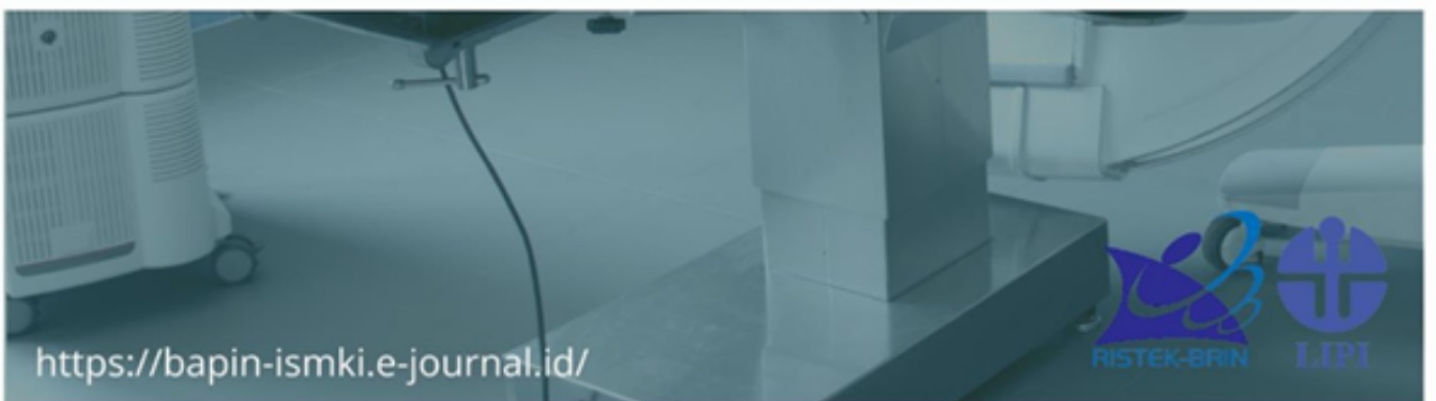


**VOL 10.2**

**OKT 2022 - APR 2023**

# JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia



Daftar Isi ..... i

## Penelitian

### **HUBUNGAN LAMA MENDERITA DIABETES MELLITUS DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK DI RUMAH SAKIT MATA SMEC MEDAN KLINIK EKSEKUTIF**

*Tri Widyanti, Wika Hanida*

..... 1

### **IN VITRO EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANNOMA SQUAMOSA LINN LEAF EXTRACT AGAINTS ESCHERICHIA COLI**

*Vonny, Cut Adeya Adella*

..... 7

## Tinjauan Pustaka

### **POTENSI PEMANFAATAN SERUM MIR 122-5P SEBAGAI BIOMARKER DALAM DETEKSI DINI INFARK MIOKARD AKUT PADA PASIEN LANJUT USIA**

*Muhammad Abi Ghoffari Siregar, Vito Rayhansyah, Fariz Hidayat*

..... 14

### **BEDAQUILLINE SEBAGAI TATALAKSANA MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB) SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

*Belva Bhadranyta Buana, Vanessa Essianda, Muhammad Abdurrosyid, Abiyyu Didar Haq*

..... 22

### **POTENSI PEMANFAATAN SOLID LIPID NANOPARTICLES SEBAGAI SOLUSI OPTIMALISASI BIOAVAILABILITAS OBAT ANTIDEPRESAN SSRI DALAM MENINGKATKAN EFEKTIVITAS PENGOBATAN DEPRESI : SEBUAH TINJAUAN LITERATUR**

*Nathaniel Gilbert Dyson*

..... 41

### **HERBAL BALM INNOVATION FROM JERINGAU (ACORUS CALAMUS) EXTRACT : A REVIEW OF SUPPORTIVE MEDICAL POTENTIAL AS AROMATHERAPY AND PAIN RELIEF**

*Refa Rahmaddiansyah, Wahida Rahmi, Nisriina Yurensi, Rauza Sukma Rita*

..... 51

**POTENSI PEMANFAATAN MYELOID LEUKEMIA-1 (MLC-1) INHIBITOR  
MELALUI JALUR APOPTOSIS INTRINSIK PADA TERAPI METASTATIC  
CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (M-CRPC) : SEBUAH TINJAUAN  
PUSTAKA**

*Bima Diokta Alparisi, Teuku Adib Bariq Muzhaffar, Nindy Putri Amalia, Indra Jaya*

.....62

**Case Report**

**41 YEARS PREGNANT WOMAN WITH CEPHALOPELVIC DISPROPORTION (CPD)**

*Jatrice Amellcia Andriani, Alip Sudarmono*

.....77

**MILLIAR TUBERCULOSIS AND ELEVATED TRANSAMINASE ENZYMES IN AN  
UNTREATED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) PATIENT : A CASE  
REPORT TO IDENTIFY AND TREAT IT COMPREHENSIVELY**

*R. Merlinda Veronica, Abdurrahman Azis, R. Melda Indri, Arya Marganda S*

.....82

# HUBUNGAN LAMA MENDERITA DIABETES MELITUS DENGAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK DI RUMAH SAKIT MATA SMEC MEDAN KLINIK EKSEKUTIF

Tri Widyanti,<sup>1</sup> Wika Hanida <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran , Universitas Islam Sumatera Utara, Medan , Indonesia

<sup>2</sup>Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Islam Sumatera Utara, Medan , Indonesia

## Korespondensi:

Tri Widyanti Kesuma

## Email Korespondensi:

triwidyantikesumaa@gmail.com

## Riwayat Artikel

Diterima: 29 – 09 – 2022

Selesai revisi: 07 – 02 – 2024

## DOI :

10.2: 10.53366/jimki.v10i2.543

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Retinopati diabetik merupakan komplikasi jangka panjang diabetes melitus yang cukup penting, karena insidensi yang cukup tinggi dan prognosinya yang buruk terhadap penglihatan seperti kebutaan. Lama menderita diabetes melitus dapat mempengaruhi derajat retinopati diabetik.

**Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan lama menderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik di RS Mata SMEC Medan Klinik Eksekutif.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik observasional yang melibatkan 51 orang pasien yang terdata sebagai pasien di RS Mata SMEC Medan Klinik Medan. Analisa data menggunakan uji *chi-square*.

**Hasil:** Uji analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara lama menderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik, dengan nilai  $p= 0,002$  ( $p < 0,05$ ).

**Simpulan:** Semakin lama seseorang menderita diabetes mellitus terbukti meningkatkan risiko terjadinya peningkatan derajat retinopati diabetik.

**Kata kunci :** Lama menderita diabetes melitus, derajat retinopati diabetik

## ABSTRACT

**Background:** *Diabetic Retinopathy is an important long-standing complication of Diabetes Mellitus. It is caused by high incidence and it's worse prognosis i.e activity visual loss such as blindness.*

**Objective:** *The objective of the study is to find the relation duration endure of diabetic to the severity of Diabetic Retinopathy at Rs Mata SMEC Medan Klinik Eksekutif.*

**Method:** *This study is an observational analytic involved 51 patients were recorded as a patient in hospital SMEC Eye Clinic Medan. Analyzed using chi-square.*

**Results:** *The results showed that there was a significant relationship duration endure of diabetic with the degree of diabetic retinopathy, with a value of  $p = 0.002$  ( $p < 0.05$ ).*

**Conclusion:** *The longer a person has diabetes mellitus is proven to increase the risk of increasing the degree of diabetic retinopathy.*

**Keywords :** *duration of diabetic, degree of diabetic retinopathy.*

### 1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Prevalensi diabetes melitus berkisar 366 juta jiwa di seluruh dunia dan angka ini di perkirakan akan terus meningkat sebanyak 51 persen menjadi 552 juta jiwa pada tahun 2030 mendatang.<sup>[1]</sup>

Peningkatan kadar glukosa pada pasien DM akan menyebabkan kelainan pada organ tubuh, salah satunya kelainan pada retina.<sup>[2]</sup> Retinopati Diabetik merupakan suatu mikroangiopati progresif yang ditandai oleh kerusakan dan sumbatan pembuluh darah pada retina, merupakan salah satu penyebab kebutaan paling umum di dunia.<sup>[3][4]</sup>

Retinopati memiliki hubungan bermakna dengan riwayat penyakit DM. Seseorang dengan DM memiliki kecenderungan 12 kali terkena retinopati diabetik dibandingkan katarak atau glaukoma, serta resiko menderita retinopati diabetik

meningkat sebanding dengan semakin lamanya terkena DM.<sup>[1]</sup>

Studi mengenai hubungan lama penderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik Di RSUP Dr Kariadi Semarang mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara lama menderita DM dengan derajat retinopati. Survey awal oleh peneliti di bagian unit penelitian RS Mata SMEC Medan Klinik Eksekutif menunjukkan bahwa pada tahun 2015 terdapat 51 orang pasien dengan diagnosis retinopati diabetik akibat DM. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan lama menderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik di RS Mata SMEC Medan Klinik Eksekutif.<sup>[5]</sup>

### 2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat *analitik observasional*, di RS Mata SMEC Medan Klinik Eksekutif pada bulan Mei 2016 hingga Januari 2017. Populasi penelitian ini adalah penderita Retinopati Diabetik pada RS MATA SMEC Medan Klinik Eksekutif. Pengambilan sampel

menggunakan metode *total sampling*. Analisa data menggunakan perangkat lunak SPSS.

**2.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria Inklusi yang digunakan dalam penelitian adalah, Penderita Retinopati Diabetik yang terdata di RS Mata SMEC Medan Klinik sebanyak 51 orang, penderita dengan diabetes melitus, dan usia >20 tahun.

**2.2 Kriteria Eksklusi**

Pada penelitian ini tidak terdapat kriteria eksklusi dikarenakan keterbatasan waktu dan jumlah sampel.

**3. HASIL PENELITIAN**

**3.1 Distribusi Populasi**

Pasien terdiagnosis DM lebih banyak dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki dimana mayoritas pasien telah menderita DM selama 5-10 tahun. Pasien berusia 60-69 tahun lebih banyak terdiagnosis DM. Hasil yang sama ditunjukkan bahwa retinopati diabetik juga lebih banyak pada perempuan dengan usia 60-69 tahun.

**Tabel 1. Distribusi pasien DM**

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	21	42
Perempuan	30	59
<b>Usia</b>		
< 50 Tahun	8	16
50 – 59 Tahun	16	31
60 – 69 Tahun	20	39
> 70 Tahun	7	14
<b>Lama Menderita DM</b>		
< 5 tahun	19	37
5 – 10 tahun	22	44
11 – 15 tahun	2	4
> 15 tahun	8	26

**3.2 Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus dengan Derajat Retinopati Diabetik**

**Tabel 2. Hubungan Lama Diabetes Melitus dengan Retinopati Diabetik**

Lama Menderita Diabetes Melitus	Derajat Retinopati Diabetik			
	Proliferatif		Non-proliferatif	
	n	%	n	%
< 5 tahun	16	31%	3	6%
5-10 tahun	10	20%	12	24%
11-15 tahun	2	4%	0	0%
>15 tahun	1	2%	7	14%

Retinopati diabetik derajat nonproliferatif lebih banyak dijumpai pada pasien yang telah menderita DM lebih dari 5-10 tahun dengan jumlah pasien mencapai 12 orang. Lain halnya pada pasien dengan diagnosis retinopati diabetik proliferasif dimana data diatas menunjukkan bahwa mayoritas pasien retinopati diabetik proliferasif telah menderita selama kurang dari 5 tahun dengan jumlah 16 orang.

**Tabel 3. Hubungan Usia dengan Retinopati Diabetik**

Usia	Derajat Retinopati Diabetik			
	Proliferatif		Non-proliferatif	
	n	%	n	%
< 50 tahun	4	8%	4	8%
50-59 tahun	5	10%	11	22%
60-69 tahun	9	18%	11	22%
>70 tahun	4	8%	3	6%

Tabel diatas menunjukkan bahwa pasien retinopati diabetik proliferasif pada usia <50 tahun serupa dengan pasien usia >70 tahun yakni 4 orang. Pada usia 50-59 tahun berjumlah 5 orang dan pada 60-69 tahun berjumlah 9 orang. Pasien dengan retinopati diabetik non-

proliferatif pada usia 50-59 tahun serupa dengan pasien usia 60-69 tahun yakni 11 orang. Pada usia < 50 tahun berjumlah 4 orang dan pada usia > 70 tahun berjumlah 3 orang.

**Tabel 4. Hubungan Jenis Kelamin dengan Retinopati Diabetik**

Jenis Kelamin	Derajat Retinopati Diabetik			
	Proliferatif		Non-proliferatif	
	n	%	n	%
Laki-laki	12	24%	9	18%
Perempuan	10	20%	20	39%

Tabel diatas menunjukkan bahwa pasien retinopati diabetik proliferasif lebih banyak dijumpai pada laki-laki yang berjumlah 12 orang dibandingkan dengan perempuan yang berjumlah 10 orang. Lain halnya dengan pasien dengan retinopati diabetik nonproliferasif dimana mayoritas ditemukan pada perempuan yang berjumlah 20 orang dibandingkan dengan laki-laki yang berjumlah 9 orang.

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Hubungan Lama Diabetes Melitus dengan Derajat Retinopati Diabetik

Pada penelitian ini terdapat terdapat hubungan yang signifikan antara lama menderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik dengan nilai  $p = 0,002$  dengan analisis *chi-square* (Tabel 3). Pada pasien yang menderita DM selama 10-15 tahun tidak ditemukan kasus retinopati nonproliferasif. Hasil studi ini bertentangan dengan penelitian Kriastuti tahun 2007 bahwa pasien yang telah menderita DM selama 10 - < 15 tahun lebih banyak terdiagnosis retinopati diabetik proliferasif.<sup>[6]</sup>

Studi lain oleh Daelang 2006 menunjukkan hal yang serupa dimana hal tersebut mungkin dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti kurangnya jumlah sampel pada penelitian ini dan serta angka kematian yang tinggi pada rentang lama menderita DM tersebut sehingga berpengaruh terhadap jumlah pasien yang terdata pada rentang tersebut.<sup>[5]</sup>

Transduksi sinyal intraseluler *protein kinase C* (PKC) mengaktifasi *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan faktor pertumbuhan lain. VEGF menstimulasi ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang memicu terjadi ikatan antara leukosit dan endotel pembuluh darah. Ikatan tersebut menyebabkan kerusakan sawar darah retina serta trombosis dan oklusi kapiler retina.<sup>[1-3]</sup>

Keseluruhan jalur tersebut menimbulkan gangguan sirkulasi, hipoksia, dan inflamasi pada retina. Hipoksia menyebabkan ekspresi faktor angiogenik yang berlebihan sehingga merangsang pembentukan pembuluh darah baru yang memiliki kelemahan pada membran basalisnya, dan kekurangan jumlah perisit. Akibatnya, terjadi kebocoran protein plasma dan perdarahan di dalam retina dan *vitreous*.<sup>[7]</sup>

Pasien yang menderita retinopati diabetik dengan jangka waktu menderita diabetes melitus yang cukup lama dan tidak mendapatkan terapi atau mengontrol faktor risiko yang dapat memperburuk derajat retinopati diabetik seperti kontrol gula darah, retinopati diabetik dan faktor lainnya memiliki prognosisa buruk.

##### 4.2 Hubungan Jenis Kelamin dengan Derajat Retinopati Diabetik

Ditinjau dari jenis kelamin diketahui bahwa perempuan lebih banyak menderita diabetes melitus dibandingkan laki-laki. Hasil ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Purushottam pada pasien yang berdomisili di India dimana pasien retinopati diabetik banyak dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>[8]</sup>

Hasil penelitian tersebut sejalan dengan hasil penelitian Anugrah pada tahun perempuan lebih cenderung menderita diabetes melitus dikarenakan oleh hormon estrogen yang dimiliki oleh perempuan. Selain itu, tingginya angka kegemukan pada perempuan terkait dengan faktor genetik dan pola hidup juga merupakan faktor resiko lain yang menyebabkan diabetes melitus sehingga angka kejadian retinopati diabetik pada perempuan juga menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.

## 5. SIMPULAN

Pada penelitian ini dijumpai kasus retinopati diabetik terjadi pada pasien DM dengan rentan waktu yang berbeda-beda. Dimana derajat retinopati proliferasif terbanyak dijumpai pada pasien yang telah terdiagnosis DM selama < 5 tahun yang berjumlah 16 orang. Derajat retinopati nonproliferasif terbanyak dijumpai pada pasien yang telah terdiagnosis DM selama 10-15 tahun yang berjumlah 12 orang.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lama menderita diabetes melitus dengan derajat retinopati diabetik dimana semakin lama seseorang menderita diabetes maka semakin berisiko meningkatkan derajat retinopati diabetik.

Jenis kelamin perempuan lebih banyak menderita retinopati diabetik dibandingkan laki-laki dimana retinopati diabetik nonproliferasif lebih dan mayoritas pasien berusia 60-69 tahun menderita retinopati diabetik dengan riwayat diabetes .

## 6. SARAN

Hasil penelitian ini hendaknya dapat dijadikan sebagai sumber untuk merencanakan suatu strategi pelaksanaan kesehatan seperti penyuluhan dan edukasi yang berkaitan dengan upaya mencegah komplikasi DM yang salah satunya retinopati diabetik agar angka kejadian kebutaan menurun.

Penelitian ini dapat dijadikan pedoman atau sumber informasi bagi peneliti selanjutnya yang disarankan untuk menambah jumlah sampel penelitian dan meninjau faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya retinopati diabetik seperti hipertensi, kontrol gula darah dan faktor-faktor lainnya serta menganalisa hubungan durasi DM dengan peningkatan derajat retinopati sebelumnya dengan korelasi pearson/spearman.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Artanti P, Huriatul M, Dani R. *Angka kejadian diabetes melitus tidak terdiagnosis pada masyarakat kota Pekanbaru*. Jurnal Online Mhs Fakultas Kedokt [Internet] 2015:Vol 2:2. Available from: <https://jom.unri.ac.id/index.php/JOMFDOK/article/view/6178/5878>
2. Ilyas, Sidarta, Sri RY. "*Ilmu Penyakit Mata, Edisi 3*." Jakarta: Badan Penerbit FKUI [Textbook] 2015: 296.



3. Pambudy MI, Irawati Y. "*Kapita Selekta Kedokteran.*" Edisi 4 Jakarta: Media Aesculapius [Textbook] 2014: 394-395.
4. Riordan E, Paul, Emmett TC. *Vaughan & Asbury's general ophthalmology.* McGraw Hill Professional [Textbook] 2011.
5. Daelang S. *Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus Dengan Derajat Retinopati Diabetik Di Rsup Dr Kariadi Semarang.* Undip E-Journal [Internet] 2006:20-24. Available from:  
<http://eprints.undip.ac.id/22086/>
6. Kriastuti, M. *Gambaran retinopati diabetik pada kunjungan pertama penderita diabetes melitus di unit rawat jalan di RSU. Dr. Soetomo Surabaya.* JOI [Internet] 2007;5(2):148-154. Available from:  
<http://journal.unair.ac.id/filerPDF/LapPen-4.pdf>
7. Sitompul R. *Retinopati Diabetik,* Journal of The Indonesian Medical Association [Internet] 2011; 61(8): 337-341. Available from:  
<http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/article/download/1039/1041>
8. Giri, Purushottam A, Surekha VB, and Deepak BP. "*Prevalence of diabetic retinopathy and associated risk factors among diabetic patients attending Pravara Rural Hospital, Loni, Maharashtra.*" JAMS 2.2 [Internet] 2012:64. Available from:  
<https://isi2019.org/proceeding/3.CPS/CPS%20VOL%202/index.html#p=174>

## In vitro evaluation of antibacterial activity of *Annona squamosa* Linn leaf extract against *Escherichia coli*

Vonny<sup>1</sup>, Cut Adeya Adella<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of North Sumatra, Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology , Faculty of Medicine, University of North Sumatra, Haji Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia

### Korespondensi:

Vonny goh

### Email Korespondensi:

vonnygoh999@gmail.com

### Riwayat Artikel

Diterima: 15 – 08 – 2021

Selesai revisi: 07 – 02 – 2024

### DOI :

10.2: 10.53366/jimki.v10i2.528

### Abstract

**Background.** *Escherichia coli* is normal bacterial flora that located in the lower gastrointestinal tract. Most of *Escherichia coli* strains are harmless, however some of them can cause mild infection until severe life-threatening complication. Recently, it has been reported that rapidly rising antibiotics resistance on this bacteria because the relatively high use of antibiotics. Therefore, new innovations are needed to reduce the increasing number of antibiotic resistant bacteria. One of them is by using medicinal plants that has antimicrobial activity. Flavonoids, alkaloids, tannins, and terpenoids contents on *Annona squamosa L.* leaf extract have been proved potentially as antibacterial. **Objectives.** This study aimed to evaluate the potential activity of *Annona squamosa L.* ethanolic leaf extract against the growth of *Escherichia coli* bacteria.

**Methods.** This is an experimental laboratory study using the agar well diffusion method in the Microbiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of North Sumatra. The fresh leaves of *Annona squamosa L.* were extracted by maceration method using the 96% ethanol. The various concentration of the extract (6.25%, 12.5%, 25%, and 50%) were added to Muller Hinton agar that already applied with 24-hours old culture of *Escherichia coli* ATCC 25922, with gentamicin as positive control and DMSO as negative control.

**Results.** The diameters of the inhibition zone with concentrations of 6.25%, 12.5%, 25%, 50% *Annona squamosa L.* leaf extract consecutively  $5,525 \pm 0,450$  mm,  $6,275 \pm 0,350$  mm,  $6,525 \pm 0,471$  mm,  $7,925 \pm 1,072$  mm.

**Conclusion.** In conclusion, the ethanolic leaf extract of *Annona squamosa L.* has antibacterial activity against *Escherichia coli*.

**Keywords :** *Annona squamosa L.*, antibacterial, *Escherichia coli*, ethanolic extract.

## Introduction

*Escherichia coli* is a gram-negative bacteria that naturally presents in the human lower gastrointestinal tract. Most of the *E. coli* strains are non-pathogenic, however some of them can cause several infections. The most common is urinary tract infection, moreover diarrheal disease, sepsis/meningitis also caused by *Escherichia coli*.<sup>1</sup> This bacteria can be transmitted through contaminated food (65%) and water (15.4%), person-to-person contact (10%), direct or indirect contact with animals or their environment (10%).<sup>2</sup>

Antibiotics are the best choice for tackling bacterial infections. But due to the indiscriminate, incessant and misuse of antibiotics, the number of antibiotic-resistant bacteria increased.<sup>3</sup> The existence of multidrug-resistant bacteria is a serious threat and particular concern for global health. It has been reported that *E. Coli* isolated from the food handler's hands at a primary school in Malaysia is resistant to Penicillin and Chloramphenicol (85.71%), Sulfamethoxazole-Trimethoprim, Ampicillin and Trimethoprim (57.14%), Kanamycin and Tetracycline (28.57%) and Ciprofloxacin (14.29%).<sup>4</sup> Therefore, new innovations are needed to reduce the increasing number of antibiotic resistant bacteria. One of them is by using medicinal plants that has antimicrobial activity.

In recent years, the use of herbal medicine has significantly increased in the developing countries. World Health Organization estimated that 80% of the world's population in the developing countries rely mainly on herbal medicine for their primary

health care needs.<sup>5</sup> Antimicrobial substances of various extracts from many plants have recently been of great interest in researches, because of their possibility in replacing synthetic antimicrobials with natural ones. Thus medicinal plants are a potential source for the development of newer drugs because of the effectiveness, less side effects and relatively low cost.<sup>6</sup>

*Annona* is the second largest genus of flowering plants in the family Annonaceae family.<sup>5</sup> *Annona squamosa* Linn, commonly known as sugar apple, is the most developed tropical fruit in the family.<sup>7</sup> During this time, custard apple only known for its edible fruit, though various parts of *Annona squamosa* L. are traditionally used for treatment of various diseases. *Annona squamosa* seeds extracts are reported to have anti-tumor activities against human hepatoma cells, the petroleum ether extract from the bark of *Annona squamosa* is studied for its analgesic and anti-inflammatory activity, the ethanolic extract of *Annona squamosa* leaves has been reported to have antidiabetic effect, the aqueous extracts of *A. squamosa* leaves show antifungal and antioxidant activities.<sup>5,8,9,10</sup> Therefore, this study is conducted to evaluate the antibacterial activity of various concentration ethanolic leaf extract of *Annona squamosa* L. against the growth of *Escherichia coli*.

## Methods

This research is an experimental research with posttest only control group design. The *Annona squamosa* L. leaf extract was made in the Biology Laboratory, Faculty of

Pharmacy, University of North Sumatra. The research on the antibacterial activity of *Annona squamosa* L. leaf extract against the growth of *Escherichia coli* bacteria was conducted in the Microbiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of North Sumatra. This study was conducted from July to October 2019.

The sample of this study is *Escherichia coli* bacteria that has been given various concentrations of *Annona squamosa* L. leaf extract. *Escherichia coli* ATCC 25922 is obtained from the Laboratory of Microbiology, Faculty of Medicine, University of North Sumatra, while the *Annona squamosa* L. leaf is obtained from a garden located in Lubuk Pakam area, Medan.

In this study, the sample is given six treatments using *Annona squamosa* L. leaf extract with concentrations of 6.25%, 12.5%, 25%, 50%, gentamicin as the positive control, and Dimethyl Sulfoxide (DMSO) as the negative control. These six treatments are repeated four times so that the total number of samples is 24.

- **Collection of plant material**

The fresh leaves of *Annona squamosa* L. were collected from a garden located in Lubuk Pakam area, Medan, Indonesia in July 2019. The plant specimen was identified and authenticated at the Herbarium Medanese Laboratory, University of North Sumatra. After identification, the plant material was processed for extraction procedure.

- **Preparation of the plant extract**

The leaves were washed thoroughly with running tap water and shade dried for 24 hours. Then, the leaves

were drained in a drying cabinet with a 40-watt lamp for 5 days. Leaves were then crushed into small pieces and finally powdered using an electric blender. The leaves powder was then stored in plastic bags for further utilization. The 300 grams of dried powdered leaves were macerated by mixing 3 L ethanol 96% in the container and then sealed tightly and soaked for 24 hours while occasionally stirred. After 24 hours, the solution of the extract was filtered using Whatman paper No. 1, the process was repeated twice. After that, all filtrate were collected and evaporated using the rotary vacuum evaporator, then the remaining filtrate was concentrated using a steam cup in the waterbath so that a viscous extract was obtained. The extract was stored in the refrigerator at 4 °C for future use.

