seperti *resveratrol*, *metformin*, dan senyawa *mitokondria-targeted antioxidants* (MitoQ, SkQ1), dapat mengembalikan produksi energi, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan performa kognitif dalam model penuaan.²¹ Senyawa-senyawa ini bekerja dengan meningkatkan aktivitas jalur AMPK/SIRT1/PGC-1⁺, yang memiliki efek protektif pada fungsi neuron dan memperlambat akumulasi mitokondria disfungsional.²³

Diskusi

Interaksi antara fungsi mitokondria, stres oksidatif, dan kesehatan neuron muncul sebagai tema sentral dalam memahami penurunan kognitif terkait usia. Sejumlah penelitian terbaru semakin menegaskan bahwa disfungsi mitokondria tidak hanya menyebabkan penurunan energi seluler tetapi juga menciptakan lingkaran umpan balik negatif, di mana gangguan metabolisme seluler memperburuk stres oksidatif dan inflamasi neurodegeneratif, yang pada akhirnya mempercepat kematian neuron dan gangguan kognitif.¹⁵

Hasil penelitian oleh Ma *et al.* (2023) memberikan landasan penting untuk mengeksplorasi bagaimana hilangnya kopling eksitasi-transkripsi neuron berkontribusi pada disfungsi mitokondria yang lebih luas.⁶ Dalam kondisi normal, eksitasi neuron mengaktifkan jalur transkripsi yang memicu ekspresi gen mitokondria, mendukung produksi ATP, dan meningkatkan ketahanan neuron terhadap stres oksidatif.¹⁶ Namun, dalam kondisi penuaan, kopling ini terganggu, sehingga terjadi penurunan produksi enzim rantai transpor elektron, melemahnya potensi membran mitokondria, dan peningkatan kerusakan oksidatif.¹⁷ Hilangnya kopling ini juga telah dikaitkan dengan perubahan epigenetik, termasuk hipermetilasi promotor gen mitokondria, yang secara langsung menghambat ekspresi faktor transkripsi PGC-1⁺ dan TFAM—dua regulator utama biogenesis mitokondria dan detoksifikasi stres oksidatif.¹⁸ Intervensi berbasis farmakologi yang menargetkan aktivasi NAD⁺-SIRT1-PGC-1⁺ telah menunjukkan potensi dalam mengembalikan ekspresi gen mitokondria, meningkatkan produksi ATP, dan memperbaiki kinerja kognitif dalam model hewan penuaan.⁶ Hasil penelitian ini sejalan dengan Amorim *et al.* (2022), yang mengidentifikasi stres oksidatif sebagai pendorong utama kerusakan mitokondria dan penurunan kognitif.¹² Ketika produksi ROS berlebihan, terjadi kerusakan oksidatif pada lipid membran, protein, dan mtDNA, yang mengarah pada penurunan efisiensi OXPHOS dan pelepasan mediator proapoptotik, seperti *cytochrome c*, yang mempercepat kematian neuron.¹⁹ Oleh karena itu, pendekatan yang menargetkan peningkatan kapasitas antioksidan dan pemulihan integritas jalur eksitasi-transkripsi menjadi sasaran

terapeutik utama dalam mengatasi disfungsi mitokondria terkait penuaan.

Dinamika mitokondria, seperti yang dibahas oleh Grel *et al.* (2023), menawarkan dimensi tambahan terhadap permasalahan ini.¹³ Fusi mitokondria memungkinkan redistribusi protein dan DNA mitokondria untuk mempertahankan fungsi respiratori, sementara fisi berperan dalam penghapusan mitokondria yang rusak melalui mitofagi.²² Dalam kondisi penuaan, terjadi dominasi fisi dan gangguan fusi, menyebabkan fragmentasi mitokondria yang berlebihan, akumulasi mitokondria disfungsional, dan penurunan kapasitas adaptasi energi neuron.²⁴ Bukti menunjukkan bahwa modulasi jalur PINK1-PARKIN yang mengontrol mitofagi dapat mengembalikan keseimbangan fisi-fusi, memperbaiki efisiensi produksi ATP, dan memperlambat neurodegenerasi.¹⁵ Selain itu, farmakologi berbasis mitofagi, seperti *urothitin A* dan senyawa prometofagi lainnya, telah terbukti meningkatkan *turnover* mitokondria yang sehat, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan ketahanan neuron dalam model penyakit Alzheimer dan Parkinson.²³ Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa dinamika mitokondria dipengaruhi oleh status metabolik dan inflamasi dalam otak yang menua. Aktivasi jalur inflamasi NF- κ B dan NLRP3 *inflammasome* telah dikaitkan dengan gangguan mitofagi, menyebabkan akumulasi mitokondria disfungsional dan peningkatan stres oksidatif.¹⁵ Oleh karena itu, kombinasi terapi antiinflamasi dan modulator dinamika mitokondria dapat menjadi strategi potensial untuk mengembalikan homeostasis mitokondria dalam kondisi penuaan.

Peran faktor gaya hidup, terutama olahraga, memberikan jalur noninvasif untuk mengurangi penurunan mitokondria. Sobhon *et al.* (2023) menunjukkan bahwa aktivitas fisik tidak hanya meningkatkan biogenesis mitokondria, tetapi juga memperkuat ketahanan neuron terhadap stres oksidatif melalui aktivasi PGC-1⁺ dan peningkatan metabolisme NAD⁺.¹⁴ Temuan ini konsisten dengan studi terbaru yang menunjukkan bahwa olahraga dapat menginduksi autofagi, mempercepat pembersihan mitokondria disfungsional, dan meningkatkan ketahanan energi neuron.²⁵ Selain olahraga, diet ketogenik dan pembatasan kalori juga terbukti meningkatkan efisiensi metabolisme mitokondria dengan mengaktifkan jalur AMPK/SIRT1/PGC-1⁺, yang memiliki efek neuroprotektif pada otak yang menua.²⁶ Polifenol dan antioksidan diet, seperti *resveratrol*, *quercetin*, dan *flavonoid*, juga memiliki potensi dalam meningkatkan kapasitas antioksidan mitokondria, mengurangi stres oksidatif, dan memperlambat progresi gangguan neurodegeneratif.²⁷ Kombinasi intervensi gaya hidup dan farmakologi menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pendekatan tunggal, mengindikasikan bahwa strategi multimodal diperlukan untuk mengoptimalkan kesehatan mitokondria dan memperlambat gangguan kognitif pada populasi lanjut usia.¹⁸