- **Assessment of antibacterial activity**

*Escherichia coli* ATCC 25922, which were collected from Microbiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of North Sumatra were used in this study. The antibacterial activity of the leaf extracts was evaluated by the agar well diffusion method. Petri dish that contains Muller Hinton agar were applied each with 24-hours old culture of *Escherichia coli*. Wells was bored using a sterile cork's pit with approximately 6 mm diameter and the various concentrations of extract were added. The extract was dissolved in Dimethyl Sulfoxide (DMSO) with concentration levels of 6,25%, 12,5%, 25%, and 50%. Gentamicin was used as a positive control and DMSO as a negative control. The plates were incubated at 37°C for 24 hours in an upright position. The antibacterial

activity was assayed by measuring the diameter of the inhibition zone formed around the well using caliper.

• **Statistical analysis**

Statistical analysis were performed using SPSS Statistics version 25. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA).

**Results**

The diameters of the inhibition zone of *Escherichia coli* that has been given *Annona squamosa* L. leaf extract with concentrations of 6.25%, 12.5%, 25%, 50%, the positive control and negative control are shown in the table 1.

**Table 1** : The diameter of inhibition zone of ethanolic leaf extract of *Annona squamosa* L.

Rep eti on	D M S O	Concentrations of extract				Gent amic in
		6,2 5 %	12, 5 %	25 %	50 %	
		<b>I</b>	0	5,5	6,7	
<b>II</b>	0	5	6,4	6,5	7,1	17,8
<b>III</b>	0	5,5	5,9	6,2	8,8	16,4
<b>IV</b>	0	6,1	6,1	6,2	6,9	18
<b>Mea n ±S D</b>		5,5	6,2	6,5	7,9	17,9
		25	75	25	25	50±
		±	±	±	±	1,31
		0,4	0,3	0,4	1,0	0
		50	50	71	72	

Table 1 showed that *Annona squamosa* L. leaf extract with a concentration of 6.25%, 12.5%, 25%, and 50% had a smaller diameter of inhibition zone than positive control gentamicin. This suggests that *Annona squamosa* L. leaf extract has

antibacterial activity against *Escherichia coli* bacteria, but the antibacterial effects of *Annona squamosa* L. leaf extract are not as strong as the positive control. According to the table 1, it can be concluded that the higher the concentration of *Annona squamosa* L. leaf extract, the greater the diameter of the inhibition zone was formed.

Based on the results of One Way ANOVA variant test, obtained significance value 0.000 (P < 0.05). This indicates that there is significant difference in the various concentrations of *Annona squamosa* L. leaf extract in inhibiting the growth of the *Escherichia coli* bacteria.

**Discussion**

In this study, *Annona squamosa* L. leaf extract was obtained by maceration method with 96% ethanol as solvent. The maceration method has an advantage in phytochemical constituents isolation because it avoids the phytochemical modification. The selection of ethanol as solvent plays an important role in the results because it affects the amount of phytochemicals contained in the extract. The active compounds in *Annona squamosa* L. leaf extract are polar, so it will be easier to dissolve in polar solvent. Based on the research, among the four (Petroleum ether, Ethanol, Water, Chloroform) leaf extracts, the ethanolic leaf extract of *Annona squamosa* L. was found to contain the major phytochemicals.<sup>11</sup>

The average diameter of the inhibition zone formed in this study is 5.525 mm in 6.25% concentration,

6.275 mm in 12.5% concentration, 6.525 mm in 25% concentration, and 7.925 mm in 50% concentration. It shows that the diameter formed on each concentration of *Annona squamosa* L. leaf extract increases with increasing concentration. The results of this study is in accordance with a previous research which stated that the higher the concentration of *Annona squamosa* L. leaf extract, the higher the content of phytochemical constituents resulting in a more maximal inhibition of bacteria growth[6]. Phytochemical analysis revealed that the presence of flavonoids, alkaloids, tannins, and terpenoids in the ethanolic leaf extract of *Annona squamosa* L. are responsible for antibacterial activity.<sup>11</sup>

The mechanism of flavonoids as antibacterial is the protein denaturation of bacteria cell wall by binding proteins through hydrogen bonds, damaging the cytoplasmic membrane, causing leakage of important metabolites and activates enzymes on bacteria. This breakdown causes the leakage of nucleotides and amino acids and prevents the inclusion of active ingredients into cells, this condition could lead to the death of the bacteria.<sup>12</sup> Flavonoids have H<sup>+</sup> ions that are capable of attacking polar groups (phosphate clusters) so that the phospholipids molecule will decompose into glycerol, carboxylic acid and phosphoric acid resulting in phosphoripides which are incapable of maintaining the form of cytoplasmic membrane. Hydrogen bonds in the flavonoids also play a role in disrupting DNA synthesis in bacteria

and disrupting bacterial energy metabolism.<sup>13</sup>

In the alkaloids structure, there is a base group containing nitrogen which could react with the amino acid compounds that compose the bacteria cell walls and bacteria DNA. The reaction will result in changes in the structure and arrangement of amino acids, causing a change in the genetic balance of the DNA chain in which it will suffer damage and trigger the occurrence of bacterial lysis that will cause bacteria cell death.<sup>14</sup> In addition, the OH group in the structure of alkaloids can also increase the activity of inhibiting the growth of bacteria with protein denaturation, resulting in the increase of cell membranes permeability. The increased permeability of bacteria cell membranes causes leakage of bacterial intracellular components to the outside, consequently the bacteria will gradually die.<sup>15</sup>

Tannins are the most commonly secondary metabolites found in plants. Tannin can precipitate the proteins of the bacteria so that the enzymes produced by bacteria and the transport proteins of the bacteria cell wall become inactivated, damaging the bacteria cell wall.<sup>16</sup>

Terpenoids have a toxic effect on the cell wall of bacteria. It can interact with proteins present in cell membranes and intracellular components, resulting in the disruption of the structure of bacterial membrane of *Escherichia coli*. This causes the cell membrane to undergo degradation structurally and

functionally. The damage of the cell membranes causes the cytoplasm coagulate and the cell membrane permeability increase, resulting in the leakage of intracellular components and reduced synthesis of ATP.<sup>17</sup>

## Conclusions

In conclusion, the ethanolic extract of *Annona squamosa* L. leaves has antibacterial activity against the growth of *Escherichia coli* bacteria. The higher the concentration of the extract, the greater the inhibition zone was formed.

### 1. References

2. [1] Nataro, J. P. and Kaper, J. B. (1998) 'Diarrheagenic *Escherichia coli*', *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), pp. 142–201.
3. [2] Heiman, K. E. *et al.* (2015) 'Escherichia coli O157 Outbreaks in the United States, 2003 – 2012', *Emerging Infectious Diseases*, 21(8), pp. 1293–1301.
4. [3] Westh, H., Zinn, C. S. and Rosdahl, V. T. (2004) 'An International Multicenter Study of Antimicrobial Consumption and Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates from 15 Hospitals in 14 Countries', *Microbial Drug Resistance*, 10(2).
5. [4] Tan, S. L., Lee, H. Y. and Mahyudin, N. A. (2014) 'Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from food handler's hands', *Food Control*. Elsevier Ltd, 44, pp. 203–207. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.04.008.
6. [5] Kalidindi, N. *et al.* (2015) 'Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of *Annona squamosa* Linn. leaves', *Journal of Food and Drug Analysis*, Elsevier Ltd, 23, pp. 795–802. doi: 10.1016/j.jfda.2015.04.012.
7. [6] Neethu, S. K., Santhoshkumar, R. and Kumar, N. S. (2016) 'Phytochemical analysis and antimicrobial activities of *Annona squamosa* (L) leaf extracts.', *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(4), pp. 128–131. Available at: <http://www.phytojournal.com/archives/2016/vol5issue4/PartB/5-3-73-646.pdf>.
8. [7] Mainasara, M. M. *et al.* (2018) 'Sugar Apple—*Annona squamosa* Linn.', *Exotic Fruits Reference Guide*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-803138-4.00054-X.
9. [8] Chen, Y. *et al.* (2012) 'Anti-tumor activity of *Annona squamosa* seeds extract containing annonaceous acetogenin compounds', *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier, 142(2), pp. 462–466. doi: 10.1016/j.jep.2012.05.019.
10. [9] Chavan, M. J., Wakte, P. S. and Shinde, D. B. (2010) 'Phytomedicine Analgesic and anti-inflammatory activity of Caryophyllene oxide from *Annona squamosa* L. bark',

- Phytomedicine*. Elsevier, 17(2), pp. 149–151. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.016.
11. [10] Gupta, R. K. et al. (2005) ‘Hypoglycemic and antidiabetic effect of ethanolic extract of leaves of *Annona squamosa* L. in experimental animals’, *Journal of Ethnopharmacology*, Elsevier, 99, pp. 75–81. doi: 10.1016/j.jep.2005.01.048.
  12. [11] Varadharajan, V. (2012) ‘Physiochemical, phytochemical screening, and profiling of secondary metabolites of *Annona squamosa* leaf extract’, *World Journal of Pharmaceutical research*, 1(4), pp. 1143–1164.
  13. [12] Ristiati, N. P. et al. (2018) ‘Effectivity of custard apple’s (*Annona squamosa*) seed extract in various concentrations on the growth of *Escherichia coli*’, *Journal of Physics*, 1116. doi: 10.1088/1742-6596/1116/5/052054.
  14. [13] Ngajow, M., Jemmy. A. and Kamu, V.S. (2013) ‘Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit batang Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro’, FMIPA Unsrat Manado, Jurnal MIPA UNSRAT Online, 2(2), pp. 128-132
  15. [14] Dewangga, V. S. and Nirwana, A. P. (2019) ‘Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara In vitro’, *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, pp. 50–56.
  16. [15] Gurrupu, S. and Mamidala, E. (2017) ‘In vitro Antibacterial Activity of Alkaloids Isolated from Leaves of *Eclipta alba* Against Human Pathogenic Bacteria’, *Pharmacognosy Journal*, 9(4), pp. 573–577.
  17. [16] Fitriani A., Setizorini E. and Khanifah F. (2017) ‘Efektifitas Ekstrak Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara In vitro’, *Jurnal Insan Cendekia*, 6(1), pp. 48–53.
  18. [17] Afidati Y. I., Savitri I. and Krismariono A. (2019) ‘Inhibition Activity of Water Hyacinth Leaf Extract (*Eichhornia crassipes*)’, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(6), pp. 122–125.
  19. <<http://www.pemberley.com/janeinfo/prideprej.html>>.
  20. United States. Dept. of Justice. Natl. Inst. Of Justice. *Prosecuting Gangs: A National Assessment*. By Claire Johnson, Barbara Webster, dan Edward Connors. Feb 1996. 29 June 1998 <<http://www.ncjrs.org/txtfiles/pgang.txt>>.



## POTENSI PEMANFAATAN SERUM MIR 122-5P SEBAGAI BIOMARKER DALAM DETEKSI DINI INFARK MIOKARD AKUT PADA PASIEN LANJUT USIA

Muhammad Abi Ghoffari Siregar<sup>1</sup>, Vito Rayhansyah<sup>2</sup>, Fariz Hidayat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup>Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

### Korespondensi:

*Muhammad Abi Ghoffari  
Siregar*

### Email Korespondensi:

*abisiregaar@gmail.com*

### Riwayat Artikel

Diterima: 17-03-2022

Selesai revisi: 10-01-2023

### DOI :

10.53366/jimki.v10i2.529

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Infark miokard akut adalah manifestasi pertama dari CAD yang merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Meningkatnya insidensi penyakit ini sering dikaitkan dengan bertambahnya usia dimana lansia paling banyak terkena penyakit ini. Meskipun terdapat beberapa biomarker seperti troponin I dan T dalam mendeteksi risiko berkembangnya IMA, telah ditemukan bahwa populasi di atas 70 tahun mengalami peningkatan kadar troponin I dan peningkatan kadar troponin T pada kasus non-IMA. Oleh karena itu, diperlukan biomarker khusus yang dapat mendeteksi IMA secara spesifik. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas kemungkinan penggunaan serum miR-122-5p sebagai biomarker spesifik dalam mendeteksi IMA pada populasi lanjut usia.

**Metode:** Pencarian literatur dilakukan berdasarkan pencarian jurnal yang berkaitan dengan topik seperti, PubMed, Science Direct, dan Google Scholar.

**Pembahasan:** Berdasarkan penelitian literatur yang telah peneliti lakukan dan topik yang kami bahas, peneliti memperoleh hasil sebagai berikut. Patogenesis IMA, mekanisme yang mendasari miR-122-5p dalam kaitannya dengan IMA, spesifisitas miR-122-5p untuk IMA, dan perbandingan miR-122-5p dengan biomarker IMA lainnya.

**Simpulan:** Dari patogenesis IMA, peneliti telah memperoleh dasar penyakit, mekanisme yang mendasari menjelaskan hubungan potensial dengan IMA dan deteksi, melalui spesifisitas peneliti dapat melihat

bagaimana hal itu dapat efektif sebagai biomarker, dan perbandingan dapat mengungkapkan potensinya. dan bagaimana perbandingannya dengan biomarker lain.

**Kata Kunci:** *Acute Myocardial Infarction, Biomarker, Elderly, microRNA, Screening*

### ABSTRACT

**Background:** *Acute myocardial infarction is the first manifestation of CAD which is the leading cause of death worldwide. The increasing incidence is often associated with increasing age where elderly are mostly affected with this disease. Although there are several biomarkers such as troponin I and T in detecting the risk of developing AMI, it has been found that populations over 70 years have elevated troponin I levels and increased troponin T levels in non-AMI cases. Because of that, a specific biomarker that can specifically detect AMI is needed. This literature review is aimed to discuss the possibility by using miR-122-5p serum for a specific biomarker in detecting AMI in elderly population.*

**Methods:** *The literature search was conducted based on journal searching related to the topic such as, PubMed, Science Direct, and Google Scholar.*

**Discussion:** *Based on the literature research the researcher have done and our topic, the researcher have obtained the results as follows. Pathogenesis of AMI, the underlying mechanism of miR-122-5p in association with AMI, the specificity of miR-122-5p for AMI, and the comparison of miR-122-5p with other AMI biomarkers.*

**Conclusion:** *From the pathogenesis of AMI, researcher have obtained the basis of the disease, the underlying mechanism explains the potential relation to AMI and the detection, through the specificity researcher can see how it may be effective as a biomarker, and the comparison may reveal it's potential and how it compares to other biomarkers.*

**Keywords:** *Acute Myocardial Infarction, Biomarker, Elderly, microRNA, Screening*

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit arteri koroner atau *coronary artery disease* (CAD) merupakan salah satu penyakit yang mengancam kesehatan dan kualitas hidup manusia dan merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Infark miokard akut atau *acute myocardial infarction* (AMI) sering merupakan manifestasi pertama dari CAD. Insidensi AMI meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Smilowitz et al., insidensi AMI pada populasi usia >60 tahun adalah 56% dari tahun 2007-2014.<sup>[1]</sup>

Pasien usia lanjut dengan AMI cenderung memiliki lebih banyak komorbiditas, fatalitas kasus dan risiko mortalitas yang lebih tinggi apabila tidak segera diberikan tatalaksana yang tepat.<sup>[2]</sup> Tingginya insiden dan kematian kasus AMI sebagian besar disebabkan diagnosis yang lama dan kurangnya penanda yang sensitif dan spesifik untuk AMI. Oleh karena itu, diagnosis dini setelah onset terjadinya gejala sangat penting guna tatalaksana selanjutnya.<sup>[3]</sup>

Penanda spektrum biomarker seperti creatine kinase-MB (CK-MB)

dan troponin jantung (cTn) telah banyak digunakan dalam diagnosis AMI khususnya pada pasien usia lanjut dengan sensitivitas yang cukup baik. Pemeriksaan kadar troponin jantung telah digunakan secara luas sebagai standar baku emas dalam diagnosis AMI.<sup>[4]</sup> Namun, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa kadar troponin jantung dapat meningkat pada populasi usia lanjut yang sehat.<sup>[5]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh *Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors* (PIVAS) menyatakan bahwa 21,8% populasi usia >70 tahun tanpa penyakit jantung memiliki peningkatan kadar Troponin I (cTnI).<sup>[6]</sup> Peningkatan kadar Troponin T (cTnT) juga ditemukan pada kasus non-AMI, seperti mioperikarditis, gagal jantung, emboli paru, dan gagal ginjal kronik.<sup>[7]</sup> Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan biomarker lainnya yang lebih sensitif terhadap AMI guna menghindari hasil positif palsu pada peningkatan cTn.

MicroRNAs (miRNAs) merupakan RNA endogen kecil *non-coding* yang memiliki peran penting pada beberapa proses fisiologi dan patologis.<sup>[7]</sup> MicroRNAs dilepaskan ke dalam cairan biologis termasuk darah, dari sel yang mati, seperti kardiomyosit yang nekrosis setelah AMI atau secara aktif disekresikan dari sel yang masih hidup di bawah rangsangan.<sup>[3]</sup> miR-155 diekspresikan dalam sel B, sel T, dan sel endotel untuk berpartisipasi dalam proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Kadar miR-155 meningkat pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan inhibisi terhadap miR-155 mempunyai efek protektif terhadap lipopolisakarida yang menginduksi

disfungsi jantung dan apoptosis pada model tikus.<sup>[7]</sup> Pada tinjauan literatur ini akan membahas potensi penggunaan serum miR-155-5p sebagai modalitas diagnosis pada AMI di populasi lanjut usia.

## 2. METODE

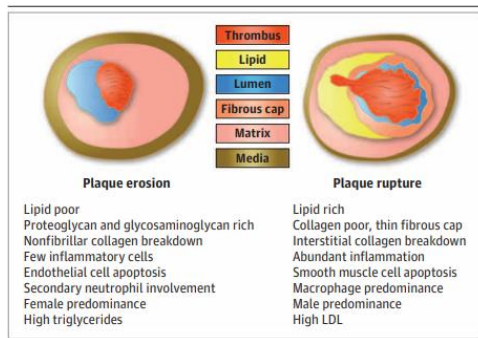
Tinjauan pustaka ini dibuat dengan cara mencari, menganalisis, dan mensitasi jurnal menggunakan *search engine* seperti Google Scholar, PubMed, dan Scencedirect. Kata kunci yang digunakan meliputi infark miokard akut, miRNA, biomarker, deteksi, dan lanjut usia. Dari hasil pencarian, didapatkan 16 jurnal sebagai referensi dalam tinjauan pustaka ini.

## 3. PEMBAHASAN

### Patofisiologi Infark Miokard Akut

Infark miokard akut terjadi akibat nekrosis otot miokardium yang disebabkan oleh deposit lemak, kolesterol dan zat lain di pembuluh darah yang berakhir menjadi aterotrombosis.<sup>[8]</sup> Penyebab yang sering terjadi adalah erosi plak superfisial yang terlihat dari peningkatan frekuensi, biasa terjadi setelah trombosis coroner (gambar 1). Tidak hanya itu, penyebab lainnya adalah ruptur plak yang terjadi akibat akumulasi kolesterol dan beberapa sebab lainnya.<sup>[1]</sup>

Ketika ruptur plak terjadi, lesi ini memiliki matriks ekstraseluler yang banyak, seperti glikosaminoglikan dan proteoglikan. Erosi plak juga memiliki sel inflamasi yang melimpah, lapisan fibrosa yang tipis atau inti lipid yang besar.



**Gambar 1.** *Plaque rupture*<sup>[1]</sup>

Disrupsi plak (erosi atau ruptur) mengeluarkan kolagen subendotel untuk mengaktivasi kaskade pembekuan dan platelet sehingga terjadinya trombus di dalam sirkulasi pembuluh darah. Untuk mengetahui apakah seseorang terdeteksi STEMI atau NSTEMI, maka biomarker bekerja untuk membedakan diantara keduanya.<sup>[9]</sup> Berikut merupakan klasifikasi dari infark miokard akut:

**Tabel 1.** Klasifikasi Infark Miokard Akut

Tipe	Klasifikasi baru untuk infark miokard akut
Tipe 1	Infark Miokard Akut (IMA) spontan berhubungan dengan iskemia sekunder akibat kejadian koroner primer seperti ruptur plak, erosi, atau diseksi
Tipe 2	IMA sekunder akibat iskemia akibat peningkatan kebutuhan atau penurunan suplai oksigen, misalnya spasme arteri koroner, anemia, sepsis pada pasien dengan penyakit arteri koroner, aritmia, hipotensi, dan hipertensi

Tipe 3	Kematian jantung mendadak yang tidak terduga, termasuk henti jantung, seringkali dengan gejala yang mengarah ke iskemia miokard, disertai dengan kemungkinan elevasi segmen ST baru, blok cabang berkas kiri baru, atau bukti trombus baru di arteri koroner dengan angiografi dan/atau pada otopsi, tetapi kematian yang terjadi sebelum sampel darah dapat diperoleh atau pada saat sebelum munculnya biomarker jantung dalam darah.
Tipe 4	(4a) IMA terkait dengan intervensi koroner perkutan. 4b) IMA terkait dengan trombosis stent seperti yang didokumentasikan oleh angiografi atau pada otopsi
Tipe 5	Infark miokard terkait dengan pencangkokan bypass arteri koroner

### Mekanisme miR-122-5p yang terdeteksi dengan reseptor infark miokard akut

Beberapa penelitian memberikan pernyataan mengenai fungsi normal miR-122-5p dan organ yang memiliki biomarker ini yang paling banyak di tubuh serta bagaimana mekanisme kerjanya memiliki dampak dalam pendeteksian dini infark miokard akut. Dalam keadaan normal, miR-122-5p dapat ditemukan di dalam serum darah, tetapi akan paling dominan ditemukan pada hati sehingga

termasuk ke dalam kelompok miRNA hati. Biomarker miR-122-5p mempunyai beberapa peran, salah satunya dan merupakan peran utamanya adalah pada metabolisme lemak dan sintesis kolesterol. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya peningkatan miR-122-5p pada hewan yang mengalami dislipidemia.<sup>[10]</sup> Selain lemak dan kolesterol, miR-122-5p juga berperan dalam regulasi lipoprotein.<sup>[11]</sup> Peran utama miR-122-5p dapat disimpulkan sebagai regulator lipid.<sup>[12]</sup> miR-122-5p walaupun merupakan termasuk dalam kelompok mikro RNA hati, berdasarkan beberapa penelitian ditemukan bahwa biomarker ini kemungkinan dapat berperan dalam progresivitas dan prognosis infark miokard, baik secara tidak langsung dalam peran regulasi lipid atau berdampak secara langsung kepada jantung. Biomarker miR-122-5p dapat menjadi sebuah gambaran terhadap keadaan profil metabolik di tubuh dan mendeteksi apakah adanya prekursor dalam pembentukan aterosklerosis. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya bahwa miR-122-5p akan meningkat baik pada kasus angina stabil maupun tidak stabil, sehingga terdapat kemungkinan bahwa peran miR-122-5p adalah pada pembentukan aterosklerosis. Hal lain yang mendukung pernyataan ini adalah karena miR-122-5p juga akan meningkat pada kelainan hati tertentu, seperti diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik, di mana hal terkait juga merupakan sebuah faktor risiko terhadap pembentukan aterosklerosis.<sup>[13]</sup> Peran miR-122-5p pada aterosklerosis juga dapat berlangsung secara presipitasi dan bekerja secara langsung pada progresivitas infark miokard akut.

miR-122-5p kemungkinan mempunyai beberapa dampak pada jantung, satu literatur mengatakan bahwa miR-122-5p telah dikonfirmasi berpotensi berperan sebagai regulator pada sarcoplasmic reticulum ATPase-2 yang mempunyai peran yang signifikan pada kontraktilitas otot jantung. Tidak hanya itu, miR-122-5p mempunyai peran proapoptosis pada miosit.<sup>[14]</sup> Penelitian lain mengungkapkan bahwa miR-122-5p kemungkinan dilepaskan oleh sel-sel endotel yang mengalami ruptur serta dari jaringan plak itu sendiri dan mencerminkan secara langsung keadaan aterosklerosis.<sup>[12]</sup>

Berbagai mekanisme dapat berperan dalam mendeteksi infark miokard melalui serum miR-122-5p yang meningkat, salah satunya saat pasien mengalami syok kardiogenik dan akan meningkat saat infark miokard. Penelitian lain juga menyatakan bahwa miR-122-5p di dalam sirkulasi yang meningkat menandakan dan berhubungan dengan perburukan prognosis pasien infark miokard dan mempunyai risiko lebih tinggi untuk penyakit koroner lebih lanjut.<sup>[10]</sup> Dalam penilaian jenis mikro RNA, miR-122-5p mempunyai kekuatan penilaian prognosis yang lebih baik dan dapat menentukan progresivitas IMA melalui kadar yang meningkat. Kadar serum miR-122-5p sebelum dan sesudah pemasangan PCI juga dinilai dan ditemukan penurunan kadar serum yang seperti normal kembali. Ditemukan juga pasien yang meninggal dan sedang menderita infark miokard saat itu mempunyai kadar miR-122-5p yang tinggi di serum. Beberapa hal pendukung lainnya yang dapat menjadi *point of interest* dalam penggunaan miR-122-5p sebagai

biomarker adalah mempunyai stabilitas lebih tinggi daripada marker bersifat protein di dalam peredaran darah, dan bisa dideteksi pada berbagai bentuk sediaan *whole blood*, plasma, dan serum dengan metode pendeteksian yang cukup mudah melalui RT-PCR secara kuantitatif dan juga akan melihat gambaran fungsi jantung secara umum.<sup>[14]</sup> Oleh sebab itu, miR-122-5p dijadikan sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi IMA.