Kesimpulan

Penuaan merupakan fenomena biologis yang kompleks, ditandai oleh akumulasi perubahan degeneratif yang berdampak pada berbagai sistem fisiologis, termasuk sistem saraf pusat. Salah satu mekanisme utama yang berperan dalam penurunan kognitif terkait usia adalah disfungsi mitokondria, yang menyebabkan gangguan produksi energi, peningkatan stres oksidatif, dan ketidakseimbangan homeostasis seluler. Mitokondria, sebagai organel utama dalam produksi ATP melalui fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylation/OXPHOS*), memainkan peran krusial dalam menjaga kesehatan neuron. Namun seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan efisiensi OXPHOS, yang berakibat pada peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*), kerusakan DNA mitokondria, serta pelemahan mekanisme perbaikan seluler. Gangguan kopling eksitasi-transkripsi, sebagaimana ditunjukkan oleh Ma *et al.* (2025), mempercepat kerusakan mitokondria dan menurunkan kapasitas otak dalam mempertahankan fungsi kognitif. Selain itu, gangguan dalam keseimbangan fisi dan fusi mitokondria berkontribusi terhadap akumulasi mitokondria disfungsional, yang semakin memperburuk degenerasi neuron.¹³ Studi juga menunjukkan bahwa mitofagi yang terganggu menghambat eliminasi mitokondria yang rusak, sehingga mempercepat penurunan energi otak dan meningkatkan risiko neurodegenerasi.¹⁵ Sebagai strategi terapeutik, pemulihan jalur biogenesis mitokondria melalui aktivasi PGC-1⁺ dan SIRT1 telah terbukti meningkatkan produksi ATP dan mengurangi stres oksidatif.¹²

Selain pendekatan farmakologis, intervensi gaya hidup seperti olahraga dan pembatasan kalori juga terbukti mengoptimalkan kesehatan mitokondria dan meningkatkan ketahanan neuron terhadap stres oksidatif.¹⁴ Namun, tantangan dalam translasi temuan dari model hewan ke manusia, serta variabilitas individu dalam respons terhadap terapi, masih menjadi kendala dalam penerapan klinis. Penelitian lebih lanjut yang mengintegrasikan pendekatan genomik, proteomik, dan metabolomik sangat diperlukan untuk memahami secara lebih mendalam mekanisme molekuler penuaan otak. Dengan demikian, strategi multidimensional yang menggabungkan terapi farmakologis, intervensi gaya hidup, dan pendekatan personalisasi menjadi kunci dalam mencegah atau memperlambat penurunan kognitif pada populasi yang menua. Investasi dalam riset lanjutan dan pengembangan terapi inovatif berbasis mitokondria menjadi langkah penting untuk meningkatkan kualitas hidup dan ketahanan kognitif dalam proses penuaan. Secara keseluruhan, penelitian ini menegaskan bahwa pemulihan fungsi mitokondria merupakan strategi utama dalam mencegah dan memperlambat penurunan kognitif terkait usia. Dengan menggabungkan terapi farmakologi yang menargetkan biogenesis mitokondria, intervensi gaya hidup yang memperkuat metabolisme seluler, serta pendekatan personalisasi dalam pengelolaan penuaan otak, diharapkan bahwa solusi yang efektif dalam menjaga kesehatan kognitif pada populasi yang menua dapat ditemukan. Oleh karena itu, investasi dalam penelitian lanjutan dan pengembangan terapi inovatif berbasis mitokondria menjadi hal yang krusial untuk meningkatkan kualitas hidup individu dalam menghadapi tantangan penuaan pada masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-59.
2. Mattson MP, Moehl K, Ghena RL, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity, and brain aging. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(1):1-17.
3. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Mol Cell*. 2021;81(3):403-15.
4. Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging. *Annu Rev Physiol*. 2018;81:19-41.
5. Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*. 2012;337(6098):1062-5.
6. Ma H, Khaled HG, Wang X, Mandelberg NJ, Cohen SM, He X, *et al*. Excitation-transcription coupling, neuronal gene expression and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(11):672-92.
7. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;62(3):1403-16.
8. Pickles S, Vigié P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*. 2018;28(4):R170-85.
9. Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol*. 2018;20(9):1013-22.
10. Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(12):865-86.
11. Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: implications for neurodegenerative diseases. *FEBS Lett*. 2018;592(5):692-702.
12. Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, Palmeira CM, Ross JM, Sinclair DA. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):243-58.
13. Grel H, Woznica D, Ratajczak K, Kalwarczyk E, Anchimowicz J, Switlik W, *et al*. Mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases: unraveling the role of fusion and fission processes. *Int J Mol Sci*.

- 2023;24(17):13033.
14. Sobhon P, Savedvanich G, Weerakiet S. Oxidative stress, inflammation, dysfunctional redox homeostasis, and autophagy cause age-associated diseases. *Explor Med.* 2023;4:45-70.
 15. Wang S, Long H, Hou L, Feng B, Ma Z, Wu Y, *et al.* The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:304.
 16. Jadiya P, Garbincius JF, Elrod JW. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):124.
 17. Kolotyeva NA, Groshkov AA, Rozanova NA, Berdnikov AK, Novikova SV, Komleva YK, *et al.* Pathobiochemistry of aging and neurodegeneration: deregulation of NAD⁺ metabolism in brain cells. *Biomolecules.* 2024;14(12):1556.
 18. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):102.
 19. Gao L, Peng L, Wang J, Zhang JH, Xia Y. Mitochondrial stress: a key role of neuroinflammation in stroke. *J Neuroinflammation.* 2024;21(1):44.
 20. Klemmensen MM, Borrowman SH, Pearce C, Pyles B, Chandra B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics.* 2024;21(1):e00292.
 21. Jiang Q, Yin J, Chen J, Ma X, Wu M, Liu G, *et al.* Mitochondria-targeted antioxidants: a step towards disease treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8837893.
 22. Bertholet AM, Delerue T, Millet AM, Moulis MF, David C, Daloyau M, *et al.* Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity. *Neurobiol Dis.* 2016;90:3-19.
 23. Zhu Y, Zhang J, Deng Q, Chen X. Mitophagy-associated programmed neuronal death and neuroinflammation. *Front Immunol.* 2024;15:1460286.
 24. Song N, Mei S, Wang X, Hu G, Lu M. Focusing on mitochondria in the brain: from biology to therapeutics. *Transl Neurodegener.* 2024;13(1):23.
 25. Lee MJ-C, Saner NJ, Ferri A, García-Domínguez E, Broatch JR, Bishop DJ. Delineating the contribution of ageing and physical activity to changes in mitochondrial characteristics across the lifespan. *Mol Aspects Med.* 2024;97:101272.
 26. Jang J, Kim SR, Lee JE, Lee S, Son HJ, Choe W, *et al.* Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):124.
 27. Liu Y, Fang M, Tu X, Mo X, Zhang L, Yang B, *et al.* Dietary polyphenols as anti-aging agents: targeting the hallmarks of aging. *Nutrients.* 2024;16(19):3305.

Semaglutide: Titik Terang Intervensi Farmakologis untuk Penanggulangan Obesitas

apt. Yosephine Dian Hendrawati, M. Farm.

Abstrak:

Obesitas dan *overweight* merupakan ancaman kesehatan global yang berkorelasi dengan berbagai komorbiditas dan dapat berdampak signifikan pada peningkatan morbiditas, mortalitas, serta penurunan kualitas hidup. Seiring waktu, obesitas semakin disadari sebagai suatu kondisi yang kompleks dengan etiologi multifaktorial, maka tidak mengherankan bahwa upaya penurunan berat badan yang hanya mengandalkan modifikasi gaya hidup, seperti pengaturan pola makan dan aktivitas fisik, sering menemui kesulitan dalam mencapai dan mempertahankan target berat badan. Penggunaan *antiobesity medications* (AOMs) bersamaan dengan modifikasi gaya hidup diharapkan mampu mencapai penurunan berat badan yang lebih efektif dan bertahan lama, namun pengembangan AOM menghadapi tantangan dalam menyeimbangkan profil manfaat dan risiko. *Incretin-based therapy* menggunakan *semaglutide*, suatu GLP-1 agonis yang sebelumnya digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2, terbukti memberikan efikasi rata-rata penurunan berat badan yang tinggi (>10%) pada subjek obesitas maupun *overweight*, termasuk pada individu nondiabetes. Penurunan berat badan yang dihasilkan juga disertai dengan manfaat tambahan berupa perbaikan faktor risiko metabolik lain seperti lingkaran pinggang, tekanan darah, kadar HbA1c dan lipid, serta kadar CRP. *Semaglutide* juga memiliki profil keamanan yang baik, dengan efek samping yang sering dilaporkan berupa keluhan saluran cerna seperti mual dan diare ringan hingga sedang yang bersifat sementara.

Kata kunci: obesitas, komorbiditas multipel, *semaglutide*, antiobesitas

Abstract:

Obesity and overweight are global health concerns, correlated with multiple comorbidities that may significantly impact morbidity, mortality, and quality of life. Obesity is perceived as a complex condition with multifactorial etiology, which may explain why lifestyle modification, such as diet and exercise, alone often fails to achieve and maintain the targeted body weight. Therefore, the use of antiobesity medications (AOMs) along with lifestyle modifications is expected to achieve more significant and sustained weight loss. However, the development of AOMs is facing a substantial challenge particularly in terms of balancing efficacy and safety profile of the medications. Incretin-based therapy using semaglutide, a GLP-1 agonist that has been used for the treatment of type 2 diabetes, has shown good efficacy in weight loss (mean decrease from baseline >10%) in people with obesity and overweight, including nondiabetic individuals. The weight reduction is also accompanied with improvement in other metabolic parameters, including waist circumference, blood pressure, HbA1c, lipid profile, and CRP. In addition to its efficacy in weight management, semaglutide also showed a good safety profile, as transient, mild-to-moderate gastrointestinal disorders such as nausea and diarrhea were the most frequently reported adverse events.

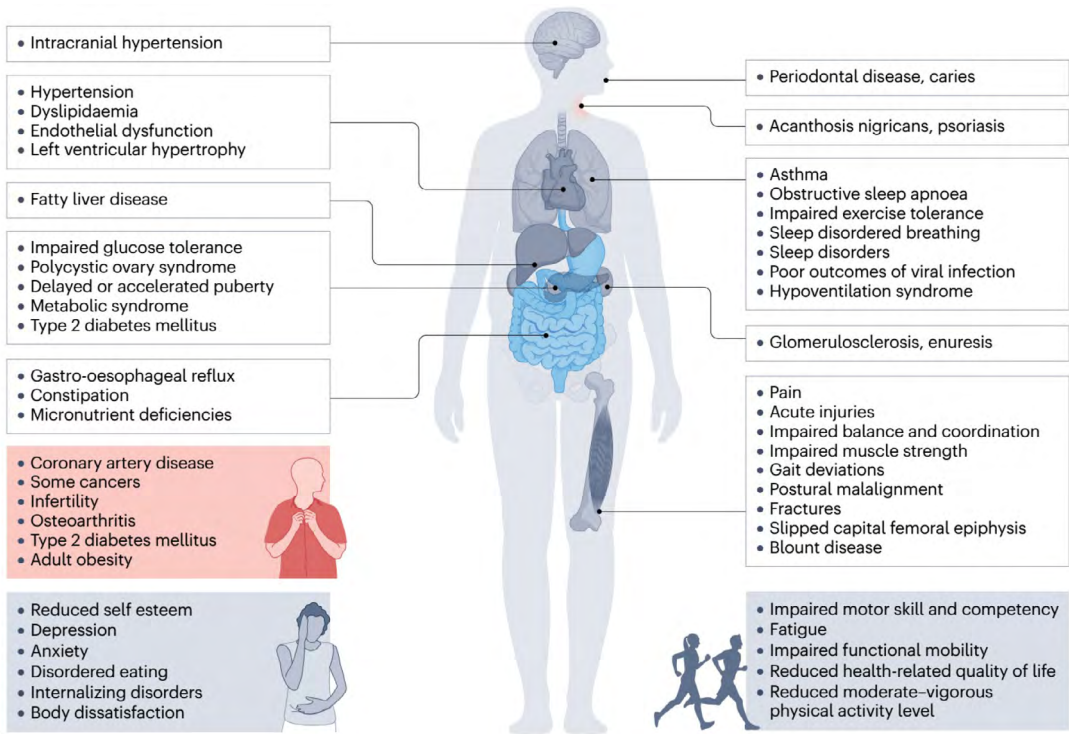
Keywords: obesity, multiple comorbidities, semaglutide, antiobesity

Pendahuluan: Obesitas Sebagai Ancaman Kesehatan Global

Fenomena kelebihan gizi (*overnutrition*) dan obesitas telah mengalami transformasi yang sangat signifikan selama tiga hingga empat dekade terakhir, dari yang semula dianggap sebagai isu kesehatan minor dan hanya terjadi pada kelompok-kelompok tertentu, menjadi ancaman kesehatan mayor yang disoroti di seluruh dunia dengan angka prevalensi yang mengkhawatirkan.¹ WHO menyatakan bahwa pada tahun 2022, sebanyak 2,5 miliar orang dewasa (usia 18 tahun ke atas) mengalami kelebihan berat badan (*overweight*), dan 890 juta di antaranya mengalami obesitas. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa sekitar 1 dari 8 orang di dunia mengalami obesitas. Jumlah orang dewasa dengan obesitas telah meningkat lebih dari dua kali lipat sejak tahun 1990, sedangkan jumlah remaja dengan obesitas meningkat sebanyak empat kali lipat.²