### Spesifisitas miR-122-5p terhadap infark miokard akut

Banyak yang membandingkan miRNA dengan beberapa biomarker lainnya didapatkan beberapa variasi yang berbeda. Perbandingan yang dilakukan tidak hanya sebatas dengan biomarker selain miRNA.<sup>[14]</sup>

Dengan hadirnya beberapa miRNA yang bersirkulasi sebagai biomarker diagnostik dalam mendeteksi infark miokard akut semakin besar.<sup>[14]</sup>

Dalam sebuah penelitian terkait, ekspresi miRNA dianalisis menggunakan metode ANOVA dan analisis korelasi yang digunakan adalah koefisien korelasi Pearson. Kurva karakteristik operasi atau disebut *Receiver operating characteristic* (ROC) dapat membedakan pasien infark miokard akut dari sampel yang sehat dan menilai akurasi beberapa miRNA.<sup>[14]</sup>

**Tabel 2.** Perbandingan Spesifisitas Biomarker miRNA untuk AMI<sup>[14]</sup>

Parameter	Biomarker	AUC	Referensi
Receiver Operating Characteristic (ROC)	miR-19b-3p	0.667	[14]
	miR-22-5p	0.975	[14]
	miR-122-5p	0.626	[14]
	miR-134-5p	0.702	[14]
	miR-186-5p	0.692	[14]
	miR-375	0.510	[14]

Dengan melihat perbandingan yang ada di antara keenam miRNA terdapat hasil yang berbeda dari yang diduga. Setelah dianalisis sebagai potensi sampel biomarker diagnostik infark miokard akut. Hasil yang didapatkan adalah tingkat ekspresi miR-22-5p turun drastis regulasinya dalam plasma menjadi 0.17, sedangkan miR-122-5p diregulasi signifikan menjadi 1.8. Selain itu, ekspresi kedua miRNA ini tidak berubah pada orang yang sehat dibandingkan dengan pasien penyakit tulang belakang menunjukkan biomarker ini khusus pada jantung.<sup>[14]</sup>

### Perbandingan antara miR-122-5p dengan biomarker lainnya

Dalam beberapa penelitian, ditemukan bahwa miR-122-5p merupakan potensi biomarker baru dalam mendeteksi infark miokard akut. Korelasi antara miRNAs, troponin, dan myoglobin menunjukkan hasil yang positif. Peneliti ingin membandingkan

tingkat spesifisitas dan sensitivitas miR-122-5p dan biomarker lainnya yang sudah dikombinasikan dengan troponin I. Dalam hal ini, tujuan dari hasil yang kita dapatkan dari *Area Under the Curve* atau sering disebut AUC adalah untuk mengetahui seberapa efektif biomarker tersebut bekerja untuk mendiagnosis infark miokard akut.<sup>[15,16]</sup>

**Tabel 3.** Perbandingan miR-122-5p dengan Biomarker MI lainnya<sup>[15,16]</sup>

No.	Biomarker	Spesifisitas dan Sensitivitas (AUC)	Referensi
1.	miR-122-5p	0.85	[16]
2.	miR-19b	0.81	[15]
3.	miR-223	0.76	[15]
4.	miR-483-5p	0.78	[15]
5.	Troponin	0.69	[15]
6.	Myoglobin	0.76	[15]

#### 4. KESIMPULAN

Penyakit infark miokard akut merupakan penyakit yang sering diderita oleh orang lanjut usia. Walaupun biomarker seperti troponin I dan T bermanfaat sebagai deteksi dini, namun ditemukan bahwa terdapat kenaikan troponin I pada orang diatas 70 tahun dan kenaikan troponin T pun dapat ditemukan pada kasus selain AMI sehingga dibutuhkan biomarker yang lebih spesifik untuk mendeteksi AMI, yaitu serum miR 122-5p yang memiliki spesifitas dan sensitivitas yang lebih baik dibanding dengan biomarker lainnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. *Updates on acute coronary syndrome: A review.* JAMA Cardiol 2016;1(6):718–30.
- Kanuri SH, Kreutz RP. *Micro RNA sequencing for myocardial infarction screening* [Internet]. Elsevier Inc.; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00018-6>
- Zhang B, Li B, Qin F, Bai F, Sun C, Liu Q. *Expression of serum microRNA-155 and its clinical importance in patients with heart failure after myocardial infarction.* J Int Med Res 2019;47(12):6294–302.
- Tilea I, Varga A, Serban RC. *Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction—promises and challenges.* Diagnostics 2021;11(5):1–19.
- Rains MG, Laney CA, Bailey AL, Campbell CL. *Biomarkers of acute myocardial infarction in the elderly: Troponin and beyond.* Clin Interv Aging 2014;9:1081–90.
- Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. *Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects.* Eur Heart J 2008;29(18):2252–8.
- Wang B, Li Y, Hao X, Yang J, Han X, Li H, et al. *Comparison of the Clinical Value of miRNAs and Conventional Biomarkers in AMI: A Systematic Review.* Front Genet 2021;12(June):1–12.
- Anderson JL M DA. *ACUTE MIOCARDIO The New Englad Journal.* N Engl J Med 2017;21(367):2053–64.
- Makki N, Brennan TM, Girotra S. *Acute coronary syndrome.* J Intensive Care Med

- 2015;30(4):186–200.
10. Cortez-Dias N, Costa MC, Carrilho-Ferreira P, Silva D, Jorge C, Calisto C, et al. *Circulating miR-122-5p/miR-133B ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction.* *Circ J* 2016;80(10):2183–91.
  11. Badacz R, Kleczy P, Jacek L, Krzysztof Z, Jacek G, Przewłocki T, et al. *Expression of miR-1-3p, miR-16-5p and miR-122-5p as Possible Risk Factors of Secondary Cardiovascular Events.* *Biomedicines* 2021;1–12.
  12. Dayan N, Schlosser K, Stewart DJ, Okano M, Grand'Maison S, Pilote L. *Decreased Circulating Levels of the Lipid-Regulating Mir-122 Are Associated With Prior Preeclampsia in Women With Premature Acute Coronary Syndrome.* *Can J Cardiol* [Internet] 2016;32(10):S109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.158>
  13. Singh S, de Ronde MWJ, Kok MGM, Beijik MA, De Winter RJ, van der Wal AC, et al. *MiR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability.* *Open Hear* 2020;7(1):e001223.
  14. Wang Y, Chang W, Zhang Y, Zhang L, Ding H, Qi H, et al. *Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction.* *J Cell Physiol* 2019;234(4):4778–86.
  15. Li L, Li S, Wu M, Chi C, Hu D, Cui Y, et al. *Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction.* *J Cell Physiol* 2019;234(8):13649–58.
  16. Yi J, An Y. *Circulating miR-379 as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(2):540–6.



# BEDAQUILINE SEBAGAI TATALAKSANA MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR- TB): SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

Belva Bhadranyta Buana,<sup>1</sup> Vanessa Essianda,<sup>1</sup> Muhammad Abdurrosyid,<sup>1</sup>  
Abiyyu Didar Haq<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram,  
Mataram

<sup>2</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram,  
Mataram

## Korespondensi:

Belva Bhadranyta Buana

## Email Korespondensi:

belvabuana@gmail.com

## Riwayat Artikel

Diterima: 23 – 11 – 2022

Selesai revisi: 07 – 02 – 2023

## DOI :

10.53366/jimki.v10i2.554

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** MDR-TB adalah TBC yang resisten terhadap sekurang-kurangnya 2 jenis obat lini pertama anti-tuberkulosis yaitu isoniazid dan rifampisin. Pengobatannya memerlukan durasi yang lebih lama dan disertai dengan adanya efek samping yang lebih buruk, biaya yang lebih tinggi, serta kendala logistic. *Bedaquiline* (BDQ) merupakan senyawa *diarylquinoline* yang berefek positif pada waktu dan kultur konversi. Meta analisis ini bertujuan untuk menilai efek pemberian BDQ pada pasien TB MDR serta aspek terkait lainnya.

**Metode:** Kajian sistematis dilakukan mengikuti kaidah PRISMA dengan menggunakan pusat data daring yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Cochrane*. Studi yang menilai efek dari BDQ pada pasien TB MDR serta sesuai dengan kriteria inklusi dilibatkan dalam kajian sistematis ini. Risiko bias dari setiap studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT, TREND dan STROBE. Meta-analisis dengan metode *fixed-effects* selanjutnya dilakukan untuk mendapatkan *Mean Difference* (MD) gabungan dari seluruh studi inklusi beserta 95% *Confidence Interval* (CI).

**Hasil:** 17 studi yang melibatkan 2454 pasien dilibatkan dalam kajian sistematis ini. Ditemukan bahwa pemberian BDQ pada pasien MDR-TB mampu meningkatkan kemungkinan terjadinya kultur konversi menjadi negatif dengan RR sebesar 1.39 (95% CI= 1,26-1,53 ;  $I^2 = 29\%$  ;  $p < 0,00001$ ), serta menurunkan kemungkinan kambuh dengan RR sebesar 0.40 (95% CI= 0,21-0,75 ;  $I^2 = 0\%$  ;  $p = 0,004$ ) secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Serta mampu menurunkan angka kematian akibat TB MDR.

**Kesimpulan:** Pemberian BDQ menunjukkan efek positif terhadap kemungkinan kultur konversi lebih dini, mencegah kemungkinan kambuh dan kematian pada pasien MDR-TB.

**Kata Kunci:** MDR-TB, Bedaquiline, Konversi Kultur, Kekambuhan, Kematian

# BEDAQUILINE SEBAGAI TATALAKSANA MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR- TB): SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

## ABSTRACT

**Background:** MDR TB is TB that is resistant to at least 2 types of first-line anti-tuberculosis drugs, namely isoniazid and rifampicin. Treatment requires a longer duration and is accompanied by worse side effects, high costs, and logistical constraints. Bedaquiline (BDQ) is a diarylquinoline compound which exhibits earlier culture conversion and minimal side effects, compared to other MDR TB drugs, making it possible to eliminate adherence problems in MDR TB patients. This meta-analysis aims to assess the effect of BDQ administration on MDR TB patients and other related aspects.

**Methods:** Systematic studies were carried out following the PRISMA rules using online databases, namely PubMed, ScienceDirect, and Cochrane. Studies assessing the effect of BDQ in MDR TB patients and compliance with inclusion criteria were included in this systematic review. The risk of bias of each inclusion study was assessed using the CONSORT, TREND and STROBE criteria. Meta-analysis with the fixed-effects method was then performed to obtain the combined Mean Difference (MD) of all inclusion studies along with the 95% Confidence Interval (CI).

**Discussion:** 17 studies involving 2454 patients were included in this systematic review. It was found that administration of BDQ in MDR TB patients increased the likelihood of conversion culture becoming negative with an RR of 1.39 (95% CI = 1.26-1.53 ; I<sup>2</sup> = 29% ; p < 0.00001), and decreased the likelihood of relapse with RR of 0.40 (95% CI = 0.21-0.75 ; I<sup>2</sup> = 0% ; p = 0.004) significantly compared to the control group. As well as being able to reduce the death rate from MDR TB.

**Conclusions:** BDQ administration showed a positive effect on the possibility of earlier culture conversion, the possibility of relapse, and the mortality rate

**Keywords :** MDR-TB, Bedaquiline, Culture conversion, Relapse, Death

## 1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dan menyebabkan infeksi pernafasan yang menular.<sup>[1]</sup> Tuberkulosis terus berkembang dengan munculnya varian yang resistan terhadap obat-obatan anti-tuberkulosis yang dikenal sebagai *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB). MDR-TB

adalah TBC yang resisten terhadap sekurang-kurangnya 2 jenis obat lini pertama anti-tuberkulosis yaitu isoniazid dan rifampisin.<sup>[2]</sup> Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO)<sup>[3]</sup> kasus MDR-TB di dunia mencapai 157.842 kasus dan diantaranya 7.921 kasus di Indonesia pada tahun 2020.

MDR-TB dapat terjadi akibat mutasi dari Mtb, yang dapat

disebabkan oleh permeabilitas dari dinding sel bakteri yang rendah dengan banyak *efflux pump* dan lambatnya laju metabolisme.<sup>[4]</sup> Mutasi pada bakteri tersebut memiliki mekanisme yang berbeda pada setiap resistensi obat. Mutasi pada *rpoB* RNA polimerase mengakibatkan resistansi tubuh pada rifampisin.<sup>[5]</sup> Sedangkan resistansi pada isoniazid berhubungan dengan mutasi pada S315T di *KatG* dan *inhA*.<sup>[4]</sup> Bakteri yang telah mengalami mutasi dan menjadi resisten akan berduplikasi. Duplikasi bakteri ini didorong oleh interupsi pada pengobatan, kepatuhan, dan kualitas obat. MDR-TB muncul apabila duplikasi dari bakteri resisten menjadi tidak terkontrol.<sup>[6]</sup>

MDR-TB memiliki berbagai faktor risiko diantaranya kepatuhan pasien dalam pengobatan, paparan terhadap tempat dengan prevalensi MDR-TB yang tinggi, koinfeksi HIV sebelumnya, dan kegagalan pengobatan lini pertama.<sup>[7, 8]</sup> Selain itu, pengobatan TBC sebelumnya yang tidak terselesaikan dengan baik juga dapat menjadi faktor risiko dari MDR-TB.<sup>[9]</sup>

MDR-TB dapat berkembang menjadi XDR-TB, yaitu bentuk MDR-TB dengan resistensi tambahan terhadap lebih banyak obat anti-TB. Beberapa kasus telah ditemukan di 117 negara di seluruh dunia.<sup>[13]</sup> Penularan kuman TBC resistan obat, MDR-TB maupun XDR-TB sama seperti penularan kuman TBC yang tidak resistan obat pada umumnya.<sup>[12]</sup> Angka kesembuhan pasien MDR-TB cenderung lebih sedikit dibandingkan dengan TB yang tidak resistan obat. Pengobatan MDR-TB juga memerlukan durasi yang lebih lama sehingga kemungkinan penderita untuk menularkan kepada populasi

sehat lainnya menjadi lebih besar. Tantangan lain yang ditemukan adalah efek samping yang lebih buruk, biaya yang lebih tinggi, serta logistic yang cenderung sulit di beberapa negara.<sup>[10]</sup> Biaya pengembangan obat baru yang sangat mahal mencapai sekitar 115-240 juta dolar AS menyebabkan pengobatan MDR-TB juga cenderung mahal.<sup>[11]</sup>

*Bedaquiline* merupakan senyawa *diarylquinoline* yang bekerja secara spesifik menghambat adenosin trifosfat (ATP) sintase dengan menghalangi aliran pompa proton mikrobakteri. BDQ telah terbukti memiliki efek samping yang paling sedikit dibandingkan obat lainnya.<sup>[16]</sup> BDQ memiliki efek bakterisida yang bergantung pada konsentrasi dengan menyebabkan kematian sel pada mikrobakteri yang bereplikasi dan tidak bereplikasi. Penggunaan BDQ pada pasien TB MDR menunjukkan waktu untuk konversi kultur lebih dini dan tingkat kesembuhan yang lebih tinggi pada 120 minggu bila dibandingkan dengan plasebo, dengan dosis 400 mg setiap hari selama 14 hari diikuti oleh 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu.<sup>[17]</sup>

## 2. METODE

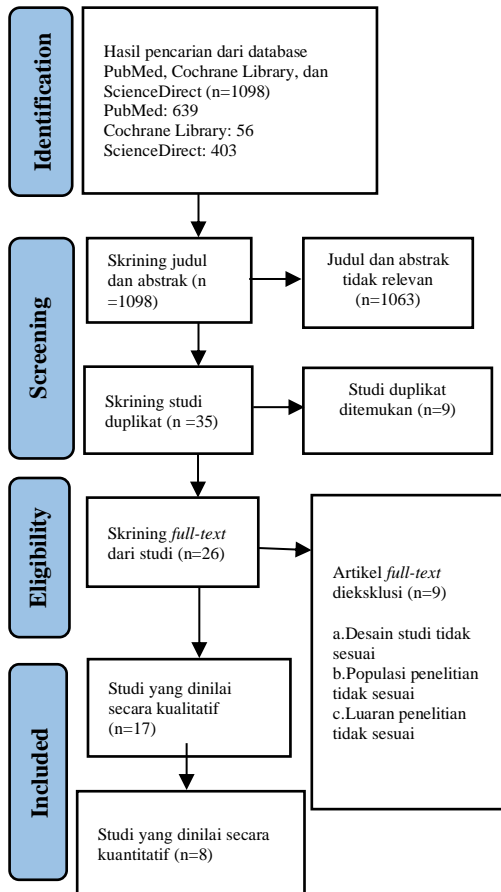
### Pencarian Studi

Tiga orang *reviewer* (B.B, V.E, dan M.A) melakukan pencarian studi dari berbagai pusat data daring yang valid yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Cochrane Library*, hingga tanggal 2 Januari 2022 mengikuti alur dan kaidah pencarian dari *Preferred Reportic System for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) untuk mencari seluruh studi yang mengidentifikasi kinerja *bedaquiline* pada pasien MDR-TB. Pencarian studi pada kajian sistematis

ini menggunakan kata kunci “(bedaquiline OR TMC207 OR Sirturo) AND (Multidrug-resistant tuberculosis OR MDR-TB)”.

### Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang memenuhi syarat



Bagan I. Alur pencarian studi

untuk masuk ke dalam kriteria kajian sistematis ini adalah studi yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: 1) merupakan penelitian tentang efek dari *bedaquiline* pada pasien MDR-TB; 2) memiliki desain penelitian uji acak terkendali atau *Randomized Controlled Trial* (RCT), uji eksperimental, atau observasional; 3) luaran dari penelitian yang dijadikan luaran utama pada kajian sistematis ini adalah tingkat konversi kultur bakteri, tingkat kekambuhan, dan tingkat kematian. Kami

mengeksklusi studi yang memiliki salah satu atau lebih kriteria eksklusi yang kami tetapkan yaitu: 1) studi yang dilaksanakan dan/atau dipublikasikan sebelum tahun 2007; 2) studi tidak dipublikasikan dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia; 3) tidak tersedia *full text* dari studi tersebut. Alur pencarian dapat dilihat pada **Bagan I**.

### Penyaringan Studi

Penyaringan artikel studi dilakukan oleh tiga orang *reviewer* (B.B, V.E, dan M.A) dalam beberapa tahap. Tahap pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi sedangkan studi yang memenuhi kriteria akan dilibatkan ke dalam tahap penyaringan yang selanjutnya yaitu tahap penyaringan studi duplikat serta ketersediaan *full-text* dari studi tersebut. Apabila data atau artikel pada studi yang bersangkutan tidak lengkap, maka studi tersebut akan dieksklusi. Akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada *qualitative synthesis* dan *quantitative synthesis*.

### Analisis Statistik

Meta-analisis dilakukan menggunakan aplikasi *Review Manager ver. 5.4* (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration). Kami menghitung *Odds Ratio* (OR) beserta dengan 95% *Confidence Interval* (CI) sebagai hasil pengukuran pemberian BDQ terhadap luaran yang telah ditetapkan. Hasil analisis dianggap signifikan secara statistik jika *p-value* kurang dari 0.05. Untuk menilai heterogenitas dari seluruh studi yang dimasukkan ke dalam analisis, kami menggunakan model statistik *Higgins I-squared* ( $I^2$ ). Heterogenitas

tergolong bisa diabaikan jika nilai  $I^2$  sebesar 0-24%, tergolong rendah jika nilai  $I^2$  sebesar 25-49%, tergolong sedang jika nilai  $I^2$  sebesar 50-74%, dan tergolong tinggi jika nilai  $I^2$  sebesar  $>75\%$ .<sup>[19]</sup>

### **Pengumpulan data dan Penilaian Kualitas Publikasi**

Data dari masing – masing studi yang telah diinklusi dalam kajian sistematis ini kemudian akan dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel. Data yang diambil dan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel tersebut adalah: 1) Karakteristik populasi studi. (informasi diagnostik dan ukuran sampel); 2) Prosedur intervensi yang dilakukan (jenis obat, dosis, dan durasi); 3) Luaran utama dari artikel ini yaitu tingkat konversi kultur bakteri, tingkat kekambuhan dan tingkat kematian; dan 4) Luaran lain terkait. Data dikumpulkan oleh satu *reviewer* (B.B) lalu kemudian disesuaikan kembali oleh dua *reviewer* lainnya (V.E, dan M.A). Data yang telah terkumpul nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel.

Kualitas studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*) untuk artikel jenis Uji Acak Terkendali atau *Randomized Controlled Trial* (RCT), TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) untuk artikel jenis eksperimental tanpa randomisasi, dan STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) untuk artikel jenis observasional. Kriteria tersebut terdiri dari atas 25 butir (CONSORT), 22 butir (TREND), dan 22 butir (STROBE) penjabaran dengan masing-masing butir bernilai 1 poin. Penilaian kualitas artikel dilakukan

secara bersamaan oleh ketiga penulis. Hasil penelitian kualitas studi inklusi dapat dilihat pada **Lampiran 1**.

### **3. HASIL** **Hasil Penyaringan Studi**

Dari pencarian studi di pusat data daring serta dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan menghasilkan 1098 studi. Selanjutnya, dilakukan penyaringan terkait studi duplikat dan didapatkan 26 artikel yang dilanjutkan ke tahap penyaringan *full-text* terkait desain penelitian serta luaran dari penelitian tersebut. Akhirnya didapatkan sebanyak 17 artikel yang diinklusi pada artikel kajian sistematis ini untuk yang selanjutnya akan dilakukan analisis.

#### **Karakteristik Studi Inklusi**

Karakteristik studi yang diinklusi pada kajian sistematis ini bisa dilihat pada **Tabel 1**. Sejumlah 2454 pasien (range: 6-477) dilibatkan dalam kajian sistematis ini dengan rata-rata berusia 28 tahun (range: 22-33 tahun). Seluruh studi yang dilibatkan memiliki desain penelitian *randomized clinical trial*. Lokasi penelitian dari studi-studi inklusi berada di benua Eropa (Belgia, Perancis, Belanda), Asia (Tiongkok, Jepang, Filipina, Korea Selatan, Nepal, Kazakhstan), Amerika (Amerika Serikat, Brazil), Afrika (South Africa, Uganda), dan Rusia.

Luaran dari studi inklusi adalah: 1) tingkat konversi kultur; 2) tingkat kekambuhan; dan 3) tingkat kematian. Hasil penilaian kualitas publikasi menunjukkan bahwa total poin terendah yang didapatkan pada kriteria CONSORT adalah 18.00/25.00 (range:18.00-20.00), pada kriteria TREND adalah 17.00/22.00 (range: 17.00-19.50),

sedangkan pada kriteria STROBE sebesar 17.70/22.00 (range: 17.70-18.50). Hal ini menunjukkan bahwa pada seluruh studi memiliki kualitas baik yang ditandai dengan melebihi 2/3 dari total skor masing-masing ceklis.

#### 4. PEMBAHASAN

Konversi kultur dari positif ke negatif dianggap sebagai indikator awal yang berguna untuk menilai efikasi dan efektivitas pengobatan, karena hasil pengobatan pada pasien TB MDR hanya tersedia 18-24 bulan setelah pengobatan. [20] Sebanyak 15 dari 17 studi inklusi yang dinilai secara kualitatif menilai konversi kultur sebagai luaran dari *bedaquiline* sebagai tatalaksana TB MDR. Delapan studi yang kami nilai secara kuantitatif menunjukkan konversi kultur negatif pada pasien TB MDR yang diberikan intervensi. Seluruh studi melakukan intervensi dengan pemberian BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, lalu BDQ 200 mg 3x seminggu selama 22 minggu. Lamanya waktu konversi kultur sputum berkaitan dengan bertambahnya beban ekonomi karena memperpanjang durasi pengobatan dan kepatuhan pengobatan yang buruk, sehingga memungkinkan pengobatan gagal. Hal ini juga terkait dengan tingkat kematian kasus yang lebih tinggi (50-80%) sebagai akibat dari toksisitas obat, yang menyebabkan munculnya TB XDR. [21] Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, mengurangi waktu untuk konversi kultur merupakan tindakan pengendalian yang penting. [20]

Pada tahun 2009 studi oleh Diacon et al. menemukan bahwa pemberian *bedaquiline* pada pasien TB MDR mempercepat konversi

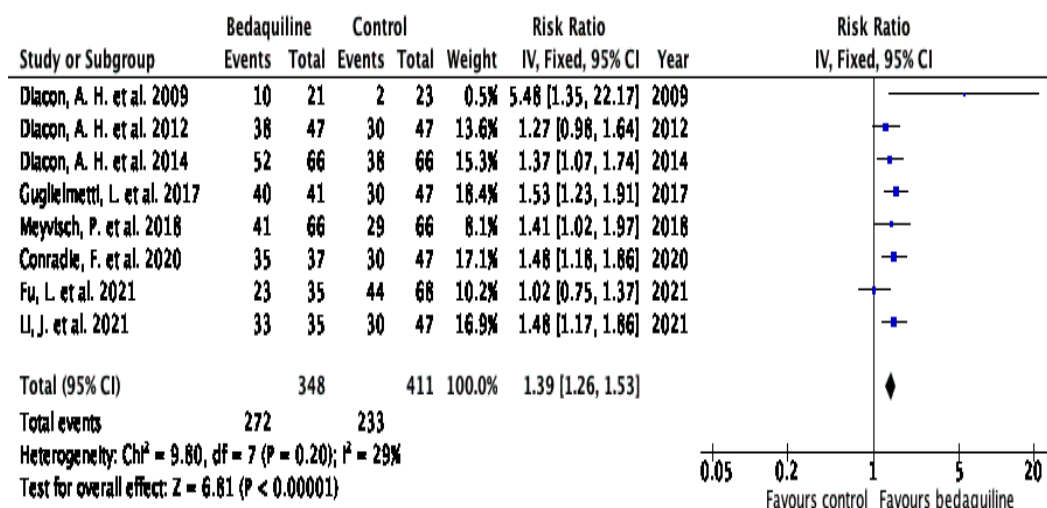
kultur sputum negatif, dibandingkan dengan kelompok placebo. [22] Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukannya kembali dan menunjukkan bahwa kultur konversi lebih cepat 58 hari pada kelompok intervensi di tahun 2012, dan 42 hari lebih cepat pada tahun 2014. [23, 24] Studi analisis oleh Diacon et al. 2009 melaporkan *bedaquiline* memiliki efek positif pada pasien TB MDR, terlihat dari konversi kultur menjadi negatif dengan presentase sebesar 48% pada kelompok intervensi (10 dari 21 pasien) dan 9% pada kelompok placebo (2 dari 23 pasien). Secara kontinyu Diacon et al. 2012 menunjukkan pada minggu ke 24, sebanyak 90.5% kelompok intervensi mengalami konversi kultur, dibandingkan 69.6% pada kelompok placebo seperti yang tercantum pada **Bagan 1** [23]. Pada kelompok studi Guglielmetti, L et al 2017, Conradie, F. et al 2020, Li et al 2021 menggunakan proses *matching* dengan studi Diacon, A. H. et al 2012 sebagai kelompok kontrol. [25, 26, 27] Ketiga penelitian ini menunjukkan hasil yang positif dibandingkan kelompok kontrol hasil proses *matching* oleh studi Diacon, A. H. et al 2012 seperti yang tampak pada **bagan 1**. Efek positif terendah oleh Fu et al. 2021 dengan angka konversi kultur 23 dari 35 pasien pada kelompok intervensi dan 44 dari 68 pasien pada kelompok kontrol. [28] Hal ini diduga disebabkan oleh fakta bahwa terdapat pasien yang resisten terhadap *fluoroquinolone* pada kedua kelompok dengan proporsi yang lebih besar pada kelompok intervensi. Menurut studi oleh Lee et al. 2019, adanya resistensi pada *fluoroquinolone* memengaruhi efek kerja BDQ pada pasien TB MDR. [29] Hal ini ditambah dengan fakta bahwa

dari 35 orang pada kelompok intervensi, 12 orang resistan *fluoroquinolone* dibanding 20 orang resistan *fluoroquinolone* dari 68 orang kelompok kontrol. Secara keseluruhan, hasil meta-analisis pada delapan studi menunjukkan hasil yang signifikan ( $p < 0.001$ ), dengan heterogenitas 29%. Artinya, pemberian *bedaquiline* pada pasien TB MDR memberikan efek positif yang signifikan dalam konversi kultur sputum.