Obesitas didefinisikan sebagai kondisi kelebihan deposit lemak tubuh yang dapat memicu peningkatan morbiditas dan mortalitas. Berdasarkan kriteria WHO, seseorang dikatakan memiliki berat badan normal apabila memiliki indeks massa tubuh (IMT) pada rentang 18,5–24,9 kg/m², dikatakan kelebihan berat badan (*overweight/preobesity*) jika memiliki IMT 25–29,9 kg/m², dan dikatakan obesitas apabila memiliki indeks massa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m².^{3,4} Hingga saat ini masih terdapat kontroversi terkait penyebutan status obesitas sebagai suatu penyakit. WHO secara gamblang menyatakan obesitas sebagai suatu penyakit kronis.² Terdapat juga catatan sejarah yang menunjukkan bahwa sejak tahun 1600, kondisi berat badan berlebih, yang pada kala itu disebut dengan istilah *corpulency*, sudah mulai disadari sebagai suatu penyakit dalam beberapa kasus tertentu. Di sisi lain, terdapat argumen yang menentang penyebutan obesitas sebagai penyakit, karena menganggap bahwa terdapat orang-orang dengan berat badan berlebih yang relatif sehat, serta sebaliknya, terdapat orang-orang dengan berat badan normal yang kesehatannya terganggu.³ Meskipun begitu, para ahli yang juga tergabung dalam AMA, AACE, *obesity society*, maupun organisasi lain tetap setuju bahwa obesitas dan penyakit lain yang terkait dapat berakibat buruk terhadap kesehatan masyarakat. Dengan demikian, penggolongan obesitas sebagai penyakit nantinya diharapkan dapat memberi dampak yang signifikan pada pembuatan kebijakan dalam sistem kesehatan, termasuk memberikan pengaruh pada penyedia layanan asuransi, industri kesehatan, serta pihak lain terkait upaya pencegahan dan penanggulangan kondisi ini. Dalam konferensi tahunan Study of Obesity tahun 2021 di Inggris, seluruh pembicara juga sepakat bahwa terlepas dari ‘apakah obesitas tergolong suatu penyakit atau bukan’, mereka tetap memiliki tujuan yang sama, yaitu menyediakan sistem kesehatan yang suportif dan protektif terhadap kelompok dengan obesitas, menyusun strategi untuk mengamankan beban perekonomian dan melindungi masyarakat secara lebih luas, serta membangun kebijakan yang mengurangi stigma dan mempromosikan kesetaraan kesehatan.⁵

Ancaman kesehatan yang berkaitan dengan obesitas tidak dapat dipandang sebelah mata. Tidak hanya berkaitan dengan penurunan angka harapan serta kualitas hidup, obesitas juga dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai jenis penyakit tidak menular (*noncommunicable diseases/NCDs*) seperti diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung koroner, stroke, asma, serta beberapa jenis kanker, yang saat ini menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia.^{6,7} Sebuah studi *multicohort* mengenai obesitas dan NCD oleh Nyberg, *et al.* (2018) menemukan bahwa dibandingkan dengan individu yang memiliki berat badan normal, individu dengan kelebihan berat badan (*overweight*) akan kehilangan 1 *disease-free year*, individu dengan obesitas ringan (IMT ≥ 30 – <35 kg/m²) akan kehilangan 3–4 *disease-free year*, dan individu dengan obesitas berat (IMT >35 kg/m²) akan kehilangan 7–8 *disease-free year*.⁸ Obesitas juga berkaitan erat dengan potensi terjadinya komorbiditas multipel yang dapat berdampak negatif pada kualitas hidup secara keseluruhan. Jumlah kasus obesitas pada anak yang meningkat secara dramatis berasosiasi dengan berbagai macam komorbiditas jangka pendek, dan apabila kondisi tersebut berlangsung terus hingga masa remaja dan dewasa, maka dapat timbul komplikasi-komplikasi lain sepanjang hidup (**Gambar 1**).⁸



Gambar 1. Obesitas yang terjadi pada anak dan remaja dapat diikuti dengan berbagai kondisi patologis yang apabila tidak ditangani, dapat berkembang menjadi komplikasi dan gangguan yang termanifestasi pada usia dewasa (kotak berwarna merah).⁸

Lister, *et al.* (2023) menjelaskan bahwa obesitas terjadi saat gabungan faktor genetik dan epigenetik, pola perilaku berisiko, serta pengaruh lingkungan dan sosiokultural memengaruhi dua sistem regulasi berat badan, yaitu jalur homeostasis energi, termasuk pengaturan *leptin* dan sinyal saluran cerna, yang bekerja utamanya pada level bawah sadar, serta jalur kontrol kognitif-emosional yang diregulasi oleh pusat otak yang lebih tinggi pada level kesadaran. Berdasarkan penjelasan ini, upaya pencegahan dan penanganan obesitas pun perlu mengedepankan pendekatan multifaktorial dengan kerja sama berbagai pihak.⁸

Perkembangan Farmakoterapi untuk Upaya Penurunan Berat Badan

Salah satu tujuan dari mengidentifikasi obesitas sebagai suatu penyakit kronis degeneratif adalah untuk mengurangi stigma yang umum beredar di masyarakat bahwa obesitas diakibatkan oleh kurangnya kedisiplinan diri seseorang dalam menerapkan pola hidup sehat. Hal ini juga memungkinkan tenaga kesehatan serta penyedia layanan asuransi untuk membuat program penanganan obesitas, mendorong dilakukannya uji klinik, serta pengembangan intervensi farmakologis untuk manajemen berat badan oleh industri-industri farmasi. Landasan utama obesitas dikategorikan sebagai suatu penyakit, bukan sebatas suatu faktor risiko adalah adanya patofisiologi khusus yang memicu terjadinya akumulasi lemak, ditambah dengan gangguan pada mekanisme homeostasis yang mempersulit penurunan berat badan serta menyebabkan pertambahan berat badan yang lebih lanjut. Gangguan pada mekanisme biologis inilah yang menjelaskan mengapa sebagian intervensi perilaku sering kali tidak cukup untuk mencapai penurunan berat badan dalam jangka panjang, sehingga diperlukan peningkatan strategi dengan penambahan terapi farmakologis dan/atau pembedahan.⁹