Tabel 1. Pencarian Data Studi Inklusi Kuantitatif

Nama Peneliti, Tahun	Karakteristik Populasi (n)	Intervensi	Kontrol	Luaran		
				Culture Conversion	Death	Relapse
Pym, A. S. et al. 2015	233 Pasien MDR-TB. Usia >18 tahun yang memiliki hasil kultur positif TB, berdasarkan DST atau dengan rapid nucleic acid screening test dalam 6 bulan terakhir	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-	163 pada 24 minggu dan 148 pada 120 minggu (dari 205)	12/233	8/233
Moodliar, R. et al. 2021	Cohort 1, 15 Pasien MDR-TB, usia >=12 - <18 tahun. Cohort 2, 15 Pasien MDR-TB, usia >=5 - <12 tahun. Terkonfirmasi atau probable MDR-TB	Cohort 1, BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT   Cohort 2, BDQ at 200 mg 1x1 selama 2 minggu, lalu 100 mg 3x/minggu selama 22 minggu.	-	6/8 (75%) di 12-18 tahun ; 3/3 (100%) di 5-12 tahun pada 24 minggu	-	0/30 (0%)
Diacon, A. H. et al. 2009	47 Pasien MDR-TB	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 6 minggu	Plasebo	Intervensi: 10/21 (48%) ; Kontrol: 2/23 (9%) pada 24 minggu [p = 0.003]	-	-
Tsuyuguchi, K. et al. 2019	6 pasien MDR-TB. Usia >=20 tahun terkonfirmasi MDR-TB, berdasarkan DST dalam 6 bulan terakhir atau dengan test genotip dalam 2 bulan terakhir atau hasil tes AFB positif dalam 3 bulan terakhir	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-	-	-	0/6 (0%)
Meyvisch, P. et al. 2018	160 Pasien MDR-TB	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	Plasebo	Intervensi: 41/66; Kontrol: 29/66 pada 24 minggu [p = 0.009]	-	BDQ=4/79 (5%). Placebo=8/81 (9,9%)
Fu, L. et al. 2021	103 Pasien MDR-TB. Usia 15-80 tahun, terkonfirmasi MDR-TB dengan immuno assay	BDQ+OAT	OAT	2 MO intervensi: 19/35 (91%); kontrol: 35/68 (80%) [p = 0.02]. 4 MO intervensi 23/35 (96%); kontrol: 44/68 (94%) [p = 0.072]	-	0/103 (0%)
Guglielmetti, L. et al. 2017	45 Pasien MDR-TB. Usia 30-42 tahun, terkonfirmasi dengan DST	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-	23/41 (56,1%) pada 90 hari; 40/41 (97%) pada 180 hari [p = 0.021]	3/45 (6%)	0/45 (0%)
Diacon, A. H. et al. 2014	132 Pasien MDR-TB. Usia 18-65 tahun positif RST atau tes genotip	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	Plasebo	Intervensi: 52/66 (79%); Kontrol: 38/66 (58%) pada 24 minggu [p = 0.008]   Intervensi: 41/66 (62%) ; 29/66 (44%) pada 120 minggu [p = 0.04]	12/132 (9%)	BDQ=6/66 ( 9%), placebo=10/66 (15%)
Diacon, A. H. et al. 2012	47 Pasien MDR-TB. Usia 18-57 tahun	BDQ 400 mg 1x1 + kombinasi OAT selama 8 minggu	Plasebo	Intervensi: 81% ; Kontrol: 65,2% pada 24 minggu [p = 0.031]	1/47 (2%)	Placebo =3/24, BDQ = 0/23 (0%) 8 minggu= 2, 104 minggu =1 Total = 1/37
Conradie, F. et al. 2020	109 Pasien MDR-TB. Usia >=14 tahun terkonfirmasi dalam 3 bulan terakhir,	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 24 minggu. Pretomanid 200 mg 1x1 selama 26 minggu. Linezolid 1200 mg 1x1 selama 26 minggu.	-	Intervensi: 35/37 (95%) pada 42 minggu (6 bulan)	6/109 (5%)	-
Liu, Y. et al. 2020	277 Pasien MDR-TB	BDQ+kombinasi OAT selama 24 minggu	-	-	-	-
Maretbayeva, S. M. et al. 2021	220 Pasien MDR-TB. Usia 16-64 tahun	85% BDQ, 47% DLM --> sebagian besar (32%) dapat BDQ+DLM. Hampir seluruhnya (99%) dapat Linezolid. Lainnya clofazimine (84%), fluoroquinolone (60%), carbapenem (39%)	-	Intervensi: 195/220 (89%) pada 42 minggu (6 bulan)	-	-
Li, J. et al. 2021	35 Pasien MDR-TB. Usia 19-73 tahun	BDQ selama 24 minggu	-	Intervensi: 33/35 pada 24 minggu	1/35 (2.8%)	-
Koirala, S. 2021	477 Pasien MDR-TB. Usia 28-49 tahun	BDQ dan atau DLM	-	Intervensi: 324/365 (88,8%) pada 60 hari	38/477 (7,9%)	-
Gao, M. et al. 2020	177 Pasien MDR-TB. Usia >18 tahun, terkonfirmasi dengan DST	BDQ 400 mg 1x1 selama 2 minggu, BDQ 200 mg 3x/minggu selama 22 minggu+kombinasi OAT	-	Intervensi: 151/177 (85,3%) pada 24 minggu	3/177 (1,6%)	-
Kang, H. et al. 2020	282 Pasien MDR-TB. Usia 33-65 tahun	Dari 282 pasien (88.7%), 107 BDQ, 108 DLM, 67 BDQ+DLM	-	Invertensi: 81/141 (57,4%) pada 8 minggu [p = 0.598]   Intervensi: 126/141 (89,4%) pada 42 minggu [p = 0.692]	23/282 (8%)	-



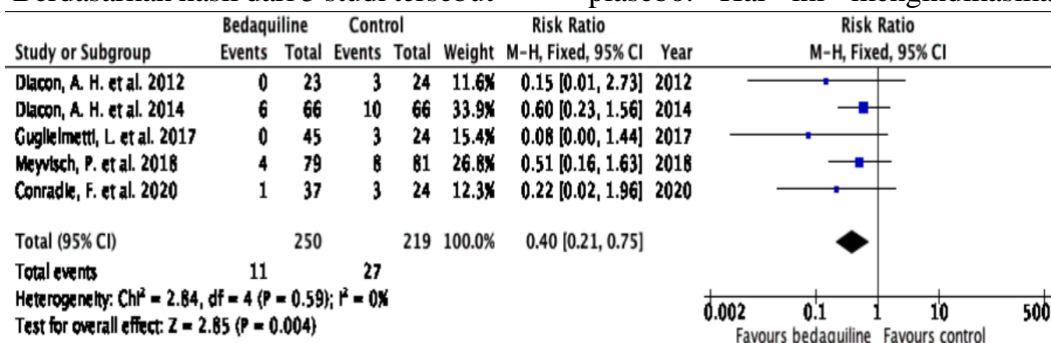


Gambar 1. Forest plot *bedaquiline* terhadap konversi kultur

**Kekambuhan atau relapse**

*Relapse* didefinisikan sebagai "Penurunan kondisi pasien setelah mengalami pemulihan". *Relapse* dinyatakan apabila ada perlunya kontak kembali dengan intervensi dalam bentuk penyakit akut lainnya yang umumnya memerlukan rawat inap.<sup>[30]</sup> *Relapse* pada TB dapat terjadi karena perkembangan ulang dari rantai bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang sama atau melalui rantai bakteri yang berbeda.<sup>[31]</sup> Hasil 5 dari 17 studi inklusi kami menemukan adanya *relapse*. Berdasarkan hasil dari 5 studi tersebut

intervensi *bedaquiline*. Kelima hasil studi menunjukkan bahwa kelompok intervensi BDQ menunjukkan hasil yang lebih positif dibandingkan kelompok kontrol. Hasil analisis dari studi yang dilakukan oleh Meyvisch, P. *et al* pada tahun 2018 bahwa hubungan antara *surrogate endpoint* dan *true endpoint* menunjukkan hubungan yang signifikan untuk pasien dengan intervensi BDQ dan pasien plasebo. Namun, hasil menunjukkan bahwa hubungan tersebut lebih kuat pada kelompok BDQ dibandingkan pada kelompok plasebo. Hal ini mengindikasikan



Gambar 2. Forest plot *bedaquiline* terhadap tingkat kekambuhan

menunjukkan bahwa *relapse* lebih banyak terjadi pada kelompok yang tidak diberi intervensi *bedaquiline* dibandingkan dengan yang diberi

bahwa tambahan intervensi BDQ memberi pengaruh yang besar sebagai proporsi dari pasien CC (Culture Conversion) dan lebih

sedikit terjadinya *relapse* pada kelompok BDQ. BDQ tidak hanya mengurangi waktu CC tetapi juga mencegah adanya *relapse* selama berbulan-bulan setelah perawatan BDQ dihentikan.<sup>[32]</sup> Menurut Diacon et al, penambahan BDQ untuk pasien TB MDR juga menunjukkan hasil dengan sputum CC yang lebih cepat serta tingkat CC yang lebih tinggi pada minggu ke 24. Intervensi dengan BDQ ini memberikan efek yang signifikan dengan kejadian kambuh yang lebih sedikit.<sup>[33]</sup> Pada hasil studi oleh Diacon et al pada tahun 2012, terdapat 3 subyek yang mengalami *relapse* pada minggu ke-24 sebelum menghentikan perawatan.<sup>[34]</sup> Menurut hasil studi yang dilakukan oleh Conradie et al pada tahun 2020 terdapat 2 pasien yang mengalami kekambuhan, salah satunya dikonfirmasi mengalami kambuh dengan rantai bakteri M tuberculosis yang sama. *Relapse* terjadi pada bulan ke 6 setelah selesai perawatan.<sup>[35]</sup> Sedangkan dari hasil studi Guglielmetti, L et al 2017, pasien tidak ada yang mengalami *relapse* saat diberikan intervensi BDQ. Namun, ada kejadian kegagalan intervensi akibat pemberian *linezolid*, *p-aminosalicylic acid*, dan *amikacin* yang menyebabkan terjadinya neuropatipерiferal, gangguan pencernaan, serta gangguan pendengaran. Pasien yang sebelumnya telah mencapai awal CC menunjukkan resistensi terhadap BDQ pada bulan ke -14 setelah perawatan.<sup>[36]</sup> Kami melakukan meta-analisis pada 5 studi dengan kejadian *relapse* sebagai luarannya dengan total 11 pada kelompok *bedaquiline* dan 27 pada kelompok kontrol. Pada kelompok studi Guglielmetti, L et al 2017 dan Conradie, F. et al 2020 menggunakan

proses penyetaraan dengan studi Diacon, A. H. et al 2012 sebagai kelompok kontrol bagi kedua studi tersebut. *Odds ratio* menunjukkan hasil 0.40 (95% CI: 0.21, 0.75; p=0.004). Meskipun begitu, uji heterogenitas pada kelima studi tersebut menunjukkan tidak adanya heterogenitas ( $I^2=0\%$ ).

### Angka Kematian

MDR-TB diketahui merupakan penyakit dengan resiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan *tb-susceptible* dengan tingkat kasus *adverse event* yang tinggi.<sup>[37]</sup> Penggunaan *bedaquiline* untuk mengatasi penyakit ini diketahui dapat menurunkan tingkat mortalitas MDR-TB.<sup>[38]</sup> Tetapi, penggunaan *bedaquiline* dalam terapi MDR-TB juga diketahui memiliki resiko yaitu reaksi obat yang merugikan, sampai menyebabkan kematian.<sup>[39]</sup>

19 penelitian yang menggunakan intervensi *bedaquiline* pada pasien MDR-TB, 10 diantaranya melaporkan kejadian mortalitas sebagai luaran penelitiannya. Secara keseluruhan tingkat mortalitas dari intervensi *bedaquiline* berada di bawah 10% dan rata-rata dibawah 5%. Tingkat mortalitas tertinggi dilaporkan oleh Diacon et al. pada tahun 2014 dengan persentase 9% atau 12/132 pasien dan mortalitas pada kelompok *bedaquiline* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok placebo.<sup>[24]</sup> Akan tetapi, penyebab kematian pasien tidak berhubungan dengan pemberian obat. Hal ini selaras dengan penelitian oleh Pym et al. pada tahun 2015 dan Diacon et al. pada tahun 2012 yang menemukan bahwa mortalitas pada kelompok *bedaquiline* lebih tinggi dibandingkan pada kelompok placebo tetapi tidak ditemukan hubungan

antara kasus kematian dan pemberian *bedaquiline*.<sup>[40, 23]</sup> Selain itu, penelitian dari Kang et al. pada tahun 2020 dengan tingkat mortalitas 8% juga menemukan bahwa kebanyakan mortalitas pada pasien MDR-TB berhubungan dengan usia lanjut dan komorbiditas.<sup>[41]</sup> Penelitian multinasional Koirala et al pada tahun 2021 menunjukkan bahwa dari 38 kasus kematian 18 kematian di Estiwani berasal dari kelompok *bedaquiline* tetapi dengan prevalensi HIV yang lebih tinggi dibandingkan negara lain. Namun, studi ini memiliki keterbatasan yaitu terdapat kasus kematian tidak dapat dihubungkan dengan terapi pengobatan. Sementara itu, pada 5 studi lainnya tidak menggunakan kelompok control sebagai pembanding kasus kematian. Dengan demikian,<sup>[42]</sup> mortalitas dan terapi *bedaquiline* belum memiliki hubungan yang jelas dan masih perlu diteliti lebih lanjut.

## 5. KESIMPULAN

Kajian sistematis dan meta-analisis ini secara keseluruhan mendukung pemberian BDQ pada pasien TB MDR. Kami menemukan bahwa pemberian BDQ mampu memberikan dampak positif yang signifikan terhadap kemungkinan terjadinya kultur konversi, kemungkinan *relapse*, dan angka kematian.

## DAFTAR PUSTAKA

1. M. Pai, M. A. Behr, D. Dowdy, K. Dheda, M. Divangahi, C. C. Boehme, A. Ginsberg, S. Swaminathan, M. Spigelman, H. Getahun, D. Menzies dan M. Raviglione, "Tuberculosis," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, no. 1, p. 16076, 2016.
2. World Health Organization, "Global Tuberculosis Report 2021," World Health Organization, Geneva, 2021.
3. World Health Organization, "TB Country, Regional and Global Profiles," 2021. [Online]. Available: [www.worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles](http://www.worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles). [Diakses 1 February 2022].
4. A. O. Abraham, A. U. Nasiru, A. K. Abdulazeez, O. O. Seun dan D. W. Ogonna, "Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis," *American Journal of Biomedical Science & Research*, vol. 7, no. 5, pp. 378-383, 2020.
5. N. Dookie, S. Rambaran, N. Padayatchi, S. Mahomed dan K. Naidoo, "Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, no. 5, pp. 1138-1151, 2018.
6. K. Dheda, T. Gumbo, N. R. Gandhi, M. Murray, G. Theron, Z. Udawadia, G. B. Migliori dan R. Warren, "Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis," *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2, no. 4, pp. 321-338, 2014.
7. A. P. Khairani, P. Santoso dan E. P. Setiawati, "Role of Risk Factors

- in the Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *International Journal of Integrated Health Science*, vol. 5, no. 2, pp. 57-63, 2017.
8. K. J. Seung, S. Keshavjee dan M. L. Rich, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 5, no. 9, p. a017863, 2015.
  9. C. M. Rumende, “Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis,” *Acta Medica Indonesiana*, vol. 50, no. 1, pp. 1-2, 2018.
  10. J. Heyckendorf, C. Lange dan J. Martensen, “Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *Academic Press*, vol. 19, pp. 239-253, 2014.
  11. J. v. d. Boogaard, G. S. Kibiki, E. R. Kisanga, M. J. Boeree dan R. E. Aarnoutse, “New Drugs against Tuberculosis: Problems, Progress, and Evaluation of Agents in Clinical Development,” *American Society for Microbiology Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, no. 3, pp. 849-862, 2009.
  12. Kemenkes Republik Indonesia, “Manajemen Terpadu Pengendalian TB Resistan Obat (MTPTRO),” TBC Indonesia, 2021. [Online]. Available: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/informasi/teknis/tb-mdr/>. [Diakses Januari 2022].
  13. World Health Organization WHO, “Tuberculosis: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB),” WHO, Januari 2018. [Online]. Available: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb)). [Diakses Januari 2022].
  14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, “Rencana Aksi Nasional Pengendalian Tuberculosis Indonesia 2011-2014,” Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, 2011.
  15. Centers for Disease Control and Prevention CDC, “Drug-Resistant TB,” U.S. Department of Health & Human Services, Januari 2017. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>. [Diakses Januari 2022].
  16. World Health Organization WHO, WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module, Geneva: WHO, 2020.
  17. J. G. & C. J. H. Jang, “Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis,” *Journal of Yeungnam Medical Science*, vol. 37, no. 4, p. 277-285, 2020.
  18. R. D. Riley, K. G. Moons, K. I. E. Snell, J. Ensor, L. Hooft, D. G. Altman, J. Hayden, G. S. Collins dan t. P. A. Debray, “A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies,” *BMJ*, vol. 364, p. k4597, 2019.
  19. J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks dan D. G. Altman, “Measuring inconsistency in

- meta-analyses,” *BMJ*, vol. 327, p. 557, 2003.
20. S. V. Patel, K. B. Nimavat, A. B. Patel, K. Mehta, K. Shringarpure dan L. K. Shukia, “Sputum Smear and Culture Conversion in Multidrug Resistance Tuberculosis Patients in Seven Districts of Central Gujarat, India: A Longitudinal Study,” *Indian Journal of Community Medicine*, vol. 43, pp. 117-119, 2018.
  21. T. Y. Akalu, K. F. Muchie dan K. A. Gelaye, “Time to sputum culture conversion and its determinants among Multi-drug resistant Tuberculosis patients at public hospitals of the Amhara Regional State: A multicenter retrospective follow up study,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 6, 2018.
  22. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch dan R. Patientia, “The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 23, 2009.
  23. A. H. Diacon, P. R. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. F. Patientia, R. Mahanyele, N. Bantubani, R. Narasimooloo, T. De Marez, R. van Heeswijk, N. Lounis, P. Meyvisch, K. Andries dan D. F. McNeeley, “Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no. 6, pp. 3271-3276, 2012.
  24. A. H. Diacon, A. Pym, M. P. Grobusch, J. M. de los Rios, E. Gotuzzo, I. Vasilyeva, V. Leimane, K. Andries, N. Bakare, T. De Marez, M. Haxaire-Theeuwes, N. Lounis, P. Meyvisch, E. De Paepe, R. P. van Heeswijk dan B. Dannemann, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline,” *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 8, pp. 723-732, 2014.
  25. L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. L. Du dan M. Lachat, “Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis,” *European Respiratory Journal*, vol. 49, 2016.
  26. F. Conradie, A. H. Diacon, N. Ngubane, P. Howell, D. Everitt dan A. M. Crook, “Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 10, 2020.
  27. J. Li, G. Yang, Q. Cai, Y. Wang, Y. Xu dan R. Zhang, “Safety, efficacy, and serum concentration monitoring of bedaquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis,” *International Journal of Infectious Disease*, vol. 110, pp. 179-186, 2021.
  28. L. Fu, T. Weng, F. Sun, P. Zhang, H. Li, Y. Li dan Q. Yang, “Insignificant difference in culture conversion between

- bedaquilline-containing and bedaquilline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis,” *International Journal of Infectious Disease*, vol. 111, pp. 138-147, 2021.
29. E. H. Lee, S. H. Yong, A. Y. Leem, S. H. Lee, S. Y. Kim dan K. S. Chung, “Improved Fluoroquinolone-Resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis treatment Outcomes,” *Open Forum Infectious Disease*, 2019.
30. Australian Government Department of Health, “health.gov.au,” Commonwealth of Australia, 2006. [Online]. Available: <https://www1.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/mental-pubs-p-mono-toc~mental-pubs-p-mono-rel~mental-pubs-p-mono-rel-def>. [Diakses 2022].
31. J. P. S. E. O. A. C. M. M. J. M. C. J. A. & B. T. R. W. G. Millet, “Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European city: reinfection or relapse?,” *PloS one*, vol. 8, no. 6, 2013.
32. P. Meyvisch, C. Kambili, K. Andries, N. Lounis, M. Theeuwes, B. Dannemann, A. Vandebosch, W. V. d. Elst, G. Molenberghs dan A. Alonso, “Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 7, 2018.
33. A. H. Diacon, A. Pym, M. P. Grobusch, J. M. d. l. Rios, E. Gotuzzo, M. Vasilyeva, V. Leimane, K. Andries dan N. Bakare, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline,” *The new england journal of medicine*, 2014.
34. A. H. Diacon, P. R. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. F. Patientia, R. Mahanyele, N. Bantubani, R. Narasimooloo, T. D. Marez, R. v. Heeswijk, N. Lounis, P. Meyvisch, K. Andries dan D. F. McNeeleyd, “Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no. 6, 2012.
35. F. Conradie, A. H. Diacon, N. Nguban, P. Howell, D. Everitt, A. M. Crook, C. M. Mendel, E. Egizi, J. Moreira dan J. Timm, “Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 10, 2020.
36. L. Guglielmetti, M. Jaspard, D. L. Dû, M. Lachâtre, D. Marigot-Outtandy, C. Bernard, N. Veziris, J. Robert, Y. Yazdanpanah, E. Caumes dan M. Fréchet-Jachym, “Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis,” *European*

- Respiratory Journal*, vol. 49, 2017.
37. K. Chung-Delgado, S. Guillen-Bravo, A. Revilla-Montag dan A. Bernabe-Ortiz, "Mortality among MDR-TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 3, p. e0119332, 2015.
  38. M.-G. Wang, S.-Q. Wu dan J.-Q. He, "Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis," *BMC Infectious Diseases*, vol. 21, no. 1, p. 970, 2021.
  39. J. Jones, V. Mudaly, J. Voget, T. Naledi, G. Maartens dan K. Cohen, "Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases," *BMC Infectious Diseases*, vol. 19, no. 1, p. 544, 2019.
  40. A. S. Pym, A. H. Diacon, S.-J. Tang, F. Conradie, M. Danilovits, C. Chuchottaworn, I. Vasilyeva, K. Andries, N. Bakare, T. De Marez, M. Haxaire-Theeuwes, N. Lounis, P. Meyvisch, B. Van Baelen, R. P. van Heeswijk dan B. Dannemann, "Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis," *European Respiratory Journal*, vol. 47, no. 2, pp. 564-574, 2016.
  41. H. Kang, K.-W. Jo, D. Jeon, J.-J. Yim dan T. S. Shim, "Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea," *Respiratory Medicine*, vol. 167, p. 105956, 2020.
  42. S. Koirala, S. Borisov, E. Danila, A. Mariandyshev, B. Shrestha, N. Lukhele, M. Dalcolmo, S. Shakya, S. Miliauskas, L. Kuksa, S. Manga, A. Aleksa, J. Denholm, H. Khadka, A. Skrahina, S. Diktanas, M. Ferrarese, J. Bruchfeld, A. Koleva, A. Piubella, G. S. Koirala, Z. Udwardia, D. Palmero, M. Munoz-Torrico, R. GC, G. Gualano, V. Grecu, I. Motta, A. Papavasileiou, Y. Li, W. Hoefsloot, H. Kunst, J. Mazza-Stalder, M. Payen, O. Akkerman, E. Bernal, V. Manfrin, A. Mattelli, H. Mustafa Hamdan, M. Nieto Marcos, J. Cadiñanos Loidi, J. Cebrian Gallardo, R. Duarte, N. Escobar Salinas, R. Gomez Rosso, R. Laniado-Laborín, E. Martínez Robles, S. Quirós Fernandez, A. Rendon, I. Solovic, M. Tadolini, P. Viggiani, E. Belilovski, M. Boeree, Q. Cai, E. Davidavičienė, L. Forsman, J. De Los Rios, J. Drakšienė, A. Duga, S. Elamin, A. Filippov, A. Garcia, I. Gaudiesiute, B. Gavazova, R. Gayoso, V. Gruslys, J. Jonsson, E. Khimova, G. Madonsela, C. Magis-Escurra, V. Marchese, M. Matei, C. Moschos, B. Nakčerienė, L. Nicod, F. Palmieri, A. Pontarelli, A. Šmite, M. Souleymane, M. Vescovo, R. Zablockis, D. Zhurkin, J. Alffenaar, J. Caminero, L. Codecasa, J. García-García, S. Esposito, L. Saderi, A. Spanevello, D. Visca, S. Tiberi, E. Pontali, R. Centis, L. D'Ambrosio, M. van den Boom, G. Sotgiu dan

G. Migliori, "Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global

cohort," *Pulmonology*, vol. 27, no. 5, pp. 403-412, 2021.