Pada masa lampau, obesitas lebih dipandang sebagai gangguan gaya hidup atau perilaku, sehingga upaya penanggulangannya pun lebih bergantung pada modifikasi gaya hidup. Seiring dengan perkembangan riset dan ilmu pengetahuan, obesitas disadari sebagai suatu kondisi yang kompleks dengan etiologi multifaktorial. Hal ini cukup menjelaskan mengapa upaya penurunan berat badan yang hanya mengandalkan perubahan gaya hidup sering menemui kesulitan dalam mencapai dan mempertahankan target berat badan, khususnya saat respons biologis tubuh telah beradaptasi. Berangkat dari pemahaman inilah, penggunaan agen farmakologis yang dikombinasikan dengan perubahan perilaku diharapkan mampu mencapai hasil yang lebih optimal dan bertahan lama.¹⁰

Pengembangan agen farmakoterapi antiobesitas telah melalui perjalanan yang panjang dan tidak mudah dalam menyeimbangkan efikasi dan keamanan.^{9,10} Dalam sejarahnya, manajemen farmakologis untuk obesitas pernah melibatkan *amphetamine*, hormon tiroid, *dinitrophenol*, dan berbagai kombinasi obat yang ditarik dari pasaran tak lama setelah mendapatkan persetujuan edar akibat adanya laporan efek samping serius. Beberapa jenis agen simpatomimetik kerja sentral seperti *phentermine*, *cathine*, dan *diethylpropion* sempat digunakan dalam waktu yang relatif singkat. Pengembangan agen antiobesitas umumnya berfokus pada obat-obatan yang memiliki aktivitas sebagai *mitochondrial uncouplers*, *sympathomimetics*, *serotonergic agonists*, *lipase inhibitors*, *cannabinoid receptor antagonists*, serta kelompok *gastrointestinal-derived peptides* yang dioptimalkan secara kimiawi untuk penggunaan farmasetik.⁹

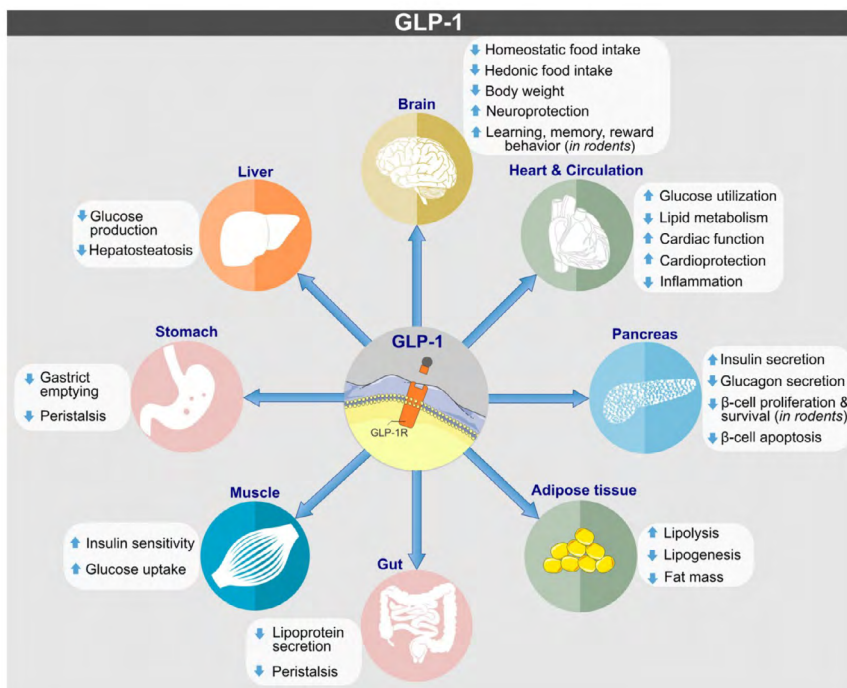
Regulasi asupan dan konsumsi energi merupakan suatu sistem yang kompleks dan bergantung pada interaksi dua arah antara otak (sentral) dan sistem organ (perifer).¹⁰ Dalam mengatur keseimbangan energi, *antiobesity medications* (AOMs) umumnya bekerja pada jalur perifer atau sentral, namun jarang bekerja pada kedua jalur tersebut sekaligus. Salah satu AOM yang cukup banyak digunakan yaitu *orlistat*, bekerja sebagai inhibitor lipase untuk mengurangi ambilan lemak dari saluran cerna. AOM yang bekerja sentral umumnya memodulasi aksi serotonergik, noradrenergik, atau dopaminergik untuk mempertahankan sensasi kenyang (*satiety*). Jenis-jenis AOM ini menghalangi *reuptake* senyawa *catecholamine* atau secara langsung menstimulasi reseptor *satiety* pada hipotalamus dan sistem limbik. Selain itu, beberapa jenis AOM tertentu dapat meningkatkan *energy expenditure* dengan menginduksi termogenesis maupun lipolisis melalui jalur sentral atau perifer. Agen simpatomimetik seperti *phentermine* bekerja dengan meningkatkan level *norepinephrine* di sistem saraf pusat pada celah sinaptik dan dapat secara langsung menstimulasi reseptor β adrenergik. Agen ini sering dikombinasikan dengan *topiramate*, suatu antikonvulsan yang berpotensi memengaruhi metabolisme energi melalui modulasi neurotransmisi GABA-ergik. Agen simpatomimetik juga dapat meningkatkan termogenesis, namun adanya stimulasi pada reseptor α dan β adrenergik juga berasosiasi dengan vasokonstriksi serta peningkatan tonus simpatetik yang dapat berdampak pada kenaikan tekanan darah dan denyut nadi. Perjalanan panjang pencarian AOM dengan rasio manfaat dan risiko yang menjanjikan menemui titik terang saat dikembangkannya terapi berbasis *incretin*. Rangkuman perkembangan agen-agen antiobesitas beserta profil singkatnya dapat dilihat pada **Tabel 1**.⁹