## Lampiran 1. Kriteria CONSORT

<b>CONSORT</b>	<i>Diacon, A. H. et al. 2009</i>	<i>Meyvisch, P. et al. 2018</i>	<i>Diacon, A. H. et al. 2014</i>	<i>Diacon, A. H. et al. 2012</i>
<b>Title and Abstract</b>	0.5	0.5	0.5	1
<b>Introduction</b>				
<i>Background and Objective</i>	1	1	1	1
<b>Methods</b>				
<i>Trial Design</i>	1	1	0.5	1
<i>Participants</i>	1	0.5	1	1
<i>Intervention</i>	1	1	1	1
<i>Outcomes</i>	1	1	1	1
<i>Sample size</i>	1	0.5	0.5	0.5
<b>Randomization</b>				
<i>Sequence Generation</i>	0.5	1	0.5	0.5
<i>Allocation concealment mechanism</i>	1	0	0	0
<i>Implementation</i>	1	0	0	0
<i>Blinding</i>	0.5	0	1	1
<i>Statistical Methods</i>	0.5	0.5	1	0.5
<b>Results</b>				
<i>Participant flow</i>	1	1	1	1
<i>Recruitments</i>	1	0	1	1
<i>Baseline data</i>	1	1	1	1
<i>Numbers analysed</i>	1	1	1	1
<i>Outcomes and estimation</i>	1	1	1	1
<i>Ancillary analyses</i>	1	1	1	0
<i>Harms</i>	1	0	1	1
<b>Discussion</b>				
<i>Limitations</i>	0	1	1	1
<i>Generalisability</i>	1	1	0	0
<i>Interpretation</i>	1	1	1	1
<b>Other Information</b>				
<i>Registration</i>	0	1	1	0
<i>Protocol</i>	0	1	1	1
<i>Funding</i>	1	1	1	1
<b>Total</b>	20	18	20	18.5

## Lampiran 2. Kriteria TREND

<b>TREND</b>	<i>Pym, A. S. et al. 2015</i>	<i>Moodliar, R. et al. 2021</i>	<i>Conradie, F. et al. 2020</i>	<i>Liu, Y. et al. 2020</i>	<i>Tsuyuguchi, K. et al. 2019</i>	<i>Fu, L. et al. 2021</i>
<b>Title and Abstract</b>						
<i>Title and Abstract</i>	0.6	1	1	0.6	1	1
<b>Introduction</b>						
<i>Background</i>	1	1	1	1	1	1
<b>Methods</b>						
<i>Participants</i>	1	1	1	1	1	0.75
<i>Intervention</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Objective</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Outcome</i>	1	1	0.6	1	1	1
<i>Sample Size</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Assignment Method</i>	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1
<i>Blinding (masking)</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Unit of analysis</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Statistical Method</i>	0.6	0.6	0.75	1	0.3	1
<b>Results</b>						
<i>Participant flow</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Recruitment</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Baseline data</i>	0.75	0.75	0.5	0.75	0.75	0.75
<i>Baseline equivalence</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Numbers analyzed</i>	1	1	1	1	0.5	1
<i>Outcomes and estimation</i>	1	1	1	0.3	1	1
<i>Ancillary analysis</i>	1	1	1	0	1	1
<i>Adverse events</i>	1	1	1	1	1	1
<b>Discussion</b>						
<i>Interpretation</i>	0.75	0.75	0.5	0.75	0.75	1
<i>Generalizability</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Overall evidence</i>	1	1	1	1	1	1
<b>Total</b>	18.3		17.95	17	17.9	19.5

## Lampiran 3. Kriteria STROBE

<b>STROBE</b>	<i>Guglielmetti, L. et al. 2017</i>	<i>Lee, H. H. et al. 2020</i>
<b>Title and Abstract</b>	0.5	0.5
<b>Introduction</b>		
<i>Background/rationale</i>	1	1
<i>Objectives</i>	1	1
<b>Methods</b>		
<i>Study design</i>	1	1
<i>Setting</i>	1	1
<i>Participants</i>	1	1
<i>Variables</i>	1	1
<i>Data Sources/ measurement</i>	1	1
<i>Bias</i>	0	1
<i>Study Size</i>	1	0
<i>Quantitative Variables</i>	1	1
<i>Statistical Methods</i>	0.6	0.4
<b>Results</b>		
<i>Participants</i>	1	1
<i>Descriptive Data</i>	1	1
<i>Outcome Data</i>	1	1
<i>Main Results</i>	0.6	0.6
<i>Other Analysis</i>	0	0
<b>Discussion</b>		
<i>Key Results</i>	1	1
<i>Limitations</i>	1	1
<i>Interpretation</i>	1	1
<i>Generalisability</i>	1	1
<b>Other</b>		
<i>Funding</i>	0	1
<b>Total</b>	17.7	18.5

# POTENSI PEMANFAATAN *SOLID LIPID NANOPARTICLES* SEBAGAI SOLUSI OPTIMALISASI BIOAVAILABILITAS OBAT ANTIDEPRESAN SSRI DALAM MENINGKATKAN EFEKTIVITAS PENGOBATAN DEPRESI: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

Nathaniel Gilbert Dyson<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, Indonesia

## Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

## Email Korespondensi:

nathanielgilbert88@gmail.com

## Riwayat Artikel

Diterima: 26 – 11 – 2022

Selesai revisi: 15 – 07 – 2023

## DOI :

10.53366/jimki.v10i2.556

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Saat ini, lebih dari 264 juta orang penderita secara global tercatat mengalami gangguan depresi mayor. Tatalaksana farmakologis yang menjadi pilihan utama pada kasus depresi seperti antidepresan masih terkendala bioavailabilitas yang rendah terutama pada otak. Penelitian terbaru menunjukkan potensi *solid lipid nanoparticles* (SLN) sebagai agen pembawa obat antidepresan yang spesifik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas pada otak.

**Metode:** Kajian literatur ini disusun berdasarkan pencarian artikel pada basis data internasional, seperti PubMed, Scopus, dan Cochrane selama 10 tahun terakhir hingga 11 November 2022. Kriteria inklusi studi meliputi studi klinis maupun *in vitro* yang mengukur perbedaan bioavailabilitas obat antidepresan dengan dan tanpa SLN.

**Pembahasan:** Pada penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini, diketahui bahwa SLN dapat membawa duloxetine masuk melalui sawar darah otak dengan efektif. Hal ini dibuktikan dari uji *behavioral despair test* dan konsentrasi BDNF yang menunjukkan adanya penyembuhan depresi yang signifikan dan bisa menyamai tikus normal atau kontrol. Selain itu, pada uji keamanan atau *biosafety*, SLN juga telah terbukti aman untuk digunakan pada percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, yaitu melalui administrasi dermal terutama, dan oral maupun parenteral, meskipun masih memerlukan studi lebih lanjut.

**Simpulan:** Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa SLN merupakan solusi optimalisasi bioavailabilitas obat antidepresan SSRI yang sangat potensial. Penelitian klinis lanjutan sangat diperlukan untuk memastikan efikasi dan keamanan dari penggunaan SLN sebagai carrier obat antidepresan pada manusia, khususnya pada administrasi oral dan parenteral karena masih kurangnya data hingga saat ini.

**Kata Kunci:** nanopartikel lipid padat, depresi, antidepresan, bioavailabilitas

# **POTENTIAL UTILIZATION OF SOLID LIPID NANOPARTICLES AS A SOLUTION TO OPTIMIZE THE BIOAVAILABILITY OF ANTIDEPRESSANT DRUG SSRI IN IMPROVING THE EFFECTIVENESS OF DEPRESSION TREATMENT: A LITERATURE REVIEW**

## **ABSTRACT**

**Background:** Currently, more than 264 million people globally suffer from major depressive disorder. Pharmacological treatments that are the main choice in cases of depression such as antidepressants are still constrained by low bioavailability, especially in the brain. Recent research shows the potential of solid lipid nanoparticles (SLN) as a specific antidepressant drug carrier agent and is able to increase bioavailability in the brain.

**Methods:** This literature review was compiled based on article searches in international databases, such as PubMed, Scopus, and Cochrane for the last 10 years until November 11, 2022. Study inclusion criteria included clinical and in vitro studies that measured differences in bioavailability of antidepressant drugs with and without SLN.

**Discussion:** In the research that has been conducted to date, it is known that SLN can carry duloxetine through the blood brain barrier effectively. This is evidenced by the behavioral despair test and BDNF concentrations that show a significant cure for depression and can match normal or control rats. In addition, in the biosafety test, SLN has also been shown to be safe for use in in vitro and in vivo experiments, namely through dermal administration mainly, and oral and parenteral, although it still requires further study.

**Conclusion:** In conclusion, SLN is a very potential solution to optimize the bioavailability of SSRI antidepressant drugs. Further clinical research is needed to confirm the efficacy and safety of using SLN as a carrier for antidepressant drugs in humans, especially in oral and parenteral administration due to the lack of data to date.

**Keywords:** solid lipid nanoparticles, major depressive disorder, antidepressant, bioavailability

## **1. PENDAHULUAN**

Saat ini, lebih dari 264 juta orang penderita secara global tercatat oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengalami gangguan depresi mayor.<sup>[1]</sup> Tidak mengherankan jika depresi dinobatkan sebagai penyebab utama disabilitas di seluruh dunia dan

menyumbangkan kontribusi yang signifikan bagi beban kesehatan global.<sup>[2]</sup> Gangguan depresi mayor merupakan suatu isu kesehatan mental berupa gangguan suasana hati yang dicerminkan dalam perasaan sedih dan rasa tidak peduli pada lingkungan sekitarnya. Di samping itu, berbagai gejala gangguan kesehatan mental lainnya, seperti

stres akut, PTSD (*post-traumatic stress disorder*), ansietas, dan termasuk juga depresi, ditemukan meningkat secara signifikan selama pandemi COVID-19.<sup>[3,4]</sup> Faktor penyebabnya sangat beragam, mulai dari kekhawatiran akan keselamatan diri dan keluarga, hingga beratnya mencari uang untuk bertahan hidup dan ditinggalkan oleh orang terdekat.<sup>[3,5]</sup>

Gangguan depresi mayor dapat diatasi melalui terapi, baik secara farmakologis maupun nonfarmakologis. Secara nonfarmakologis, terapi perilaku seperti *cognitive behavioral therapy* (CBT)<sup>[6]</sup>, aktivitas fisik yang meningkatkan hormon endorfin<sup>[7]</sup>, serta asupan nutrisi yang sehat<sup>[8]</sup>, dapat dianjurkan kepada pasien. Di sisi lain, terapi farmakologis depresi secara sederhana terdiri atas obat-obat yang memiliki efek antidepresan. Beberapa kelompok obat yang termasuk seperti SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), MAOI (*monoamine oxidase inhibitors*), antidepresan trisiklik (TCA) merupakan contoh golongan obat yang selama ini digunakan dalam mengontrol dan memperbaiki gejala depresi. Namun, menurut *American Psychological Association* (APA), obat golongan SSRI merupakan terapi lini pertama yang lebih direkomendasikan menimbang efek samping yang relatif lebih rendah sehingga lebih aman digunakan.<sup>[9]</sup> Obat golongan SSRI bekerja dengan menghambat penyerapan serotonin sehingga meningkatkan kadarnya di otak, dimana serotonin merupakan neurotransmitter monoamino yang penting dalam regulasi suasana hati dan mencegah depresi.<sup>[10]</sup>

Salah satu obat antidepresan SSRI yang sering digunakan adalah

duloxetine sebagai pengobatan lini pertama untuk depresi. Selain untuk depresi, obat ini juga telah digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan, fibromyalgia dan neuropati perifer yang terkait dengan diabetes.<sup>[11,12]</sup> Namun, duloxetine masih memiliki beberapa kekurangan, yaitu kelarutan air yang buruk sekitar 130 $\mu$ g / mL pada suhu 25 ° C, metabolisme ekstensif oleh enzim pada hati, dan rentan mengalami degradasi pada pH asam. Hal-hal ini menyebabkan variabel dan bioavailabilitas oral dari duloxetine masih cukup rendah.

Selain itu, sawar darah otak juga dilaporkan menghambat akses obat antidepresan ke otak setelah pemberian oral maupun parenteral. Fenomena ini menambah penyulit dalam mekanisme kerja obat antidepresan. Sawar darah otak sendiri terdiri dari sel endotel yang terikat erat dan dikelilingi oleh sejumlah perisit, astrosit, dan sel mast yang memungkinkan hanya molekul spesifik yang dapat menembus dan masuk ke dalam parenkim otak. Ekspresi pompa efflux, terutama P-gp dan MRP, pada permukaan apikal sel endotel otak menghalangi transportasi transeluler obat melintasi sawar darah otak. Obat antidepresan golongan SSRI lain, seperti fluoxetine, diketahui dapat merangsang sintesis dan pelepasan IGF-I dari perifer yang mengindikasikan adanya hambatan pada pemasukan obat melalui sawar darah otak. Maka dari itu, hambatan yang berat dapat berpotensi membatasi pengiriman obat antidepresan ke dalam otak sehingga menurunkan efektivitas dan respons terapeutik yang dari obat antidepresan.<sup>[13,14]</sup>

Terdapat beberapa pendekatan yang umum digunakan dalam mengatasi kelarutan serta bioavailabilitas obat yang rendah, salah satunya yaitu penggunaan solid lipid nanoparticle (SLN). SLN terdiri dari inti lipid padat yang ditutupi oleh cangkang surfaktan. SLN sangat potensial sebagai pembawa obat karena sifat biokompatibilitas yang baik, daya penggabungan obat yang tinggi, pelepasan obat yang berkelanjutan, peningkatan stabilitas fisik dan kimia, dan peningkatan perlindungan obat dalam lingkungan fisiologis.<sup>[15]</sup> Lebih penting lagi, karena ukuran partikelnya yang kecil dan sifat lipidnya, SLN memiliki kemampuan yang melekat untuk menembus sawar darah otak sehingga dapat bisa menjadi salah satu solusi untuk masalah obat antidepresan.<sup>[16]</sup> Hal ini membuat penulis tertarik untuk mendalami lebih jauh lagi mengenai potensi penggunaan SLN dalam administrasi obat antidepresan golongan SSRI sebagai solusi untuk meningkatkan bioavailabilitasnya pada organ target.

## 2. METODE

Kajian literatur ini disusun berdasarkan pencarian artikel pada basis data internasional, seperti PubMed, Scopus, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan adalah *solid lipid nanoparticles*, antidepresan, dan bioavailabilitas. Kriteria inklusi yang digunakan dalam pencarian literatur ini yaitu literatur yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir, menguji efektivitas penggunaan *solid lipid nanoparticles* untuk meningkatkan bioavailabilitas obat antidepresan pada pasien dengan gangguan depresi. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah studi yang tidak tersedia dalam bentuk akses

penuh dan studi dalam bahasa selain Inggris dan Indonesia.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 Mekanisme Kerja SLN Sebagai *Nanocarrier*

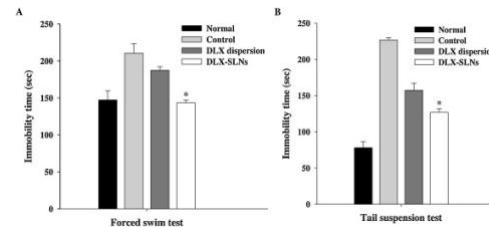
Pemanfaatan nanopartikel dalam berbagai bidang, termasuk bidang kedokteran, telah berkembang dengan sangat pesat akhir-akhir ini. Dalam menjawab masalah bioavailabilitas obat yang rendah dalam organ target, para peneliti mulai mempertimbangkan pemanfaatan nanopartikel sebagai agen pembawa (*carrier*) obat ke situs kerjanya karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sangat baik. Penelitian mengenai potensi kombinasi *nanocarrier* pada berbagai jenis obat, termasuk antidepresan telah mendapatkan hasil yang memuaskan dan layak dilanjutkan dalam tahapan penelitian lebih lanjut.<sup>[17]</sup>

Salah satu nanopartikel yang berada pada prioritas utama penelitian saat ini adalah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). SLN adalah kelompok partikel lipid berbentuk bola yang bersifat padat pada suhu ruang dan memiliki ukuran antara 10 hingga 1000 nm.<sup>[19]</sup> SLN terdiri dari komponen matriks lipid padat yang distabilkan oleh agen pengemulsi seperti fosfolipid atau alkohol. SLN termasuk dalam golongan agen pembawa (*carrier*) koloid, namun memiliki keunggulan signifikan di antara jenis lainnya, seperti biokompatibilitas dan stabilitas molekul yang baik, mampu membawa partikel obat lipofilik maupun hidrofilik, serta harga produksi yang terjangkau.<sup>[17]</sup>

Pada penelitian Venkateswarlu dan Manjunath, SLN sebagai *nanocarrier* obat

menunjukkan kerja yang sangat baik dalam meningkatkan bioavailabilitas obat dan mempertahankan efek *sustained release* dari obat yang bersifat lipofilik. Sejak itulah mulai banyak dikembangkan penelitian untuk memanfaatkan SLN sebagai agen pembawa obat antipsikotik yang memiliki target organ sebagian besar pada otak. Secara anatomi, otak manusia terlindungi oleh adanya sawar darah otak yang berfungsi melindungi otak dari berbagai zat toksik yang beredar dalam pembuluh darah, termasuk mikroorganisme dan obat. Mekanisme nanopartikel dalam meningkatkan penetrasi obat ke otak dapat dijelaskan dalam beberapa mekanisme yang diusulkan oleh Kreuter et al, seperti (1) Nanopartikel dapat mengalami transcytosis atau endositosis melalui lapisan sel endotel sehingga obat yang terkandung di dalamnya dapat ikut menembus sawar darah otak; (2) Nanopartikel mampu menghambat sistem efluks transmembran; atau (3) Nanopartikel dapat membuka *tight junction* antara sel endotel sehingga obat dapat menembus sawar.<sup>[20]</sup>

Dengan demikian, formulasi SLN sebagai *nanocarrier* menjadi solusi yang paling potensial saat ini untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan target organ otak, termasuk obat antidepresan. Sistem pengantaran obat yang lebih optimal dapat meningkatkan efek terapeutik obat sehingga dosis obat yang diberikan dapat diturunkan. Penurunan dosis ini pada akhirnya juga akan mengurangi efek samping obat tersebut sehingga kebermanfaatannya bagi pasien semakin baik.<sup>[21]</sup>



**Gambar 1.** Pengaruh DLX-SLN pada waktu imobilitas tikus pada uji renang paksa (A) dan uji suspensi ekor (B) pada model tikus perilaku depresi yang diinduksi LPS<sup>[23]</sup>

### 3.2 SLN Sebagai *Nanocarrier* Obat Antidepresan

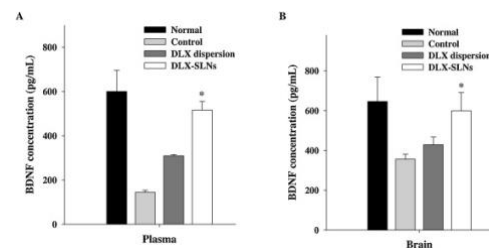
Beberapa penelitian telah menguji efek in vitro dari penggunaan SLN pada beberapa agen antidepresan yang umum digunakan. Penelitian Rana, et. al., meneliti kemampuan SLN untuk menjadi pembawa atau carrier dari duloxetine pada tikus coba. Tikus yang digunakan adalah tikus dengan sifat depresif terinduksi akibat LPS. Penelitian ini menguji beberapa biomarker depresi pada otak salah satunya adalah brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pada otak dan plasma serta melihat manifestasi psikologis menggunakan *behavioral despair test* (BDT). BDT yang digunakan melihat waktu imobilitas dari tikus dengan perilaku depresi yang diinduksi LPS. Imobilitas adalah keadaan perilaku depresif dan digunakan sebagai indikator depresi.<sup>[22]</sup> Efek pemberian duloxetine dengan solid lipid nanoparticle (DLX-SLN) pada waktu imobilitas tikus dalam uji *force swim test* dan *tail suspension test* ditunjukkan pada **Gambar 1**. Hasilnya menunjukkan bahwa, pada *forced swim test*, tikus pada kelompok DLX-SLN secara substansial memiliki pengurangan waktu imobilitas yang signifikan dibandingkan dengan tikus



kontrol dan tikus yang diberi DLX saja. Waktu imobilitas tikus pada kelompok pemberian DLX-SLN bahkan sebanding dengan tikus pada kelompok normal. Demikian pula pada *tail suspension test*, tikus yang diberi perlakuan DLX-SLN menunjukkan penurunan waktu imobilitas yang signifikan dalam uji dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan DLX saja. Hasil uji *forced swim test* dan *tail suspension test* menunjukkan peningkatan efektivitas antidepresan duloxetine in vivo setelah pemberian solid lipid nanoparticle.<sup>[23]</sup>

BDNF sebagai anggota faktor neurotropik memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup neuron, proliferasi, diferensiasi, dan plastisitas. Temuan klinis menunjukkan bahwa regulasi ekspresi BDNF di otak dapat berkontribusi pada patofisiologi dan pengobatan depresi.<sup>[24]</sup> Penelitian Rana, et. al., Selanjutnya juga menguji aktivitas antidepresan in vivo DLX-SLN dengan mengukur konsentrasi BDNF dalam plasma dan korteks prefrontal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus dengan pemberian LPS kronis pada kelompok kontrol secara signifikan menurunkan konsentrasi BDNF dalam plasma dan otak dibandingkan dengan kelompok normal. Seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 2**, perlakuan DLX-SLN menghasilkan peningkatan konsentrasi BDNF pada plasma 3,58 dan 1,67 kali lipat dibandingkan dengan kontrol dan DLX saja. Konsentrasi BDNF pada otak kelompok DLX-SLN juga meningkat 1,68 dan 1,42 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol dan perlakuan dispersi DLX saja. Hasil juga menunjukan bahwa

konsentrasi BDNF plasma dan otak setelah pengobatan DLX-SLN sebanding dengan tikus normal. Dari hasil tersebut, DLX-SLN berhasil meningkatkan konsentrasi BDNF pada tikus model depresi dengan LPS dan hasil ini konsisten dengan yang diperoleh dalam *behavioral despair test*.<sup>[23]</sup>



**Gambar 2.** Konsentrasi BDNF dalam plasma (A) dan otak (B) pada tikus coba<sup>[23]</sup>

Salah satu strategi yang bisa digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas rendah pada antidepresan adalah dengan melewati metabolisme tahap pertama oleh hati. Zolmitriptan merupakan salah satu antidepresan yang umum digunakan untuk mengobati depresi pada kasus migrain. Obat ini memiliki bioavailabilitas yang rendah akibatkan metabolisme tahap pertama oleh hati. Penelitian oleh Mostafa et, al., mencoba zolmitriptan dengan pembawa solid lipid nanoparticles (SLN) melalui jalur permeasi mukosa hidung melalui daerah olfaktorius. Harapannya adalah jalur ini dapat melewati metabolisme hati yang meningkatkan bioavailabilitas zolmitriptan. Formulasi Zol-SLN diuji dengan berbagai parameter. Salah satunya adalah pemeriksaan histologis jaringan otak menunjukkan bahwa Zol-SLN dapat mencapai target otak yang lebih tinggi dalam waktu 24 jam. Analisis histopatologi dilakukan pada bagian jaringan otak dengan pemberian Zol-SLNs gel dan

kontrol berupa plain gel 3% bebas dari obat. Pemeriksaan histopatologi pada sel piramidal normal jaringan hipokampus diperlihatkan dengan gambar a menunjukkan tidak adanya kemunculan obat setelah 1 jam. Seiring dengan bertambahnya waktu jumlah kondensasi pada setiap lapisan jaringan hipokampus. Hingga pada akhirnya granula-granula obat terlihat pada 24 jam seperti yang ditunjukkan oleh gambar f. Hasil ini menunjukkan bahwa obat zolmitriptan mencapai target otak yang lebih tinggi dalam waktu 24 jam yang membantu meningkatkan efektivitas dalam pengobatan, khususnya pada banyak pasien yang menderita mual muntah yang dapat membuat pengobatan oral tidak efektif.<sup>[25]</sup>

### 3.3 Aspek *Biosafety* Penggunaan SLN

SLN merupakan agen pembawa koloid yang secara umum telah terbukti aman dalam percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, seperti yang dilaporkan oleh Doktorovova et al. Pada uji *in vitro*, konsentrasi SLN di bawah 1 mg/ml menunjukkan tidak adanya efek samping yang signifikan dan merugikan. Namun, ditemukan juga bahwa ukuran partikel yang lebih besar dari 500 nm mengindikasikan sedikit intoleransi pada kultur sel percobaan. Hal ini mungkin terjadi akibat adanya agregasi dan sedimentasi nanopartikel berukuran besar. Selain itu, penggunaan kombinasi lebih dari satu jenis surfaktan tidak direkomendasikan karena terbukti kurang kompatibel.<sup>[26]</sup>

Di samping itu, pengujian keamanan SLN *in vivo*, yaitu melalui administrasi via dermal, oral, parenteral, dan pulmonal, tidak menunjukkan efek biotoksitas yang berarti, kecuali terjadinya efek

samping pada sebagian subjek percobaan yang dikaitkan dengan kesalahan pemilihan zat eksipien dan dosis SLN. Selain efek tersebut, tidak ditemukan efek merugikan lainnya sehingga dapat disimpulkan bahwa SLN terbukti aman untuk digunakan melalui berbagai rute administrasi, meskipun rute teraman adalah via dermal. Hal ini dikaitkan dengan ketersediaan bahan eksipien obat via dermal yang lebih luas dibandingkan via oral atau parenteral.<sup>[26]</sup>

### 3.3 Limitasi SLN Sebagai *Nanocarrier*

Secara umum, SLN merupakan kombinasi agen pembawa koloid terbaik dengan keunggulan yang tertinggi dan kelemahan yang minimal. Limitasi yang mungkin terjadi pada penggunaan SLN sebagai *nanocarrier*, seperti disampaikan pada hasil penelitian Mukherjee et al, berupa kapasitas dosis muat yang rendah, efek pengeluaran obat setelah transisi polimer selama masa penyimpanan, dan kandungan air dispersi yang relatif tinggi.<sup>[17]</sup>

Selain itu, pada penelitian Doktorovova et al, dilaporkan juga bahwa salah satu kelemahan SLN sebagai agen pembawa obat yaitu induksi stres oksidatif yang ditunjukkan melalui terjadinya reaksi inflamasi pada sebagian kecil sampel percobaan. Namun, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dikarenakan keterbatasan data dan bukti yang tersedia sejauh ini. Selain itu, aspek hemokompatibilitas SLN juga memerlukan pengembangan lebih lanjut karena hingga saat ini masih gagal memenuhi kriteria untuk diaplikasikan secara parenteral.<sup>[26]</sup>

#### 4. KESIMPULAN

Hingga saat ini, pengobatan gangguan depresi secara farmakologis, yaitu dengan obat antidepresan masih menemui banyak tantangan, seperti bioavailabilitas yang rendah pada otak sebagai organ target. Perkembangan teknologi nano dalam bidang kesehatan sangat pesat, salah satunya adalah nanopartikel lipid padat atau SLN. Dalam berbagai penelitian, SLN terbukti mampu bertindak sebagai *nanocarrier* obat yang bekerja secara spesifik dan efektif menuju organ target obat yang dibawanya, termasuk bagi obat golongan antidepresan.

Pada penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini, diketahui bahwa SLN dapat membawa duloxetine masuk melalui sawar darah otak dengan efektif. Hal ini dibuktikan dari uji *behavioral despair test* dan konsentrasi BDNF yang menunjukkan adanya penyembuhan depresi yang signifikan dan bisa menyamai tikus normal atau kontrol. Selain itu, pada uji keamanan atau *biosafety*, SLN juga telah terbukti aman untuk digunakan pada percobaan *in vitro* maupun *in vivo*, yaitu melalui administrasi dermal terutama, dan oral maupun parenteral, meskipun masih memerlukan studi lebih lanjut. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa SLN merupakan solusi optimalisasi bioavailabilitas obat antidepresan SSRI yang sangat potensial.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Depression [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;
3. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;
4. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*. 2020.
5. Johnson SU, Ebrahimi O V., Hoffart A. PTSD symptoms among health workers and public service providers during the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;
6. Santoft F, Axelsson E, Öst LG, Hedman-Lagerlöf M, Fust J, Hedman-Lagerlöf E. Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: Systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2019.
7. de Oliveira LDSSCB, Souza EC, Rodrigues RAS, Fett CA, Piva AB. The effects of physical activity on anxiety, depression,

- and quality of life in elderly people living in the community. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019;
8. LaChance LR, Ramsey D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World J Psychiatry.* 2018;
  9. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia V, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian Journal of Psychiatry.* 2017.
  10. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. *Basic and Clinical Pharmacology.* 2018.
  11. De Donatis D, Florio V, Porcelli S, Saria A, Mercolini L, Serretti A, et al. Duloxetine plasma level and antidepressant response. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;
  12. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
  13. Xue W, Wang P, Li B, Li Y, Xu X, Yang F, et al. Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: An insight from molecular dynamics simulation study. *Phys Chem Chem Phys.* 2016;
  14. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Clinical significance of in vitro and in vivo findings. *British Journal of Pharmacology.* 2012.
  15. Rizvi SZH, Shah FA, Khan N, Muhammad I, Ali KH, Ansari MM, et al. Simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced anti-hyperlipidemic activity in hyperlipidemia animal model. *Int J Pharm.* 2019;
  16. Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *Journal of Controlled Release.* 2017.
  17. Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009.
  18. Montasser I, Shahgaldian P, Perret F, Coleman AW. Solid lipid nanoparticle-based calix[n]arenes and calix-resorcinarenes as building blocks: Synthesis, formulation and characterization. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):21899–942.
  19. Natarajan J, Baskaran M, Humtsoe LC, Vadivelan R, Justin A. Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2017;
  20. Kreuter J, Gelperina S. Use of nanoparticles for cerebral cancer. In: *Tumori.* 2008.
  21. Annu, Rehman S, Md S, Baboota S, Ali J. Analyzing Nanotherapeutics-Based Approaches for the Management of Psychotic Disorders. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019.
  22. Yankelevitch-Yahav R,

- Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp*. 2015;
23. Rana I, Khan N, Ansari MM, Shah FA, Din F ud, Sarwar S, et al. Solid lipid nanoparticles-mediated enhanced antidepressant activity of duloxetine in lipopolysaccharide-induced depressive model. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2020;
24. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016;
25. Mostafa DAE, Khalifa MKA, Gad SS. Zolmitriptan brain targeting via intranasal route using solid lipid nanoparticles for migraine therapy: Formulation, characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Int J Appl Pharm*. 2020;
26. Doktorovová S, Kovačević AB, Garcia ML, Souto EB. Preclinical safety of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Current evidence from in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;

# HERBAL BALM INNOVATION FROM JERIANGAU (*ACORUS CALAMUS*) EXTRACT: A REVIEW OF SUPPORTIVE MEDICAL POTENTIAL AS AROMATHERAPY AND PAIN RELIEF

## Use of Herbs as Raw Materials for Supportive Therapy

Refa Rahmaddiansyah,<sup>1</sup> Wahida Rahmi,<sup>1</sup> Nisriinaa Yurensi,<sup>1</sup> Rauza Sukma  
Rita,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang

### Korespondensi:

Rauza Sukma Rita

### Email Korespondensi:

rauzasukmarita@med.unand.ac.id

### Riwayat Artikel

Diterima: 28 – 12 – 2023

Selesai revisi: 17 – 11 – 2023

### DOI :

10.53366/jimki.v10i2.719

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Indonesia merupakan daerah yang memiliki beragam jenis tanaman obat, namun hingga saat ini baru sekitar 1.200 spesies yang dimanfaatkan sebagai bahan baku obat tradisional atau jamu. *A. calamus* (Acoraceae) atau jeriangu merupakan tanaman obat yang mempunyai rimpang. Jeriangu dimanfaatkan sebagai bahan baku obat tradisional untuk berbagai keperluan terapi. Hal ini dikarenakan jeriangu mengandung bahan kimia glikosida, flavonoid, saponin, tanin, polifenol, dan minyak atsiri yang dapat digunakan sebagai aromaterapi.

**Pembahasan:** Jeriangu merupakan ramuan tahunan yang digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman ini merupakan tanaman aromatik dengan rasa pedas. Rimpang jeriangu mempunyai sifat antispasmodik, aromatik, ekspektoran, antimal, obat penenang, efek stimulan, penyakit jiwa, diare, dan bronkitis. Minyak atsiri Jeriangu berfungsi sebagai pereda nyeri sakit gigi dan sakit kepala. Rimpang tanaman Jeriangu mengandung minyak atsiri 1,2,4-trimetoksi-5-(1-profenil)-benzena atau lebih dikenal dengan asarone. Asarone merupakan kandungan utama pada daun sedangkan acorenon merupakan kandungan utama pada rimpang. Hal ini menunjukkan adanya efek antikolinergik seperti atropin. Senyawa Jeriangu mempunyai sifat analgesik, sedatif dan neurodepresif yang dapat memberikan efek sedatif. Pada neonatus yang menderita diare, efek spasmolitik dan antisekresi dari ekstrak dapat mengurangi frekuensi buang air besar encer, penghambatan respons terhadap berbagai spasmogen, dan relaksasi saluran napas.

**Simpulan:** Jeriangu dengan kandungan minyak atsiri dan beberapa komponen bioaktif seperti asarone dan isocalamendiol berpotensi sebagai pereda nyeri dan aromaterapi.

**Kata Kunci:** aromaterapi, asarone, balsem herbal, jeriangu, pereda nyeri.

# HERBAL BALM INNOVATION FROM JERIANGAU (*ACORUS CALAMUS*) EXTRACT: A REVIEW OF SUPPORTIVE MEDICAL POTENTIAL AS AROMATHERAPY AND PAIN RELIEF

## Use of Herbs as Raw Materials for Supportive Therapy

### ABSTRACT

**Background:** Indonesia is an area that has various types of medicinal plants, but until now only about 1,200 species are used as raw materials for traditional medicines or herbs. *A. calamus* (Acoraceae) or jeriangau is a medicinal plant that has a rhizome. Jeriangau is used as a raw material for traditional medicine for various therapeutic purposes. This is because jeriangau contains chemical glycosides, flavonoids, saponins, tannins, polyphenols, and essential oils that can be used as aromatherapy.

**Discussion:** Jeriangau is an annual herb used as a traditional medicine. This plant is an aromatic plant with a spicy taste. Jeriangau rhizome has anti-spasmodic, aromatic, expectorant, anti-nausea, sedative properties, stimulant effects, mental illness, diarrhea, and bronchitis. Jeriangau essential oil serves as a pain reliever for toothaches and headaches. The rhizome of the Jeriangau plant contains 1,2,4-trimethoxy-5-(1-prophenyl)-benzene essential oil or better known as asarone. Asarone is the main content in leaves while acorenon is the main content in rhizomes. It suggests the presence of atropine-like anticholinergic effects. Jeriangau compound has analgesic, sedative and neurodepressive properties which can have a sedative effect. In neonates with diarrhea, the spasmolytic and antisecretory effect of the extract can reduce the frequency of watery bowel movements, inhibitory responses to different spasmogens, and airway relaxation.

**Conclusion:** Jeriangau with essential oil and several bioactive components such as asarone and isocalamendiol has the potential as a pain reliever and aromatherapy.

**Keywords:** aromatherapy, asarone, herbal balm, jeriangau, pain reliever.

### 1. INTRODUCTION

Indonesia is known as a place where medicinal plants grow so it got the nickname live laboratory. About 30,000 kinds of medicinal plants are owned by Indonesia. With this rich flora, of course, Indonesia has the potential to develop products of herbs of equal quality with modern medicine. However, these natural resources yet optimally utilized for the public interest. Just about 1200 species of medicinal plants are

utilized and researched as traditional medicine Our ancestors have used traditional medicine from natural plants for generations to maintain stamina and treat several diseases.<sup>[1,2]</sup>

Traditional herbal medicine is commonly known as an herbal medicine. The use of herbal medicine is not only used for humans, but herbal medicine has begun to be widely used known among poultry breeders. Middle and lower scale farmers generally use this plant as

traditional medicine for their livestock. They rarely use factory drugs because they are considered expensive. Research on the use of herbal medicine in various test animals has been carried out on broilers, ducks, quail in rabbits, and cows. The higher the cost drugs and drug prices chemicals, and lots of side effects the results of using chemical drugs, now is people's time make use of medicinal plants.<sup>[3,4]</sup>

The usage of natural products, principally herbal medicines is one of the ancient therapies used by humanity.<sup>[5]</sup> During recent years, people are eager to use herbal medicines due to their lower complications and fewer side effects than synthetic drugs.<sup>[6]</sup> Regarding to the increasing demand for medicinal plants and related compounds phytopharmaceutical studies and the use of these remedies for the management of many diseases, including painful neuropathy have been growing throughout the world.<sup>[7]</sup>

Pain, an unpleasant sensation and emotional experience that in our daily life, is an alert of tissue injury to prevent further or impending tissue damage.<sup>[8]</sup> Acute pain is a useful biologic purpose and self-limiting in nature that arises in response to a specific injury. Chronic pain, in contrast, may be considered as a disease state. It may outlast the usual duration of recovery, if accompanied with a disease or injury.<sup>[9]</sup> The definition of chronic neuropathic pain is "pain that comes from direct consequence of a lesion or disease which affect the somatosensory system".<sup>[10]</sup> It may be classified as central or peripheral, depending on the site of the lesion. The most causes of chronic neuropathic pain are metabolic disease, viral, trauma,

severe ischemic insults, and autoimmune diseases.<sup>[11,12]</sup> Neuropathic pain usually does not have effective treatment, because of heterogeneous etiology and complex underlying pathophysiology, moreover, the unwanted side effect profiles limit the use of available drugs.<sup>[13,14]</sup> One of the alternative ways to choose is the pain reliever, especially using herbals.

Jeriangau (*Acorus calamus*) is one of the herbal plants that have been used massively as traditional medicine agents. Traditionally, Jeriangau was widely used as a medicine for skin and abdominal pain. Jeriangau rhizome was useful as a spasmolytic, carminative, and useful for sedation, digestive, sedative, increase appetite, tonic, antiinflammatory, relieve nasal congestion, and antiseptic ingredients. Jeriangau rhizome contains essential oils, saponins, and flavonoids.<sup>[15]</sup>

Phongpaichit et al. also reported that the methanol extract of the rhizome Jeriangau active as inhibitors of growth of filamentous fungi (*Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum*, and *Penicillium marneffeii*).<sup>[16]</sup> Venskutonis and Dagilyte reported that the essential oil content of dry rhizome of Jeriangau, collected in Lithuania was  $1.20 \pm 0.12\%$ , while the leaves ranged from 0.56 to 1.01% depending on the vegetation period.  $\delta$ asarone [(Z)-asarone] was the main constituent in the leaves (from 27.4 to 45.5%), whereas the main compound of the rhizomes was acorenone (20.86%) followed by isocalamendiol (12.75%).<sup>[17]</sup>

The utilization of jeriangau related to essential oils and the bioactive components contained in it



can be used as a pain reliever and aromatherapy. This active ingredient can be made in the form of such as cream or balm. Based on the Indonesian pharmacopoeia of ointments, unguentum is a semi-solid preparation that is easily applied and used as an external medicine. The drug substance must be dissolved or homogeneously dispersed in a suitable ointment base.<sup>[18]</sup> The balm material was chosen because it is very easy to use and can be applied all over the body by simply rubbing it on.<sup>[19]</sup> Therefore, in this study the researchers made an innovation as a solution to the problems above.

## 2. DISCUSSION

### Utilization of Jerangau (*Acorus calamus*)

Indonesia is a tropical country with the highest biodiversity in the world (Murdopo, 2014), most of which are medicinal plants. There are 30,000 medicinal plants grown in Indonesia, but only 1,200 are used as raw materials for herbal medicines.<sup>[20]</sup> The jeriangau plant (*Acorus calamus* L.) is one of the medicinal plants that can be used in herbal medicine. It has many properties, and its rhizome is rich in essential oils. Jeriangau rhizome essential oil contains the active ingredients -asarone (82%), colamenole (5%), colamen (4%), colameone (1%), methyl eugenol (1%), and eugenol (1%).<sup>[21]</sup>

According to the Chape. Et al study, about 78 chemical components were detected from the rhizomes of *Acorus calamus* L. by headspace method. The major components are as follows: 75.8% asarone, 79% benzen, 25,8 % trans- $\beta$ -Ocimene, 20,5% Isocalamendiol, 20,1 % Methyleugenol, 22,6% 3-Carene 17.40%  $\beta$ -asarone and 17.1%  $\alpha$ -Pinene. In terms of the characteristics of the components contained in this

plant and studies show that *Acorus calamus* could be a potential source of novel antibacterial, antioxidant ve anticancer agent.<sup>[22]</sup>

The rhizome of the Jeriangau plant contains 1,2,4-trimethoxy-5-(1-prophenyl)-benzene essential oil or better known as asarone. The essential oil content of dried jeriangau rhizome is  $1.20 \pm 0.12\%$  while the content in the leaves is 0.56-1.01% depending on the growth phase.

Asarone is the main content in leaves (27.4-45.5%), while acorenon is the main content in rhizomes (20.86%) followed by isocalamendiol (12.75%). It is well known for its medicinal properties such as the remission of fever, besides being used as an emetic in dyspepsia and also as a sedative, nerve tonic, antimicrobial agent, and expectorant. Recent research reported that the ethanol extract of *Acorus calamus* L. has antidiabetic action.<sup>[23,24]</sup>

Empirically green jeriangau leaves (*Acorus calamus* L.) are used by the community to treat several diseases, one of which is skin disorders such as inflammation (anti-inflammatory) by applying squeezed jeriangau leaves on the part to be treated. Green jeriangau leaves (*Acorus calamus* L.) contain flavonoid and saponin compounds which have antibacterial and anti-inflammatory activity.<sup>[25]</sup>

### Extract of *Acorus calamus* as Pain Reliever

Pain is the most common complaint found in health services. The most common types of acute and chronic pain based on etiology and clinical presentation include nociceptive, inflammatory and neuropathic syndromes. Nociceptive pain, frequently accompanied by

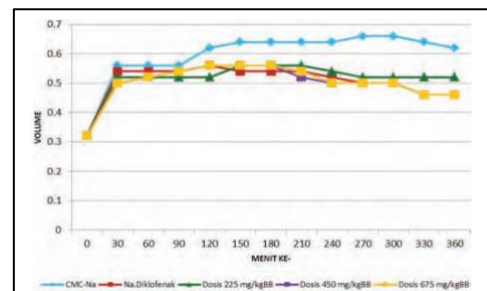
inflammation, occurs because of stimulation of unaltered nociceptors by external stimuli and/or release of pain-causing substances.<sup>[25]</sup>

Inflammation is a response to tissue damage due to various harmful stimuli, both stimuli chemical, mechanical, infectious, or foreign bodies such as bacteria and viruses. Signs of the process. inflammation include rubor, calor, tumor, dolor, and functio laesa. Drugs to cope inflammation is usually anti-inflammatory non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and steroids. However, the two drug classes have the potential cause side effects; anti-inflammatory steroids can cause ulcers peptic ulcer, decreased immunity, osteoporosis, atrophy of muscle and fat tissue, increase intraocular pressure, and is diabetic.<sup>[26]</sup>

One of the nutritious plants that can used as an anti-inflammatory drug is Jeriangau (*Acorus sp.*) as pain reliever. Phytochemical screening results show the presence of flavonoid compounds in the rhizome Jeriangau (*Acorus sp.*) capable of increase blood platelets in animals test. Jeriangau Rhizome (*Acorus sp.*) contains alkaloids, essential oils, tannins, flavonoids, and saponins. Compounds it is based on research suspected efficacious as anti-inflammatory. Rhizome Jeriangau (*Acorus calamus*) has activity anti-inflammatory and antipyretic in white rats, compounds with anti-inflammatory effects are thought to from the content of essential oils or oils essential.<sup>[25]</sup>

Kumar, et al, said that 80% ethanol extract of Jeriangau leaves (*Acorus calamus*) has anti-inflammatory activity in albino mice; It is suspected that the compound

efficacious are flavonoids and terpenoids.<sup>[20]</sup>



**Figure 1.** Graph of the average change in the volume of the test animal images.<sup>[27]</sup>

Compounds suspected of having activity anti-inflammatory in rhizome ethanol extract Jeriangau is a flavonoid. Mechanism the action of flavonoids is to inhibit the release of arachidonic acid and lysosomal secretion and Inhibits the proliferative and exudative phases of the inflammatory process. Flavonoid compounds also inhibits the cyclooxygenase (COX) enzyme and lipoxygenase. The enzyme cyclooxygenase is an enzyme that catalyzes formation of prostaglandins and their products arachidonic acid metabolism, whereas lipoxygenase enzymes that form leukotrienes that play a role in the process inflammation and allergy in asthma. Thus, if the two enzymes is inhibited, the trigger for inflammation is not will form and the inflammatory process can reduced.<sup>[27-29][28,29]</sup>

Compounds of other groups in ethanol extract the rhizome of the alleged Jeriangau has an anti-inflammatory effect, namely essential oils (terpenoids) and saponins; group compound terpenoids can inhibit the production of TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) which is a proinflammatory cytokines, in addition to terpenes can inhibit the enzyme cyclooxygenase (COX) which is a

trigger for inflammation. While the compounds of the saponin group inhibit inflammation by inhibits the formation of exudate and increase in vascular permeability blood.<sup>[27,30]</sup>

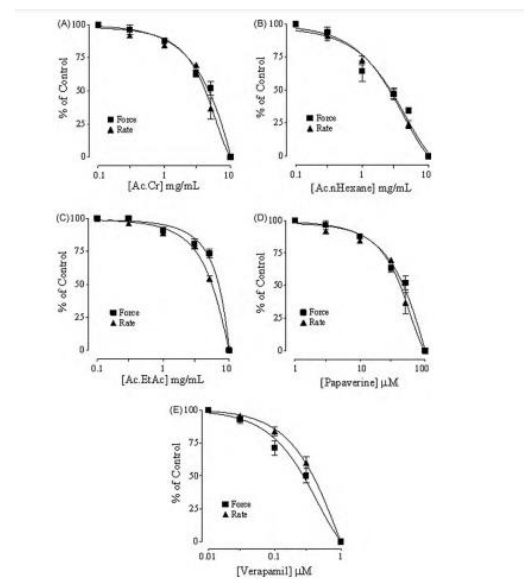
### Beneficial Effects of Herbal Balm Jeriangau on the Respiratory Tract

*Acorus calamus* Linn. (Araceae) is a semi-aquatic herb with aromatic rhizomes that grow creeping and branching has been known for at least 2000 years. Aromatic rhizomes are often referred to as calamus or sweet-scented. It has been used for centuries as an herbal remedy for disorders of the respiratory tract, such as: asthma, cough, throat irritation, bronchitis and as an expectorant.<sup>[30]</sup>

The use of *Acorus calamus* has been known as a remedy for respiratory disorders, but there are not many studies that discuss the therapeutic potential of gizzard in overcoming this respiratory disorder. A study by Shah et al 2010 in an in vivo experiment conducted a test of the effect of gizzard on the trachea of pigs. Experimental animals were induced with high  $K^+$  and CCh procontraction, and the effect of crude extract of *Acorus calamus* had an effect that could inhibit the constriction, which depended on the given concentration.<sup>[31]</sup>

The use of *Acorus calamus* is traditionally used for hyperactive airway disorders, assays *A. calamus* plant extracts were tested on tracheal preparations causing precontractual relaxation induced by high  $K^+$  and CCh. The pre-contraction inhibitory potential of *A. calamus* was found to be higher with respect to  $K^+$ , this is similar to the effect of verapamil. Airway contraction induced by high  $K^+$  ( $>30$  mM) depends on  $Ca^{++}$  entry into cells via voltage-dependent

calcium channels (VDCs) and a certain compound that can inhibit high  $K^+$ -induced contraction is a compound that is considered a CCB (Calcium Channel Blockers).<sup>[32]</sup> Thus,  $K^+$ -induced inhibition of precontraction by *A. calamus*, at low concentrations, reflects limited  $Ca^+$  entry via VDC, although additional mechanisms cannot be ruled out.<sup>[30]</sup>



**Figure 2.** Inhibitory effect of (A) the ethylacetate (Ac.EtAc) fraction of the crude extract of *Acorus calamus*, (B) atropine and (C) rolipram on the high  $K^+$  and carbachol (CCh)-induced contractions in isolated guinea-pig tracheal preparations. Symbols represents  $\pm$ SE,  $n = 4-7$ .<sup>[31]</sup>

Some of the compounds contained in *A. calamus* are testing, one of the n-hexane compound in *A. calamus* (Ac.n-hexane) is equipotential for high  $K^+$  and CCh-induced contraction, similar to the action of papaverin as a dual inhibitor of PDE (phosphodiesterase)<sup>[33]</sup> and calcium channels suggesting possible PDE-like inhibitory effects in addition to CCBs. The PDE inhibitory effect of Ac.n-hexane was further studied when the pretreatment shifted the isoprenaline-induced inhibition of

CRC to the left, similar to the effect caused by the crude extract papaverine, i.e. verapamil without potentiating the effect, because PDE inhibitors are known to potentiate the effects of isoprenaline.<sup>[31,34]</sup>

Meanwhile, other compounds from *A. calamus* have different effects, namely ethylacetate (Ac.EtAc) fractions. Ethylacetate has a contraction inhibitory effect induced by CCh at a markedly lower concentration with an insignificant effect at high precontraction  $K^+$ , this action is similar to that of atropine. This suggests the presence of atropine-like anticholinergic effects, in addition to other mechanisms on *A. calamus*. This anticholinergic effect was further indirectly confirmed when pre-treatment of tracheal tissue with Ac.EtAc, at lower concentrations, caused a parallel shift to the right without altering the maximum response, similar to that induced by atropine, muscarinic receptor antagonist and non-drug shift. parallel with suppression of maximum response at higher concentrations, suggesting the presence of an additional nonspecific relaxant component.<sup>[31]</sup>

Experimental results in the trachea, PDE4, which is a cAMP-specific PDE, is the dominant isoenzyme in most inflammatory cells, involved in airway disease, which contributes to approximately 50% of the total PDE activity, an amount similar to reported for the human airway. There is evidence to suggest that anticholinergic agents, particularly atropine, are known to synergize the effects of rolipram, a selective PDE4 inhibitor to exert a relaxing effect on airway smooth muscle.<sup>[35]</sup>

The hypothesis of the study of Shah, et al 2010 was found that the strong nature of Ac.EtAc against CCh-induced contraction was due to additional inhibition of PDE4 inhibitory constituents such as rolipram. When rolipram was tested against CCh-induced contraction, it caused a partial inhibitory effect with a maximum response reaching about 50%, while it was found to be without any effect on the high  $K^+$ -induced contraction effect. The complete inhibition of CCh-induced contraction may be due to the synergistic effect of the anticholinergic atropine and the rolipram-like PDE4 inhibitory effect of Ac.EtAc, whereas the partial inhibitory effect of rolipram is solely due to inhibition of PDE4, thus suggesting the presence of a specific rolipram-like PDE4 inhibitor. The PDE inhibitory effect of Ac.EtAc was further confirmed when pre-treatment of tracheal tissue with Ac.EtAc led to the potentiation of an isoprenaline-induced inhibitory response, similar to that caused by rolipram. These data suggest that Ac.EtAc has PDE4 inhibitory activity like rolipram, which is also evident from the non-parallel shift with suppression of maximum response, a non-specific characteristic of PDE inhibitor inhibitory responses to different spasmogens.<sup>[31]</sup>

Airway relaxation is associated with a net increase in cAMP concentrations as a consequence of inhibition of PDE and  $Ca^{++}$  movement. Recent studies have helped to understand the important role of PDE4 in addition to non-specific PDE in airway function and its inhibitors are one of the new candidates for asthma treatment. Similarly, cholinergic innervation is

the predominant neural bronchoconstrictor in humans and rodents associated with asthma. Anticholinergic agents are now considered important bronchodilators for the treatment of asthma. Thus, the presence of non-specific PDE4 inhibitors such as papaverine, such as rolipram and anticholinergic constituents in *Acorus calamus* provides a possible pharmacological basis for its traditional use in airway disorders. PDE inhibitors themselves are considered to be highly effective bronchodilators but have limited therapeutic use in patients with cardiac disorders such as stimulatory events (tachycardia), as a side effect.<sup>[36]</sup>

### **Herbal Balm as Pain Reliever and Aromatherapy**

Aromatherapy is a holistic healing treatment that uses natural plant extracts to promote health and well-being. It is sometimes called essential oil therapy. Aromatherapy uses aromatic essential oils medicinally to promote a healthy body, mind, and spirit. It improves physical and emotional health. Nowadays, the use of alternative and complementary therapies with mainstream medicine has gained the momentum. Aromatherapy is one of the complementary therapies which use essential oils as the major therapeutic agents to treat several diseases.<sup>[21]</sup>

The essential or volatile oils are extracted from the *A. calamus*. Inhalation, local application and baths are the major methods used in aromatherapy that utilize these oils to penetrate the human skin surface with marked aura. Once the oils are in the system, they remodulate themselves and work in a friendly manner at the

site of malfunction or at the affected area. This type of therapy utilizes various permutation and combinations to get relief from numerous ailments like depression, indigestion, headache, insomnia, muscular pain, respiratory problems, skin ailments, swollen joints, urine associated complications etc.<sup>[24]</sup>

The use of extracts *A. calamus* in the form of an inhaler is preferred, because considering some of the side effects caused if some components enter the bloodstream in large quantities. The biochemical component of *A. calamus* is asarone. This compound has analgesic, sedative and neurodepressive properties which can have a sedative effect. In neonates with diarrhea, the spasmolytic and antisecretory effect of the extract can reduce the frequency of watery bowel movements.<sup>[36]</sup>

Moreover, *A. calamus* contains steroid compounds that can worsen the underlying disease or predispose to infection. *A. calamus*'s neurodepressive properties tend to result in reduced activity and seizures in neonates that mimic meningitis.<sup>[37,38]</sup> Therefore, public health education on the harmful effects of *A. calamus* should be given, and the pediatrician should be made aware of this dangerous practice.