Tabel 1. Sejarah perkembangan obat-obatan antiobesitas⁹

| Agen farmakologis (dosis dan rute pemberian) | Produsen | Persetujuan edar | Efikasi penurunan berat badan (plasebo/obat) | Efek samping |
|--|------------------------------|---|--|--|
| Mitochondrial uncoupler | | | | |
| 2,4-dinitrophenol (DNP) | Stanford University | 1933–1938 (USA) | Tidak ada data untuk perlakuan terkontrol ≥52 minggu | Hipertermia, takikardia, demam, takipnea, kematian |
| Sympathomimetic | | | | |
| Diethylpropion/ afepromone | Merrell National Drug | 1959–saat ini (EU) | Tidak ada data untuk perlakuan terkontrol ≥52 minggu | Mual, konstipasi, insomnia, sakit kepala, tegang dan mudah marah, kejang |
| Methamphetamine | Abbott Laboratories | 1947–1979 (USA) | | Risiko tinggi penyalahgunaan obat dan adiksi |
| Phenmetrazine | Ciba-Geigy Corp | 1956–saat ini (USA) | | Mual, diare, mulut kering |
| Phendimetrazine | Carnick Laboratories | 1959–saat ini (USA) | | Mual, diare, mulut kering |
| Phenylpropanolamine | Thompson Medical | 1960–2000 (USA) | | Strok hemoragik |
| Fenfluramine dan dexfenfluramine | Wyeth Ayerst | 1973–1997 (USA) | -2,8%/-5,4% | Insufisiensi valvular kardiak dan hipertensi pulmonal |
| Cathine (nor-pseudoephedrine) (53,3 mg sekali sehari, oral) | Riemser Pharma | 1975–saat ini (EU, untuk penggunaan jangka pendek) | -2,4%/-6,6% sampai 9,9% (dose-dependent, untuk penggunaan jangka pendek) | Takikardia, peningkatan tekanan darah, restlessness, gangguan tidur, depresi |
| Sibutramine (10 mg, sekali sehari) | Abbott Laboratories | 1997–2010 (USA, EU) | +0,7%/-1,7% | Infark miokardium dan strok nonfatal (pada individu dengan riwayat kardiovaskular) |
| Phentermine (15–30 mg, sekali sehari, oral) | Teva Pharmaceuticals | 1959–saat ini (USA, untuk penggunaan jangka pendek) | -1,7%/-6,6% sampai -7,4% (dose-dependent) | Palpitasi, peningkatan tekanan darah |
| Polypharmacy | | | | |
| Rainbow pills | Clark & Clark and others | 1961–1968 (USA) | Tidak ada data untuk perlakuan terkontrol ≥52 minggu | Insomnia, palpitasi, kecemasan, peningkatan denyut nadi dan tekanan darah, kematian |
| CB1 receptor blocker | | | | |
| Rimonabant (20 mg, sekali sehari) | Sanofi SA | 2006–2009 (EU) | -1,6%/-6,4% | Depresi, pemikiran bunuh diri |
| Pancreatic lipase inhibitor | | | | |
| Orlistat (120 mg tiga kali sehari, oral) | Roche Pharmaceuticals | 1999–saat ini (USA, EU) | -6,1%/-10,2% | Cedera hepatic, gejala gastrointestinal |
| 5-HT_{2c} serotonin agonist | | | | |
| Lorcaserin (10 mg dua kali sehari, oral) | Arena Pharmaceuticals, Eisai | 2012–2020 (USA) | -2,2%/-5,8% | Depresi, pemikiran bunuh diri, palpitasi, gejala gastrointestinal, peningkatan risiko kanker |
| Sympathomimetic/anticonvulsant | | | | |
| Phentermine/topiramate ER (dengan titrasi) (15 mg/92 mg sekali sehari, oral) | Vivus | 2012–saat ini (USA) | -1,2%/-7,8% sampai 9,3% (dose-dependent) | Depresi, pemikiran bunuh diri, kejadian kardiovaskular, hilang ingatan, kecacatan lahir |
| Opioid receptor antagonist/dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor | | | | |
| Naltrexone SR/bupropion SR (dengan titrasi) (32 mg/360 mg dua kali sehari, oral) | Orexigen Therapeutics Inc. | 2014–saat ini (USA, EU) | -1,3%/-5,0% sampai -6,1% (dose-dependent) | Kejang, palpitasi, peningkatan tekanan darah sementara |
| GLP1R agonists | | | | |
| Liraglutide (dengan titrasi) (3,0 mg sekali sehari, injeksi subkutan) | Novo Nordisk | 2014–saat ini (USA, EU) | -2,6%/-8% | Mual/muntah, diare, konstipasi, pankreatitis, batu empedu |
| Semaglutide (2,4 mg sekali seminggu, injeksi subkutan) | Novo Nordisk | 2021 (USA) | -2,4%/-14,9% | Mual/muntah, diare, konstipasi |

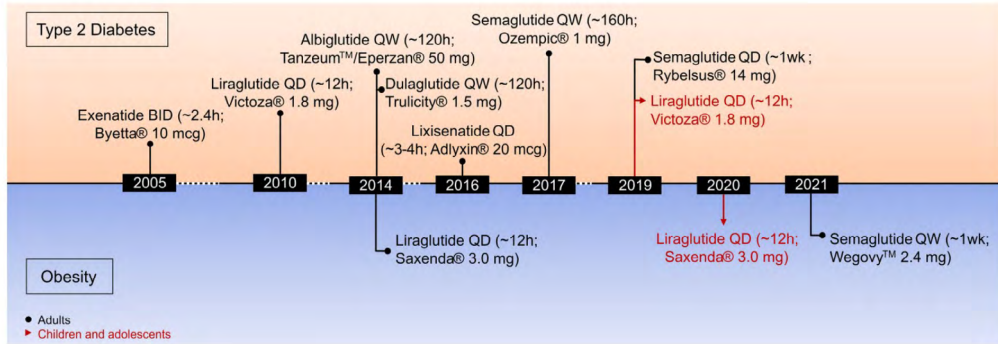
Efikasi dan Keamanan *Semaglutide* Dalam Terapi Obesitas

Incretin merupakan sekelompok hormon metabolik intestinal yang disekresikan sebagai respons terhadap asupan makanan dan memiliki aktivitas untuk menstimulasi sekresi insulin. *Glucagon-like peptide* (GLP)-1 dan *gastric inhibitory peptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) merupakan dua jenis *incretin* yang telah cukup lama mendapatkan perhatian terkait peranannya dalam fisiologi homeostasis glukosa, patofisiologi diabetes melitus tipe 2, serta berbagai gangguan metabolik lainnya.¹¹ *Incretin* memiliki aktivitas hipoglikemik melalui beberapa mekanisme, termasuk inhibisi pelepasan *glucagon*, stimulasi sekresi insulin, penundaan waktu pengosongan lambung, penekanan nafsu makan, menurunkan absorpsi nutrisi di saluran cerna, memperbaiki metabolisme lipid, serta meningkatkan fungsi sel beta pankreas (**Gambar 2**).^{12,13} Dalam perkembangannya, *glucagon-like peptide* (GLP)-1 menjadi fokus sebagai komponen induk yang sesuai untuk pengembangan obat-obatan penurun gula darah serta penurun berat badan.¹¹