### **3. CONCLUSION**

Jeriangau (*Acorus calamus*) can be used as the main ingredient in making herbal balm. The main content is essential oil and several bioactive components such as asarone and isocalamendiol which can provide a warm effect so that it has the potential to be used as aromatherapy and pain reliever in acute and chronic pain. The

formulation of the balm preparation is made using the main ingredient of jeriangau extract with other additives to increase efficacy and efficiency.

## REFERENCES

- Bambani A. Only 10% of Indonesia's Biodiversity Revealed: BRIN. TheIndonesia.id. 2022.
- Tobing IS, Sukara E. Industri Berbasis Keanekaragaman Hayati, Masa Depan Indonesia. *Vis Vitalis*. 2008;01(2):1–12.
- Latifah S, Hartini KS, Sadeli A, Yuandani. Identification of medicinal plants used by the community for indigenous poultry health management. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2021;1122(1).
- Bayoa DLM, C.L.K.Sarayar, M.Najoan, W.Utiah. The addition effectiveness of curcuma xanthorrhiza roxb and curcuma zedoaria rox flours in commercial ration on performances og broilers. *J zotek*. 2014;34(Mei).
- Li JWH, Vederas JC. Drug discovery and natural products: End of an era or an endless frontier? *Vol. 325, Science*. 2009.
- Boyd A, Bleakley C, Gill C, Mcdonough S, Hurley DA, Bell P, Mcveigh JG, Hannon-Fletcher M. Herbal medicinal products or preparations for neuropathic pain and fibromyalgia. *Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
- Garg G, Adams JD. Treatment of neuropathic pain with plant medicines. *Chin J Integr Med*. 2012;18(8).
- Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(8).
- Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation. *Vol. 90, Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Vol. 70, Neurology*. 2008.
- Mulla SM, Buckley DN, Moulin DE, Couban R, Izhar Z, Agarwal A, Panju A, Wang L, Kallyth SM, Turan A, Montori VM, Sessler DI, Thabane L, Guyatt GH, Busse JW. Management of chronic neuropathic pain: A protocol for a multiple treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(11).
- Forouzanfar F, Amin B, Ghorbani A, Ghazavi H, Ghasemi F, Sadri K, Mehri S, Sadeghnia HR, Hosseinzadeh H. New approach for the treatment of neuropathic pain: Fibroblast growth factor 1 gene-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2018;22(2).
- Quintans JSS, Antonioli ÂR, Almeida JRGS, Santana-Filho VJ, Quintans-Júnior LJ. Natural products evaluated in neuropathic pain models - a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*.

- 2014;114(6).
14. Vranken JH. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. In: *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015.
  15. Muchtaromah B, Ahmad M, S EK, A YM, A VL. Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties of *Acorus calamus*, *Curcuma mangga*, and *Allium sativum*. *KnE Life Sci*. 2017;3(6).
  16. Phongpaichit S, Pujenjob N, Rukachaisirikul V, Ongsakul M. Antimicrobial activities of the crude methanol extract of *Acorus calamus* Linn. *Songklanakarini J Sci Technol*. 2005;27.
  17. Venskutonis PR, Dagilyte A. Composition of essential oil of sweet flag (*acorus calamus* L.) leaves at different growing phases. *J Essent Oil Res*. 2003;15(5).
  18. Kemenkes RI. *Farmakope Indonesia edisi VI*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020.
  19. Jumardin W, Amin S, Syahdan NM. Formulation of Balm from Basil Leaf Extract (*Ocimum sanctum* Linn) and Its Use as Traditional Medicine. *J Ilm As-Syifaa*. 2015;7(1).
  20. Altaf M, Manoharadas S, Zeyad MT. Green synthesis of cerium oxide nanoparticles using *Acorus calamus* extract and their antibiofilm activity against bacterial pathogens. *Microsc Res Tech*. 2021;84(8):1638–48.
  21. Ledianasari, Tristiyanti D, Tanjung EM, Barani L. Microencapsulation of Jeringau Rhizome essential oils (*Acorus calamus* L.) using  $\beta$ -cyclodextrin. *Pharm Educ*. 2021;21(2):189–94.
  22. Chappie TA, Humphrey JM, Allen MP, Estep KG, Fox CB, Lebel LA, Liras S, Marr ES, Menniti FS, Pandit J, Schmidt CJ, Tu M, Williams RD, Yang F V. Discovery of a series of 6,7-dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A inhibitors. *J Med Chem*. 2007;50(2):182–5.
  23. Dong W, Yang D, Lu R. Chemical constituents from the rhizome of *acorus calamus* L. *Planta Med*. 2010;76(5):454–7.
  24. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015;5(8):601–11.
  25. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, Lanata L, Mayoral-Rojals V, Paladini A, Pergolizzi J V., Perrot S, Scarpignato C, Tölle T. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther*. 2019;36(10):2618–37.
  26. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):294–312.
  27. Safrina N, Susanti R, Sari R. Uji efek antiinflamasi ekstrak etanol rimpang jeringau merah (*Acorus* Sp.) terhadap radang kaki tikus jantan galur wistar yang diinduksi karagenan. *J*

- CDK-265. 2018;45(6)(6):409–13.
28. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph B V., Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022;27(9).
  29. Ribeiro D, Freitas M, Tomé SM, Silva AMS, Laufer S, Lima JLFC, Fernandes E. Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood. *Inflammation*. 2015;38(2):858–70.
  30. Lopatina KA, Safonova EA, Nevskaya K V., Stakheeva MN, Gur'ev AM, Zueva EP, Razina TG, Amosova EN, Krylov SG, Belousov M V. Effect of *Acorus calamus* L. Polysaccharide on CD274 and CD326 Expression by Lewis Lung Carcinoma Cells in Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2017;164(1):102–5.
  31. Shah AJ, Gilani AH. Bronchodilatory effect of *Acorus calamus* (Linn.) is mediated through multiple pathways. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(2):471–7.
  32. Godfraind T. Discovery and development of calcium channel blockers. *Front Pharmacol*. 2017;8(MAY):1–25.
  33. Hsu YT, Liao G, Bi X, Oka T, Tamura S, Baudry M. The PDE10A inhibitor, papaverine, differentially activates ERK in male and female rat striatal slices. *Neuropharmacology*. 2011;61(8):1275–81.
  34. Hsu CL, Yen GC. Induction of cell apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes by flavonoids is associated with their antioxidant activity. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(11).
  35. Dos Santos PDF, Francisco CRL, Coqueiro A, Leimann FV, Pinela J, Calhelha RC, Porto Ineu R, Ferreira ICFR, Bona E, Gonçalves OH. The nanoencapsulation of curcuminoids extracted from: *Curcuma longa* L. and an evaluation of their cytotoxic, enzymatic, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Funct*. 2019;10(2).
  36. Tanigasalam V, Vishnu Bhat B, Adhisivam B, Plakkal N, Harichandra Kumar KT. Vasambu (*Acorus calamus*) Administration: A Harmful Infant Rearing Practice in South India. *Indian J Pediatr*. 2017;84(10):802–3.
  37. Ukkirapandian K, E K, Udaykumar KP, Kandhi S, R M. The Neuroprotective Role of *Acorus calamus* in Developmental and Histopathological Changes in Autism-Induced Wistar Rats. *Cureus*. 2022;
  38. Sharma V, Singh I, Chaudhary P. *Acorus calamus* (The Healing Plant): A review on its medicinal potential, micropropagation and conservation. Vol. 28, *Natural Product Research*. 2014.



# POTENSI PEMANFAATAN *MYELOID LEUKEMIA-1* (MLC-1) INHIBITOR MELALUI JALUR APOPTOSIS INTRINSIK PADA TERAPI *METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER* (M-CRPC) : SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Bima Diokta Alparisi,<sup>1</sup> Teuku Adib Bariq Muzhaffar,<sup>1</sup> Nindy Putri Amalia,<sup>1</sup> Indra Jaya,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

<sup>2</sup>Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru

## Korespondensi:

*Bima Diokta Alparisi*

## Email Korespondensi:

*bimadiokta21@gmail.com*

## Riwayat Artikel

Diterima: 12 – 02 – 2024

Selesai revisi: 29 – 02 – 2024

## DOI :

10.53366/jimki.v10i2.736

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kanker prostat merupakan penyakit yang menyerang pria dengan prevalensi tertinggi ke-2 serta penyebab kematian ke-5 dengan perkiraan mencapai 1,4 juta kasus dan mortalitas berjumlah 375.000 di seluruh dunia. Terdapat 112 dari 185 negara melaporkan kejadian kanker prostat. Di Indonesia jumlah kasus kanker prostat mencapai 13.563 jiwa. Data menunjukkan bahwa 10-20% pasien dengan metastatik kanker prostat mengembangkan *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) selama 5 tahun serta memiliki keberlangsungan hidup sekitar 14 bulan. Namun belum terdapat terapi yang efektif dalam kasus mCRPC. Dengan adanya potensi yang dimiliki oleh *Myeloid Leukemia 1* (MLC-1) inhibitor yang menargetkan langsung pada jalur intrinsik apoptosis sehingga bisa menekan anti-apoptosis sel dapat dijadikan inovasi terapi pada mCRPC.

**Metode:** Kajian literatur yang bersumber dari *Google Scholar, Pub Med, Science Direct*. Tahapan pemilihan artikel yaitu identifikasi, skrining serta kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan 11 artikel.

**Pembahasan:** Pemanfaatan potensi MCL-1 sebagai terapi mCRPC tentunya membutuhkan senyawa yang akan bekerja sebagai inhibitor protein anti-apoptosis MCL-1. Senyawa-senyawa tersebut memiliki jalur inhibisi yang berbeda-beda untuk dapat menurunkan MCL-1. Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menjelaskan mekanisme senyawa yang berpotensi menjadi MCL-1 inhibitor melalui berbagai metode untuk membuktikan bahwasannya senyawa tersebut dapat menurunkan protein anti-apoptosis MCL-1 sehingga menghasilkan efek terapeutik terhadap mCRPC.

**Simpulan:** Dengan demikian, MLC-1 inhibitor diharapkan dapat menjadi sebuah inovasi dalam pengobatan terapi bagi pasien mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan.

**Kata Kunci:** Apoptosis, MLC-1 Inhibitor, mCRPC, Potensi

# POTENSI PEMANFAATAN *MYELOID LEUKEMIA-1* (MLC-1) INHIBITOR MELALUI JALUR APOPTOSIS INTRINSIK PADA TERAPI *METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER* (mCRPC) : SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

## ABSTRACT

**Background:** Prostate cancer is a disease that attacks men with the 2nd highest prevalence and the 5th cause of death with an estimated 1.4 million cases and 375,000 deaths worldwide. There are 112 of 185 countries reporting the incidence of prostate cancer. In Indonesia the number of prostate cancer cases reached 13,563 people. Data shows that 10-20% of patients with metastatic prostate cancer develop metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) over 5 years and have a survival of approximately 14 months. However, there is no effective therapy in mCRPC cases. With the potential of Myeloid Leukemia 1 (MLC-1) inhibitors which target directly the intrinsic pathway of apoptosis so that they can suppress anti-apoptotic cells, they can be used as a therapeutic innovation in mCRPC.

**Methods:** Literature review sourced from Google Scholar, Pub Med, Science Direct. The stages of article selection were identification, screening and suitability for inclusion and exclusion variables so that 11 articles were obtained.

**Discussion:** Utilizing the potential of MCL-1 as a mCRPC therapy certainly requires compounds that will work as inhibitors of the anti-apoptotic protein MCL-1. These compounds have different inhibitory pathways to reduce MCL-1. Various *in vitro* and *in vivo* studies explain the mechanism of compounds that have the potential to become MCL-1 inhibitors through various methods to prove that these compounds can reduce the anti-apoptotic protein MCL-1 thereby producing a therapeutic effect against mCRPC.

**Conclusion:** Thus, it is hoped that MLC-1 inhibitors can be an innovation in therapeutic treatment for mCRPC patients with better and more satisfying results.

**Keywords:** Apoptosis, MLC-1 Inhibitor, mCRPC, Potential

## 1. PENDAHULUAN

Tidak terkendalinya pertumbuhan dan perkembangan dari sel prostat sehingga terjadi abnormalitas menuju kanker prostat.<sup>[1]</sup> Faktor predisposisi terjadinya kanker ini disebabkan oleh usia. Bertambahnya jumlah usia akan berbanding lurus dengan kejadian kanker.<sup>[2]</sup> Saat ini sudah banyak ditemukan kasus prostat pada usia 40 tahun. Disamping hal tersebut faktor genetik, obesitas, pola diet dan riwayat keluarga yang pernah terkena kanker turut meningkatkan risiko terjadinya kanker tersebut.<sup>[2], [3]</sup>

Pada tahun 2020, kanker prostat merupakan penyakit dengan frekuensi terbanyak ke-2 dan penyebab kematian ke-5 bagi pria dengan perkiraan 1,4 juta kasus baru serta 375.000 kematian di seluruh dunia. Kanker ini paling sering didiagnosis pada pria lebih dari setengah negara di dunia (112 dari 185 negara).<sup>[4]</sup> Kemudian angka kejadian beragam dari 6,3 sampai 83,4 per 100.000 pria di seluruh wilayah dengan angka tertinggi ditemukan di Eropa Utara sedangkan

kematian tertinggi di Karibia.<sup>[5]</sup> Di negara berkembang seperti Indonesia, kanker prostat merupakan kasus kanker yang memiliki prevalensi yang tinggi yaitu dengan jumlah 13.563 jiwa.<sup>[5]</sup> Jumlah total pria (seluruh usia) di Indonesia 139.389 jiwa sedangkan untuk usia > 40 tahun yakni 49.056 jiwa.<sup>[6]</sup> Apabila dikalkulasikan pada seluruh usia pria akan didapatkan presentase 9,7% namun jika difokuskan pada pria yang berisiko tinggi yaitu usia >40 tahun didapatkan 27,6%.<sup>[7],[8]</sup>

Terapi pengobatan kanker prostat yang sensitif terhadap hormon dan bersifat metastatik yakni berupa *androgen deprivation therapy* (ADT) dengan tujuan untuk menekan jumlah testosteron ke level pengebirian yakni lebih rendah dari 50 ng/dL yang mengganggu *growth factor signalling* sehingga menginduksi apoptosis.<sup>[7]</sup> Salah satu contohnya yakni penggunaan docetaxel, tetapi banyak dilaporkan mengalami resistensi dan kurang efektif. Berdasarkan penelitian 10-20% pasien dengan metastatik kanker prostat mengembangkan *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) selama 5 tahun serta memiliki keberlangsungan hidup sekitar 14 bulan lalu ditandai dengan tetap terdeteksinya baik kadar *prostate spesific antigen* (PSA) maupun metode pencitraan seperti *magnetic resonance imaging* (MRI).<sup>[9]</sup>

Dengan adanya permasalahan tersebut satu jalur yang berpeluang dalam pengobatan mCRPC yakni *apoptotic signalling* dengan tujuan menekan anti-apoptosis suatu sel sehingga menyebabkan kematian pada sel.<sup>[10]</sup> Salah satu cara pemanfaatannya melalui

penghambatan MCL-1 karena telah terbukti lebih baik daripada *B-Cell Lymphoma 2* (BCL-2) atau *B-Cell Lymphoma Extra-Large* (BCL-XL).<sup>[11]</sup> Dengan demikian potensi pemanfaatan tersebut dapat dijadikan sebagai inovasi terbaru dalam pengobatan mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan.

## 2. METODE

Kajian penelitian menggunakan metode kajian pustaka yang dilakukan melalui mesin pencarian di internet. Mesin pencarian artikel yang digunakan adalah *Google Scholar*, *Pub Med* dan *Science Direct* dengan kata kunci: “*MCL-1 Inhibitor*” OR “*Myeloid Leukemia 1 Inhibitor*” AND “*Drugs*” OR “*Plant Extracts*” OR “*Medicines*” AND “*Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*” OR “*mCRPC*”. Proses pemilihan artikel dilakukan dengan sistematis melalui beberapa tahap diantaranya ialah identifikasi, skrining dan kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi. Untuk variabel inklusi yakni meliputi publikasi dalam 10 tahun terakhir, menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris serta *full text*. Kemudian akan dilakukan eksklusi. Sedangkan eksklusi diantaranya artikel baik yang tidak bisa diakses maupun terkunci dan tidak relevan dengan kata kunci. Dari hasil tersebut kemudian diseleksi kembali judul, abstrak dan isi sehingga ditemukan 11 studi yang digunakan dalam pembahasan pada artikel ini.

## 3. PEMBAHASAN

### 3.1 Patofisiologi Kanker Prostat

Perubahan secara ganas atau malignan kelenjar prostat menjadi

kunci utama patofisiologi kanker prostat secara bertahap, diawali dengan adanya *prostatic intraepithelial neoplasia* (PIN).<sup>[12]</sup> Selanjutnya akan menyebar secara lokal sebagai adenokarsinoma prostat berat, dan pada akhirnya metastasis.<sup>[12]</sup> Sel basal perifer menjadi titik awal terjadi mutasi pada kelenjar prostat normal. Invasi lokal oleh adenokarsinoma prostat merupakan akibat dari sel-sel kanker yang tumbuh dan mulai berkembang biak di kelenjar prostat, menyebar ke jaringan prostat sehingga akan membentuk nodul tumor.<sup>[13]</sup>

Reseptor androgen pada kromosom X juga memiliki peran penting dalam mengatur keseimbangan proliferasi dengan apoptosis sel prostat.<sup>[12],[14]</sup> Testosteron dan *dihydrotestosterone* (DHT) merupakan ligand utama pengatur reseptor androgen. Sel tidak akan mengalami degradasi proteolitik, regulasi, serta stabilisasi pertumbuhan sel.<sup>[12],[14]</sup> Kanker prostat akan muncul apabila tidak adanya keseimbangan proses proliferasi dan apoptosis.<sup>[13]</sup> Hal ini dapat ditemukan pada kondisi tertentu, seperti terjadinya amplifikasi yang mengakibatkan timbulnya ekspresi reseptor yang berlebihan dan mutasi pada reseptor yang dapat meningkatkan sensitivitas reseptor.<sup>[14]</sup> Akibatnya, sel berproliferasi aktif namun tidak diimbangi dengan peningkatan aktivitas apoptosis.<sup>[14]</sup>

### 3.2 Skrining dan Diagnosis Kanker Prostat

Penegakan diagnosis kanker prostat pada stadium akhir dan kegagalan dalam terapi merupakan faktor utama yang akan

meningkatkan tingkat mortalitas.<sup>[15]</sup> Pemeriksaan awal yang harus dilakukan yaitu *rectal toucher* (RT) untuk menentukan ukuran prostat dan abnormalitas lainnya. Selain itu terdapat PSA yang menjadi kunci *screening* dalam penegakan kanker.<sup>[15]</sup> Jumlah kadar PSA berdasarkan *cut-off point* ialah 4 ng/ml, apabila diatas dari nilai tersebut pasien perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.<sup>[16]</sup> Berdasarkan studi jika kadar PSA 4-10 ng/ml pasien memiliki kemungkinan satu dari empat kemungkinan dari kanker prostat sedangkan jika >10 ng/ml maka peluang hingga > 50% terkena kanker.<sup>[17]</sup>

Apabila diikuti dengan *radical prostatectomy* (RP) dan kadar PSA >0.2 ng/ml maka dapat dinyatakan terjadi resisten kanker prostat.<sup>[18]</sup> Biopsi jaringan prostat biasanya akan mengkonfirmasi terdapatnya kanker di dalam prostat.<sup>[19]</sup> Selama dilakukannya biopsi kelenjar prostat akan diletakkan perangkat yakni *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *transrectal ultrasound* (TRUS).<sup>[20]</sup>

### 3.3 *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)*

Kategori mCRPC adalah tipe kanker prostat yang mengalami perkembangan dari *metastatic hormone-sensitive prostate cancer* (mHSPC).<sup>[21]</sup> Pada kategori ini, hampir semua pasien mengalami kegagalan dengan menggunakan kombinasi pengobatan primer untuk mCRPC atau ADT.<sup>[21]</sup>

Mekanisme resistensi pada mCRPC dimediasi oleh reseptor androgen atau aksis androgen yang dapat dibagi menjadi empat subset.<sup>[22]</sup>

Pertama, amplifikasi reseptor androgen dan mutasi dimana kepekaan terhadap androgen meningkatkan yang menyebabkan amplifikasi reseptor androgen dan mutasi akibat dari rendahnya tingkat androgen karena blokade androgen oleh ADT.<sup>[22]</sup> Kedua, *co-activators and co-repressors* dimana terjadi modifikasi *co-regulator* yang mengakibatkan pertumbuhan sel dan aktivitas *androgen-stimulated transcriptional* yang tidak teregulasi.<sup>[22]</sup> Ketiga, *aberrant activation (post-translational modification)/outlaw pathway* dimana jalur jalur inflamasi seperti jalur kinase, sitokin-sitokin serta faktor pertumbuhan seperti *interferon growth factor* (IGF) dan *keratinocyte growth factor* (KGF) meningkatkan pensinyalan reseptor androgen sehingga terjadi peningkatan ikatan androgen dengan reseptor androgen.<sup>[22]</sup> Keempat, variasi reseptor androgen yang telah diidentifikasi dan terdapat variasi reseptor androgen, seperti *androgen receptor variant 7 (AR-V7)* yang telah diteliti paling luas.<sup>[22]</sup>

### 3.4 Tatalaksana *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*

Pengobatan awal dari mCRPC yakni melalui penipisan androgenic dengan orkidektomi atau agonis/antagonis *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH) yang mungkin terkait dengan antiandrogen.<sup>[8]</sup> Ketika dilakukan pengibirian farmakologis atau intervensi bedah, DHT masih dapat dideteksi pada jaringan tumor pada tingkat yang cukup tinggi untuk mengaktifkan reseptor androgen.<sup>[8]</sup> Konversi prekursor dihidrotestosteron melalui reaksi

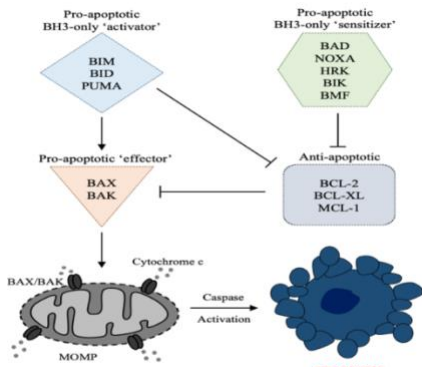
enzimatik yang bergantung pada ekspresi *cytochrome P450 17A1* (CYP17A1).<sup>[8]</sup> Abiraterone adalah turunan dari pregnolon yang mencegah biosintesis androgen dengan CYP17A1 inhibitor pada tingkat gonad dan ekstra gonad pada jaringan tumor yang mengakibatkan penurunan androgen yang efektif.<sup>[23]</sup> Sedangkan enzalutamide adalah penghambat reseptor androgen yang memblokir langkah jalur pensinyalan reseptor androgen.<sup>[23]</sup>

Selain itu terdapat docetaxel dianggap sebagai terapi standar lini pertama untuk mCRPC yakni melalui agen antimikrotubulus yang menempel pada  $\beta$ - tubulin untuk menghambat depolimerisasi mikrotubulus.<sup>[24]</sup> Namun sayangnya terjadi peningkatan resistensi akibat dari regulasi gen *multidrug resistance* (MDR) 1 yang mengkode P-glikoprotein sehingga penggantinya yakni cabazitaxel.<sup>[25]</sup> Selain itu, terdapat pengobatan baik radioterapi seperti radium-223 maupun imunoterapi yakni sipuelecel-T.<sup>[26],[27]</sup>

### 3.5 Apoptosis Jalur Intrinsik

Apoptosis dapat dipicu oleh dua jalur yang berbeda yaitu ekstrinsik melalui stimulasi reseptor kematian transmembran sedangkan intrinsik dimulai setelah kerusakan sel internal yang ditandai dengan pelepasan sitokrom c dari mitokondria.<sup>[28]</sup> Regulator utama dari jalur apoptosis intrinsik adalah protein pro- dan anti-apoptosis BCL-2.<sup>[29]</sup> Dalam sel non-apoptosis protein anti-apoptosis utama yakni BCL-2, BCL-XL, dan MCL-1 yang mengikat efektor pro-apoptosis Bax dan Bak. Setelah induksi apoptosis sehingga aktivator (BID, BIM, dan PUMA) serta pemeka

(BAD, NOXA, HRK, BIK, dan BMF) diaktifkan secara transkripsi atau pasca transkripsi lalu mengikat domain *pro-apoptotic Homology 3* (BH3) untuk membebaskan *BCL-2-associated X protein* (Bax) dan *BCL-2 homologous antagonist killer* (Bak).<sup>[30]</sup> Selanjutnya Bax dan Bak dapat mengalami oligomerisasi membentuk pori-pori pada membran luar mitokondria yang disebut sebagai peristiwa *mitochondrial outer membrane permeabilization* (MOMP) serta menandai untuk tidak dapat kembali dalam apoptosis.<sup>[31]</sup> MOMP diikuti oleh pengeluaran sitokrom c dari mitokondria, aktivasi kaspase dan akhirnya kematian sel. Keseimbangan antara BCL-2 pro- dan anti-apoptosis dari keluarga protein sangat penting dalam nasib sel maka dengan memanipulasi keseimbangan ini untuk menembus ambang apoptosis merupakan strategi yang menarik dalam terapi kanker.<sup>[32]</sup>



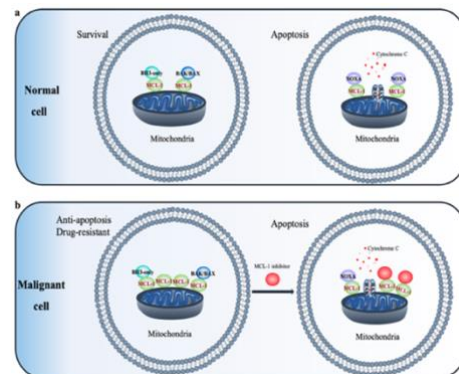
Gambar 1. Jalur Apoptosis Intrinsik.<sup>[32]</sup>

### 3.6 Myeloid Leukemia-1 (MCL-1) Inhibitor

Dengan mengembangkan afinitas tinggi dari MCL-1 telah terbukti lebih baik daripada BCL-2 dan BCL-XL.<sup>[33]</sup> Berbagai keganasan bergantung pada MCL-1 untuk bertahan hidup sehingga protein ini sering diamplifikasi pada kanker.<sup>[33]</sup> Dalam beberapa tahun terakhir

beberapa penelitian mengungkapkan bahwa MCL-1 sangat penting dalam kelangsungan hidup dan perkembangan sel kanker terkhususnya tumor padat serta keganasan hematologis.<sup>[34]</sup> Ekspresi berlebihan MCL-1 pada kanker mengganggu sel dalam meregulasi keseimbangan antara protein pro- dan anti-apoptosis yang mencegah sel kanker untuk terjadinya apoptosis dan menghasilkan proliferasi ganas.<sup>[35]</sup> Untuk menghindari terjadinya apoptosis, sel kanker sering mengekspresikan protein anti-apoptosis tingkat tinggi.<sup>[36],[37]</sup>