Gambar 2. Aktivitas biologis dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1¹³

Sekalipun memiliki aktivitas biologis yang luas dan potensial untuk berbagai jenis gangguan kesehatan, *native* GLP-1 memiliki keterbatasan berupa waktu paruh yang sangat pendek (2–3 menit) akibat adanya aktivitas proteolisis *in vivo* oleh enzim *dipeptidylpeptidase* (DPP)-4 serta eliminasi renal yang cepat, sehingga hanya sekitar 10–15% dari GLP-1 aktif yang dapat mencapai sirkulasi umum. Agen farmakologis yang dikembangkan dengan komponen induk GLP-1 dapat dibedakan menjadi kelompok GLP-1 *mimetics* (*exenatide*, *lixisenatide*) dan GLP-1 *receptor agonist* (*liraglutide*, *semaglutide*). Perkembangan varian struktur kimia dari berbagai jenis analog GLP-1 dapat dilihat pada **Gambar 3**.¹³



Gambar 3. Perkembangan approval US FDA untuk analog GLP-1.¹³

Penggunaan GLP-1 receptor agonist (GLPRA) sebagai *antiobesity medication* (AOM) dimulai dengan diberikannya approval untuk *liraglutide* 3 mg (dua kali lipat dosis tertinggi yang digunakan untuk terapi diabetes melitus) yang diberikan melalui rute subkutan sekali sehari. Studi klinis penggunaan *liraglutide* selama 1 tahun dilaporkan dapat memberikan rata-rata penurunan berat badan sebesar 8% dibandingkan 2,6% pada kelompok kontrol. Evaluasi klinis menunjukkan bahwa penurunan berat badan yang dihasilkan oleh *liraglutide* juga berasosiasi dengan perbaikan sensitivitas insulin, metabolisme lipid, dan tekanan darah. Walaupun demikian, frekuensi pemberian yang tergolong tinggi dan belum mampunya AOM yang tersedia untuk menghasilkan penurunan berat badan >10% dari *baseline* mendorong dikembangkannya molekul lain yang dapat bekerja lebih lama di dalam tubuh dengan potensi penurunan berat badan yang lebih besar serta tambahan manfaat kardiovaskular.^{9,13}

Pada bulan Juni 2021, *semaglutide* 2,4 mg (dosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan yang digunakan pada terapi diabetes melitus) yang diberikan secara subkutan sekali per minggu mendapatkan approval untuk manajemen berat badan kronis pada orang dewasa dengan obesitas atau *overweight*. Studi fase II menunjukkan hasil yang menggembirakan berupa penurunan berat badan >15% pada separuh partisipan, di mana sepertiga di antaranya mencapai penurunan berat badan >20% dengan penggunaan *semaglutide*.^{9,13} Hasil studi fase III yang dilakukan pada 1.961 orang dewasa nondiabetes dengan kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas menunjukkan rata-rata penurunan berat badan sebesar 14,9% dengan penggunaan *semaglutide* 2,4 mg subkutan satu kali per minggu disertai modifikasi gaya hidup selama 68 minggu dibandingkan penurunan sebesar 2,4% pada kelompok plasebo. Penggunaan *semaglutide* selama periode penelitian menunjukkan profil keamanan yang baik, dengan efek samping yang paling sering dilaporkan berupa mual dan diare ringan hingga sedang yang bersifat sementara serta berangsur membaik seiring waktu.¹⁴ Efikasi dan keamanan jangka panjang *semaglutide* sebagai AOM dibuktikan pula dalam studi *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP) 5. Dalam studi yang berlangsung selama dua tahun ini, kelompok yang mendapatkan terapi *semaglutide* 2,4 mg secara subkutan sekali per minggu mendapatkan rata-rata penurunan berat badan sebesar 15,2% dari *baseline*, dibandingkan 2,6% pada kelompok plasebo ($p < 0,0001$). Profil keamanan dari pemberian *semaglutide* konsisten dengan hasil studi STEP lainnya, berupa laporan gejala saluran cerna yang bersifat sementara dengan derajat keparahan ringan hingga sedang, serta jarang menyebabkan penghentian terapi.¹⁵

Penurunan berat badan yang dihasilkan dengan penggunaan *semaglutide* terjadi melalui adanya penurunan asupan sumber energi yang disebabkan karena penurunan nafsu makan, yang diduga berkaitan dengan aksi GLP-1 di otak (Gambar 2). Penurunan berat badan ini disertai dengan perbaikan signifikan pada faktor risiko kardimetabolik termasuk penurunan lingkaran pinggang yang merupakan parameter akumulasi lemak *visceral*, perbaikan tekanan darah, kadar HbA1c dan lipid,

penurunan kadar *C-reactive protein* yang merupakan penanda inflamasi, serta proporsi subjek dengan normoglikemia yang lebih tinggi. Perbaikan skor fungsionalitas fisik yang dievaluasi dengan parameter *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) dan *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version* (IWQOL-Lite-CT) membuktikan bahwa kelompok yang menerima *semaglutide* mendapatkan perbaikan klinis dan kualitas hidup yang bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹⁴

Penggunaan *semaglutide* diharapkan akan memberi manfaat khususnya pada kelompok obesitas maupun *overweight* yang memiliki satu atau lebih komplikasi medis, seperti prediabetes, hipertensi, maupun *obstructive sleep apnea*. Pada kelompok tersebut, direkomendasikan penurunan berat badan 10 hingga 15% atau lebih. Hasil studi fase III menunjukkan bahwa sekitar 70% subjek yang menerima *semaglutide* dapat mencapai penurunan berat badan setidaknya 10%; dan sekitar 50% mencapai penurunan berat badan setidaknya 15%. Lebih jauh lagi, sepertiga subjek yang menerima *semaglutide* mengalami penurunan berat badan setidaknya 20% dari *baseline*. Hasil ini mendekati nilai penurunan berat badan yang dihasilkan 1–3 tahun setelah *bariatric surgery*, khususnya *sleeve gastrectomy*, yang mencapai sekitar 20–30%.¹⁴

Dalam studi yang dilakukan oleh Blundell, *et al.* (2017), penggunaan *semaglutide* berhubungan dengan penekanan rasa lapar dan *food cravings*, kontrol makan yang lebih baik, serta dorongan yang lebih rendah untuk mengonsumsi makanan tinggi lemak. Selain itu, disebutkan juga bahwa penurunan berat badan yang dihasilkan oleh *semaglutide* lebih banyak berasal dari reduksi massa lemak dibandingkan massa otot.¹⁶

Sebuah *systematic review* dan metaanalisis yang dilakukan oleh Qin, *et al.* (2024) terhadap 6 studi acak terkontrol, termasuk di antaranya studi STEP 5, dengan total partisipan sejumlah 3.962 orang, menegaskan bukti bahwa penggunaan *semaglutide* mampu menghasilkan penurunan berat badan yang bermakna serta lebih bertahan lama dibandingkan dengan plasebo pada berbagai parameter evaluasi. Dibandingkan plasebo, *semaglutide* menghasilkan rata-rata persentase penurunan berat badan sebesar 11,80% ($p < 0,00001$), rata-rata penurunan berat badan absolut sebesar 12,2 kg ($p < 0,00001$), rata-rata penurunan indeks massa tubuh sebesar 4,5 kg/m² ($p < 0,00001$), dan rata-rata penurunan lingkar pinggang sebesar 9,4 cm ($p < 0,00001$). Superioritas *semaglutide* dibandingkan dengan *liraglutide* dalam menurunkan berat badan dapat dijelaskan salah satunya melalui keterlibatan enzim *neprilysin* (NEP). Enzim NEP berlokasi di ginjal dan bertanggung jawab dalam proses katabolisme GLP-1. Studi preklinik menunjukkan bahwa aktivitas NEP terhadap *semaglutide* lebih rendah dibandingkan terhadap *liraglutide* sehingga kadar *semaglutide* di dalam darah dapat bertahan lebih lama.¹⁷

Kepatuhan Pasien Sebagai Kunci Keberhasilan Terapi Obesitas

Sejauh ini, *antiobesity medications* (AOMs) yang telah mendapatkan izin edar dan masih digunakan umumnya memerlukan pemberian obat harian, bahkan dua hingga tiga kali sehari. Penggunaan injeksi subkutan *semaglutide* 2,4 mg sekali seminggu diharapkan mampu memberikan kepatuhan penggunaan obat yang lebih baik.¹⁴ Selain diformulasikan dalam bentuk sediaan injeksi subkutan, saat ini *semaglutide* dalam bentuk sediaan oral dengan penggunaan satu kali sehari sedang menjalani tahap investigasi untuk digunakan dalam manajemen berat badan. Formulasi oral ini telah berhasil membuktikan efikasinya dalam menurunkan nilai HbA1c serta mengendalikan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) bersamaan dengan modifikasi gaya hidup.^{17,18} *Semaglutide* juga merupakan GLP-1 *receptor agonist* pertama yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan per oral untuk memberikan rute pengobatan yang lebih nyaman bagi pasien DMT2. Ke depannya, bentuk sediaan ini juga diharapkan dapat memperoleh *approval* untuk digunakan dalam manajemen berat badan agar kenyamanan dan kepatuhan penggunaan obat lebih optimal.¹⁷

Selain efikasi yang baik dalam menurunkan berat badan, profil keamanan dari *semaglutide* juga menjadi faktor penting

dalam meningkatkan kepatuhan penggunaan obat. Hasil *systematic review* dan metaanalisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kejadian hipoglikemia dari penggunaan *semaglutide* dibandingkan plasebo, sekalipun penelitian dilakukan pada subjek dengan normoglikemia. Hal ini menggarisbawahi bahwa penurunan berat badan yang terjadi dengan penggunaan *semaglutide* merupakan hasil dari efek terapeutik, bukan disebabkan karena efek samping obat.¹⁹

Kesimpulan

Semaglutide, suatu agonis *glucagon-like peptide* (GLP)-1, yang digunakan melalui rute injeksi subkutan dengan dosis 2,4 mg, terbukti efektif dalam menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan pada individu obesitas serta *overweight* nondiabetes disertai profil keamanan yang baik. Penggunaan *semaglutide* juga memiliki manfaat positif berupa perbaikan faktor risiko metabolik lain seperti lingkaran pinggang, tekanan darah, kadar CRP, dan profil lipid. Investigasi terhadap efikasi dan keamanan bentuk sediaan per oral dari *semaglutide* diharapkan membawa kabar baik untuk upaya manajemen berat badan dengan tingkat kepatuhan penggunaan obat yang lebih optimal dalam rangka meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seidell JC, Helberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 2):7–12. doi:10.1159/000375143.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Key%20facts,years%20and%20older\)%20were%20overweight](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Key%20facts,years%20and%20older)%20were%20overweight). Cited April 19th, 2024.
3. Rosen H. Is obesity a disease or a behavior abnormality? Did the AMA get it right?. *Mo Med*. 2014;111(2):104–8.
4. World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations. Available at <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Cited April 19th, 2024.
5. Luli M, Yeo G, Ferrell E, Ogden J, Parretti H, Frew E, *et al*. The implications of defining obesity as a disease: a report from the Association for the Study of Obesity 2021 annual conference. *eClinicalMedicine*. 2023;58:101962. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101962.
6. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfreðsson L, Fransson EI, *et al*. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(10):e490-7. doi:10.1016/S2468-2667(18)30139-7.
7. Bai J, Cui J, Shi F, Yu C. Global epidemiological patterns in the burden of main non-communicable diseases, 1990-2019: relationships with socio-demographic index. *Int J Public Health*. 2023;68:1605502. doi:10.3389/ijph.2023.1605502.
8. Lister NB, Baur LA, Felix JF, Hill AJ, Marcus C, Reinehr T, *et al*. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):24. doi:10.1038/s41572-023-00435-4.
9. Muller TD, Bluher M, Tschop MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21:201–23. doi:10.1038/s41573-021-00337-8.
10. Bocarsly ME. Pharmacological interventions for obesity: current and future targets. *Curr Addict Rep*. 2018;5(2):202–11. doi:10.1007/s40429-018-0204-0.
11. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(Suppl.1):5–21. doi:10.1111/dom.13129.

12. Yaribeygi H, Maleki M, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Impact of incretin-based therapies on adipokines and adiponectin. *J Diabetes Res.* 2021;2021:3331865. doi:10.1155/2021/3331865.
13. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Muller TD, *et al.* Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:838410. doi:10.3389/fendo.2022.838410.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
15. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Fria JP, *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083–91. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.
16. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242-51. doi:10.1111/dom.12932.
17. Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: an updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. *Diabetes Obes Metab* 2024;26(3):911–23. doi:10.1111/dom.15386.
18. Rosenstock J, Cariou B, Eliasson J, Frappin G, Kaltoft MS, Montanya E, *et al.* Greater time spent with HbA1c less than 7.0% with oral semaglutide versus oral comparators: an exploratory analysis of the PIONEER studies. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(2):532-9. doi:10.1111/dom.15339.
19. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, *et al.* Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:935823. doi:10.3389/fphar.2022.935823.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086