Apabila penghambatan salah satu protein anti-apoptosis yakni BCL-2 dapat menyebabkan disregulasi ekspresi anggota lainnya. Peningkatan ekspresi MCL-1 merupakan respon umum terhadap pengobatan jangka panjang dengan inhibitor selektif BCL-2/BCL-XL.<sup>[37]</sup> Oleh karena itu, mengindikasikan bahwa MCL-1 adalah target yang menarik dalam pengobatan kanker.<sup>[38]</sup>



Gambar 2. MCL-1 Inhibitor Sebagai Terapi Target Terapi Anti Kanker.<sup>[38]</sup>

### 3.7 Potensi MLC-1 Sebagai Terapi Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

**Tabel 1.** Senyawa yang berperan sebagai MCL-1 Inhibitor pada kanker prostat tahan kastrasi metastasis.

Sumber	Negara	Hasil Penelitian	Rangkuman
Cai et.al 2021 <sup>[39]</sup>	Cina	<i>Patchouli alcohol</i> (PA) mencegah ikatan p65 ke MCL-1 dengan menonaktifkan protein NF- $\kappa$ B p65, transkripsi MCL-1 menurun, dan sensitivitas apoptosis sel kanker prostat tahan kastrasi meningkat serta metastatik. Hasil <i>real-time quantitative reverse transcription</i> (qRT)-PCR menunjukkan mRNA MCL-1 menurun dengan pengobatan <i>patchouli alcohol</i> (PA). Hasil analisis <i>chromatin immunoprecipitation</i> (ChIP) menunjukkan penurunan ikatan NF- $\kappa$ B p65 dengan promotor MCL-1 setelah pengobatan PA (Hasilnya dinyatakan sebagai rata-rata $\pm$ SD. Dibandingkan dengan kelompok kontrol/sampel kromatin dirawat <i>ultrasound</i> , $P < 0,05$ dan $P < 0,01$ ).	Anti tumor <i>patchouli alcohol</i> (PA) dapat menjadi pilihan karena memiliki efek terapeutik terhadap kanker prostat tahan kastrasi ( <i>castration resistant prostate cancer / CRPC</i> ) <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> dengan menginduksi apoptosis melalui NF- $\kappa$ B/MCL-1.
Bao et.al 2021 <sup>[40]</sup>	Cina	$\beta$ - <i>elemonic acid</i> ( $\beta$ -EA) menghambat protein jalur sinyal Janus kinase 2 (JAK2) dan protein <i>signal transducer and activator of transcription 3</i> (STAT3) yang berperan penting dalam anti-apoptosis seperti MCL-1 pada kanker prostat tahan kastrasi. Hasil analisis <i>western blot</i> menunjukkan penurunan JAK2 dan STAT3 dengan menggunakan $\beta$ -EA, ekspresi MCL-1 menurun seiring meningkatnya konsentrasi $\beta$ -EA (Data berdiri dengan rata-rata $\pm$ SD dari tiga percobaan independen. $P < 0,05$ dan $P < 0,01$ dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati). Hasil analisis <i>real-time PCR</i> menunjukkan penurunan level mRNA MCL-1 seiring dengan peningkatan konsentrasi $\beta$ -EA (Data berdiri dengan rata-rata $\pm$ SD dari tiga percobaan independen. $P < 0,05$ dan $P < 0,01$ dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati).	$\beta$ - <i>elemonic acid</i> ( $\beta$ -EA) sebagai triterpenoid alami dapat menjadi pilihan karena memiliki efek terapeutik dalam menghambat JAK2/STAT3 sehingga menginduksi apoptosis tumor pada kanker prostat tahan kastrasi dan metastasis.
Samy et.al 2020 <sup>[41]</sup>	Amerika Serikat	Eprinomectin (EP) merupakan analog dari avermectin untuk melawan sel kanker prostat metastasis PC3. Hasil analisis <i>western blot</i> menunjukkan bahwa EP efektif mengurangi ekspresi MCL-1 dalam sel PC3.	Eprinomectin (EP) menjadi agen potensial untuk pengobatan kanker prostat tahan kastrasi metastasis dengan menghambat anti-apoptosis seperti MCL-1 yang berada dalam sel PC3. Namun, masih

			diperlukannya penelitian studi <i>in vivo</i> untuk mengetahui penggunaan klinis.
Masilam ani et.al 2020 <sup>[42]</sup>	Jerman	Imunotoksin hD7-1(VL-VH)-PE40 menyebabkan penghambatan spesifik MCL-1 dan BCL2A1 ekspresi dalam PSMA mengekspresikan sel target.Kombinasi dengan ABT-737 dapat menghambat BCL-2, BCL-XL, dan BCL-W yang menyebabkan induksi jalur apoptosis intrinsik dan sitotoksisitas sinergis dalam sel kanker prostat dan 3D spheroid.	Kombinasi dari hD7-1(VL-VH)-PE40 dengan ABT-737 mengarah pada aktivasi komprehensif dari apoptosis intrinsik jalur dengan cara yang sebanding yang terjadi ketika protein pemeka NOXA dan BAD diaktifkan untuk memicu kematian sel yang dapat mengatasi resistensi sel kanker prostat.
Hsu et.al 2020 <sup>[43]</sup>	Taiwan	Sildenafil potentiated vincristine-induced merusak mitokondria pada sel, termasuk penurunan regulasi MCL-1, fosforilasi dan penurunan regulasi BCL-2, peningkatan regulasi Bak dan menghilangkan potensi membran mitokondria, dan mensensitisasi apoptosis sel.	Data <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> menunjukkan potensi kombinasi inhibitor <i>phosphodiesterase type 5</i> (PDE5) dan vincristine mempotensiasi pensinyalan penangkapan mitosis yang diinduksi vincristine dan meningkatkan sensitivitas kerusakan mitokondria yang melibatkan apoptosis.
Dasari et.al 2018 <sup>[44]</sup>	Amerika Serikat	Hasil pengobatan <i>vertebral-cancer of the prostate</i> (VCaP) dengan vitamin K2 (VK2) dapat menurunkan ekspresi dari gen penanda apoptosis seperti MCL-1 setelah dibandingkan dengan grup kontrol yang tidak diobati ( $p < 0.01$ ).	Secara analisis <i>in vitro</i> , vitamin K2 (VK2) dapat menghambat perkembangan VCaP melalui jalur apoptosis yang dimediasi <i>reactive oxygen species</i> (ROS). Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dan memastikan potensi terapeutiknya.
Thamilse Ivan et.al	Amerika Serikat	Hasil analisis western blot dari pengobatan sel 22Rv1 dengan kombinasi carmustine dan selenite menunjukkan penurunan ekspresi protein anti-apoptosis seperti MCL-1. Hasil analisis western blot dari pengobatan sel 22Rv1 dengan kombinasi carmustine	Kombinasi carmustine dan selenite dapat meningkatkan apoptosis sehingga menurunkan tingkat pertumbuhan kanker prostat tahan kastrasi <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> pada



2016 <sup>[45]</sup>		dan selenite menunjukkan penurunan ekspresi protein MCL-1 melalui jalur apoptosis yang dimediasi <i>reactive oxygen species</i> (ROS).	kultur dan tikus xenograft. <i>Reactive oxygen species</i> (ROS) sebagai mediasi apoptosis meningkat dengan kombinasi ini. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dan memastikan potensi terapeutiknya.
Teresita Reiner et.al 2015 <sup>[46]</sup>	Amerika Serikat	Kombinasi 1198 + BA mengungkapkan induksi kematian sel yang efektif secara berlipat ganda pada sel PCa manusia. dalam memediasi kematian sel dalam sel PCa. Peningkatan MOMP dengan 1198 dan MPTP dengan BA adalah kombinasi yang efektif untuk meningkatkan kerusakan DNA ( $\gamma$ H2AX immunostain) dan membunuh sel mCRPC.	kombinasi agen antimitosis ENMD-1198 (analog 2-metoksiestradiol) dengan asam betulinat (BA) atau doxorubicin (agen perusak DNA) menargetkan MCL-1 dengan meningkatkan degradasi proteasomal yang mengakibatkan peningkatan $\gamma$ H2AX (kerusakan DNA) dan kematian sel apoptosis/nekrotik.
Wu et.al 2014 <sup>[47]</sup>	Cina	2'-Hydroxyflavanone (2HF) inaktivasi sinyal STAT3 yang berperan penting dalam anti-apoptosis seperti MCL-1 pada kanker prostat tahan kastrasi. Hasil analisis western blot terhadap pengobatan sel PC3 dengan 2HF menunjukkan penurunan mengikuti kenaikan dosis (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase/GAPDH sebagai <i>loading control</i> ).	2'-Hydroxyflavanone (2HF) memiliki potensi sebagai anti-kanker melalui inaktivasi STAT3 yang menyebabkan terganggunya ekspresi protein anti-apoptosis seperti MCL-1, sehingga mengganggu pertumbuhan kanker prostat tahan kastrasi metastasis in vitro dan in vivo.
Parrondo et.al 2013 <sup>[48]</sup>	Amerika Serikat	ABT-737 dapat mensensitisasi sel-sel LNCaP dan CRPC PC3 yang bergantung androgen ke docetaxel dan apoptosis dengan antimitotik ENMD-1198, tetapi tidak pada Sel CRPC DU145. Sel CRPC yang mengekspresikan Bax dapat diatasi dengan menargetkan BCL-2/BCL-XL dengan ABT-737 dan MCL-1 dengan docetaxel/1198.	Kombinasi ABT-737 dan Doc/1998 dapat meningkatkan fosforilasi grup BCL-2, termasuk MCL-1 mensensitisasi proapoptotik Bax sehingga menyebabkan apoptosis pada sel PCa.

Zhang et.al 2013 <sup>[49]</sup>	Georgia	<p>Genistein mampu mengurangi ukuran tumor PC3-luc hingga 6 minggu. Regimen cabazitaxel dosis rendah menunjukkan pola yang mirip dengan genistein, dan tampaknya lebih efektif dalam menekan tumor pertumbuhan dari genistein di sebagian besar titik waktu, meskipun tidak ada perbedaan statistik yang signifikan antara kedua perlakuan (<math>P &gt; 0,34</math>). Kombinasi cabazitaxel dan genistein ditemukan secara nyata menghambat pertumbuhan tumor jika dibandingkan dengan kontrol kelompok atau regimen tunggal lainnya (<math>P &lt; 0,05</math>). Pengobatan dengan genistein meningkatkan Bax dan menurunkan regulasi MCL-1 dalam sel ARCaPM, menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam rasio Bax/MCL-1.</p>	<p>Genistein meningkatkan ekspresi protein Bax pro-apoptosis dengan peningkatan rasio Bax/MCL-1, mengaktifkan sinyal apoptosis, menghambat MCL-1 dan meningkatkan respons terhadap pengobatan cabazitaxel dalam sel mCRPC.</p>
----------------------------------	---------	--	--

#### 4. KESIMPULAN

MCL-1 inhibitor berkontribusi terhadap kelangsungan hidup tumor dengan mengganggu proses apoptosis intrinsik. Studi sebelumnya menunjukkan kemajuan yang dicapai dalam menghambat progresifitas dari *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) melalui MLC-1 inhibitor. Dari hasil ditemukan terdapat berbagai senyawa yang berpotensi sebagai MLC-1 inhibitor dengan jalur yang beragam dalam menekan proses anti-apoptosis. Sayangnya, diperlukan penelitian lebih lanjut yakni uji klinis untuk bisa mengetahui efektifitas MLC-1 inhibitor bagi manusia. Dengan demikian, MLC-1 inhibitor diharapkan dapat menjadi sebuah inovasi dalam pengobatan terapi bagi pasien mCRPC dengan hasil yang lebih baik dan memuaskan

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Gustikasari A, Hardianti Arifah E. *Pengaruh Faktor Usia Terhadap Terjadinya Penyakit Benign Prostat Hyperplasia (BPH) Di Ruang Rawat Inap RSUD Lamadukelleng Sengkang. J Ilm Mappadising*. 2020;2:133–8.
2. Larissa U, Hanriko R, Rukmi Windi Perdani R. *Hubungan Usia dan Indeks Massa Tubuh terhadap Derajat Histopatologi Kanker Prostat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode 2017*. Medula. 2019;9(1):15–9.
3. Eliza Putri Lubis Y, Lumban Raja S, Begum Suroyo R. *Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat Di Poliklinik Bedah Urologi Rsup H.Adam Malik, Medan*. PRIMER (Prima Med Journal). 2018;1(1):42–51.
4. Ratih Bening Ati V, Rahmadianto HM, Munfiah S. *Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Prostat (Studi Kasus Di Rsud Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto)*. Mandala Heal. 2021;14(2):67–73.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
6. BPS. *Jumlah Penduduk Menurut Kelompok Umur dan Jenis Kelamin, 2022*. 2023.
7. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. *Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches*. *Oncogene*. 2013;32(49):5501–11.
8. Stein MN, Patel N, Bershadskiy A, Sokoloff A, Singer EA. *Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration-resistant prostate*

- cancer. *Asian J Androl.* 2014;16(3):387–400.
9. DE Nunzio C, Presicce F, Giacinti S, Bassanelli M, Tubaro A. *Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline? Minerva Urologica e Nefrologica.* 2018;70(1):22–41.
  10. Alwhaibi A et al. *Androgen deprivation therapy and depression in the prostate cancer patients: review of risk and pharmacological management.* *Aging Male.* 2022;25(1):101–24.
  11. Singh P, Lim B. *Targeting Apoptosis in Cancer.* *Curr Oncolgy Reports.* 2022;24(3):273–84.
  12. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. *Genetics and biology of prostate cancer.* *Genes Dev.* 2018;32(17–18):1105–40.
  13. Alukal JP, Lepor H. *Testosterone Deficiency and the Prostate.* *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):203–8.
  14. De Silva F, Alcorn J. *A Tale of Two Cancers: A Current Concise Overview of Breast and Prostate Cancer.* *Cancers (Basel).* 2022;14(12).
  15. Matshela RF, Maree JE, Van Belkum C. *Prevention and detection of prostate cancer: A pilot intervention in a resource-poor south african community.* *Cancer Nurs.* 2014;37(3):189–97.
  16. Babb C, Urban M, Kielkowski D, Kellett P. *Prostate Cancer in South Africa: Pathology Based National Cancer Registry Data (1986–2006) and Mortality Rates (1997–2009).* *Prostate Cancer.* 2014;2014:1–9.
  17. Altwaijry N, Somani S, Parkinson JA, Tate RJ, Keating P, Warzecha M, et al. *Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylene dendriplexes encoding TNF- $\alpha$ , TRAIL, and interleukin-12.* *Drug Deliv.* 2018;25(1):679–89.
  18. Carlsson S V., Vickers AJ. *Screening for Prostate Cancer.* *Med Clin North Am.* 2020;104(6):1051–62.
  19. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. *Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review.* *Eur Urol Focus.* 2018;4(6):790–803.
  20. Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. *Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System.* *Urology.* 2018;115:8–13.
  21. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. *Prostate cancer.* *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(9).
  22. Chandrasekar T, Yang JC, Gao

- AC, Evans CP. *Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC)*. *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365–80.
23. Desai K, McManus JM, Sharifi N. *Hormonal therapy for prostate cancer*. *Endocr Rev*. 2021;42(3):354–73.
  24. Zhu Y, Liu C, Nadiminty N, Lou W, Tummala R, Evans CP, et al. *Inhibition of *abcb1* expression overcomes acquired docetaxel resistance in prostate cancer*. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(9):1829–36.
  25. Abidi A. *Cabazitaxel: A novel taxane for metastatic castration-resistant prostate cancer-current implications and future prospects*. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(4):230–7.
  26. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. *Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPC*. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397–406.
  27. Sutherland SIM, Ju X, Horvath LG, Clark GJ. *Moving on From Sipuleucel-T: New Dendritic Cell Vaccine Strategies for Prostate Cancer*. *Front Immunol*. 2021;12.
  28. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. *Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*. *Cell Death Differ*. 2018;25(3):486–541.
  29. Kiraz Y, Adan A, Kartal Yandim M, Baran Y. *Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis*. *Tumor Biol*. 2016;37(7):8471–86.
  30. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. *Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: Implications for physiology and therapy*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(1):49–63.
  31. Singh R, Letai A, Sarosiek K. *Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(3):175–93.
  32. Westaby D, Jimenez-Vacas JM, Padilha A, Varkaris A, Balk SP, de Bono JS, et al. *Targeting the intrinsic apoptosis pathway: A window of opportunity for prostate cancer*. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1).
  33. Bolomsky A, Vogler M, Köse MC, Heckman CA, Ehx G, Ludwig H, et al. *MCL-1 inhibitors, fast-lane development of a new class of anti-cancer agents*. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–19.
  34. D’Aguanno S, Del Bufalo D. *Inhibition of Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins in Preclinical and Clinical Studies: Current Overview in Cancer*. *Cells*.

- 2020;9(5).
35. Moujalled DM, Pomilio G, Ghiurau C, Ivey A, Salmon J, Rijal S, et al. *Combining BH3-mimetics to target both BCL-2 and MCL1 has potent activity in pre-clinical models of acute myeloid leukemia*. *Leukemia*. 2019;33(4):905–17.
  36. Yue S, Li Y, Chen X, Wang J, Li M, Chen Y, et al. *FGFR-TKI resistance in cancer: current status and perspectives*. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1–14.
  37. Jafarlou M, Shanehbandi D, Dehghan P, Mansoori B, Othman F, Baradaran B. *Enhancement of chemosensitivity by simultaneously silencing of Mcl-1 and Survivin genes using small interfering RNA in human myelomonocytic leukaemia*. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol*. 2018;46(8):1792–8.
  38. Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. *Targeting MCL-1 in cancer: current status and perspectives*. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1–18.
  39. Cai J, Zhao J, Gao P, Xia Y. *Patchouli alcohol suppresses castration-resistant prostate cancer progression by inhibiting NF- $\kappa$ B signal pathways*. Vol. 11, *Translational Andrology and Urology*. 2022. p. 528–42.
  40. Bao Xi, Zhu J, Ren C, Zhao A, Zhang M, Zhu Z, et al.  *$\beta$ -elemenic acid inhibits growth and triggers apoptosis in human castration-resistant prostate cancer cells through the suppression of JAK2/STAT3/MCL-1 and NF- $\kappa$ B signal pathways*. *Chem Interact J*. 2021;342:109477–7.
  41. Samy ALPA, Bakthavachalam V, Vudutha M, Vinjamuri S, Chinnapaka S, Munirathinam G. *Eprinomectin, a novel semi-synthetic macrocyclic lactone is cytotoxic to PC3 metastatic prostate cancer cells via inducing apoptosis*. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020;401:115071. A
  42. Masilamani AP, Dettmermonaco V, Monaco G, Cathomen T, Kuckuck I, Schultze-Seemann S, et al. *An Anti-PSMA Immunotoxin Reduces Mcl-1 and Bcl2A1 and Specifically Induces in Combination with the BAD-Like BH3 Mimetic ABT-737 Apoptosis in Prostate Cancer Cells*. *MDPI*. 2020;12:1–15.
  43. Hsu JL, Leu WJ, Hsu LC, Ho CH, Liu SP, Guh JH. *Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Synergize Vincristine in Killing Castration-Resistant Prostate Cancer Through Amplifying Mitotic Arrest Signaling*. *Front Oncol*. 2020;10:1–14.
  44. Dasari S, Samy ALPA, Kajdacsy-Balla A, Bosland MC, Munirathinam G. *Vitamin K2, a menaquinone present in dairy products targets castration-resistant prostate cancer cell-line by activating apoptosis signaling*. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:218–27.

45. Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. *Combination of carmustine and selenite effectively inhibits tumor growth by targeting androgen receptor, androgen receptor-variants, and Akt in preclinical models: New hope for patients with castration resistant prostate cancer.* *Int J Cancer.* 2016;139(7):1632–47.
46. Reiner T, de las Pozas A, Parrondo R, Palenzuela D, Cayuso W, Rai P, et al. *Mcl-1 protects prostate cancer cells from cell death mediated by chemotherapy-induced DNA damage.* *Oncoscience.* 2015;2(8):703–15.
47. Wu K, Ning Z, Zhou J, Wang B, Fan J, Zhu J, et al. *2'-Hydroxyflavanone inhibits prostate tumor growth through inactivation of AKT/STAT3 signaling and induction of cell apoptosis.* *Oncol Rep.* 2014;32(1):131–8.
48. Parrondo R, de las Pozas A, Reiner T, Perez-Stable C. *ABT-737, a small molecule Bcl-2/Bcl-xL antagonist, increases antimitotic mediated apoptosis in human prostate cancer cells.* *PeerJ.* 2013;2013(1):1–22.
49. Zhang S, Wang Y, Chen Z, Kim S, Iqbal S, Chi A, et al. *Genistein enhances the efficacy of cabazitaxel chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer cells.* *Prostate.* 2013;73(15):1681–9.

## WANITA 41 TAHUN HAMIL ATERM DENGAN *CEPHALO PELVIC DISPROPORTION (CPD)*

Jatri Amellcia Andriani<sup>1</sup> Alip Sudarmono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, Indonesia

### ABSTRAK

**Korespondensi:**

*Tri Widyanti Kesuma*

**Email Korespondensi:**

*triwidyantikesumaa@gmail.com*

**Riwayat Artikel:**

Diterima: 29 – 12 – 2022

Selesai revisi: 29 – 02 – 2024

**DOI:**

10.53366/jimki.v10i2.569

**Pendahuluan:** Disproporsi kepala panggul merupakan keadaan yang menggambarkan ketidakseimbangan antara kepala janin dan panggul ibu sehingga janin tidak bisa keluar melalui vagina. Secara global, mortalitas akibat partus macet yang disebabkan oleh CPD berjumlah 3-8%. Kejadian ini lebih sering terjadi di Asia, karena orang-orang Asia cenderung memiliki tinggi badan yang lebih rendah dari orang barat.

**Ilustrasi Kasus:** Dalam laporan ini menyajikan kasus wanita hamil 41 tahun, G2P1A0 39+5 minggu, datang dengan keluhan kencang-kencang. Pasien merupakan rujukan rujukan dari bidan Pemeriksaan tanda vital dalam batas normal, Pemeriksaan pada fundus uteri didapatkan hasil setinggi 28 cm, ditemukan denyut jantung janin normal dan reguler, pemeriksaan VT dengan pembukaan 4, hodge I, batas bawah anak adalah kepala, floating. Pemeriksaan pintu atas panggul didapatkan konjugata vera 7 cm dan konjugata diagonal 9cm. Pada panggul tengah didapatkan diameter interspinosus 9cm, diameter anteroposterior yaitu 10 cm dan Diameter tuberositas ischiadica yang 7,5 cm. Tataksana dilakukan Sectio Caesaria.

**Diskusi:** Disproporsi kepala panggul yaitu suatu keadaan yang timbul karena tidak adanya keseimbangan antara panggul ibu dengan kepala janin disebabkan oleh panggul sempit, janin yang besar sehingga tidak dapat melewati panggul ataupun kombinasi keduanya.

**Simpulan:** Pasien Ny. H usia 41 tahun keadaan umum pasien baik dan janin dalam batas normal sesuai dengan usia kehamilannya. Pada pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Pasien didiagnosis G2P1A0 Hamil 39+5 minggu. Terminasi dilakukan *Sectio saecaria* bayi berjenis kelamin laki-laki, berat badan lahir 3050gr, panjang badan lahir 47 cm, Lingkar kepala 35 cm, Lingkar dada 31 cm. Terdapat testis (+), penis (+), anus (+), cacat (-).

**Kata Kunci:** Hamil Aterm, *cephalo pelvic disproportion*, *section caesarean*



## ***41 YEARS PREGNANT WOMAN WITH CEPHALO PELVIC DISPROPORTION (CPD)***

### ***ABSTRACT***

**Introduction:** Head-pelvic disproportion is a condition that describes an imbalance between the fetal head and the mother's pelvis so that the fetus cannot pass through the vagina. Globally, mortality from obstructed labor caused by CPD amounts to 3-8%. This occurrence is more common in Asia, as Asian people tend to have a lower height than westerners.

**Case Illustration:** This report presents the case of a 41 year old pregnant woman, G2P1A0 39+5 weeks, who came with loud complaints. The patient was a referral from the midwife. Examination of vital signs was within normal limits. Examination of the fundus uteri showed results as high as 28 cm. Normal and regular fetal heart rate was found. VT examination with opening 4, hodge I, the lower limit of the child is the head, floating. The procedure is carried out by Sectio Caesaria.

**Discussion:** Head-pelvic disproportion, which is a condition that arises because there is no balance between the mother's pelvis and the fetal head caused by a narrow pelvis, a large fetus so that it cannot pass through the pelvis or a combination of both.

**Conclusion:** Patient Mrs. H, 41 years old, the patient's general condition is good and the fetus is within normal limits according to her gestational age. On laboratory examination within normal limits. The patient was diagnosed as G2P1A0 39+5 weeks pregnant. Termination was carried out by Sectio saecaria, the baby was male, birth weight 3050 gr, birth length 47 cm, head circumference 35cm, chest circumference 31 cm. There are testicles (+), penis (+), anus (+), defects (-).

**Keywords:** Term Pregnancy, cephalopelvic disproportion, caesarean section

### **1. PENDAHULUAN**

Disproporsi kepala panggul merupakan keadaan yang menggambarkan ketidakseimbangan antara kepala janin dan panggul ibu sehingga janin tidak bisa keluar melalui vagina. CPD dapat ditemukan pada 1-3% ibu primigravida. Pada ibu hamil multigravida, CPD dapat terjadi jika ukuran janin lebih besar, terjadi malpresentasi janin, atau spondilolistesis yang dapat mengurangi diameter anteroposterior panggul<sup>[1]</sup>.

Mortalitas terjadi bila partus macet akibat CPD tidak terdeteksi sehingga tidak dapat ditangani secara adekuat. Morbiditas dan mortalitas dapat terjadi pada ibu hamil maupun janin. Secara global, mortalitas akibat partus macet yang disebabkan oleh CPD berjumlah 3-8%<sup>[3]</sup>. Kejadian ini lebih sering terjadi di Asia, karena orang-orang Asia cenderung memiliki tinggi badan

yang lebih rendah dari orang barat. Hal ini akan meningkatkan risiko untuk terjadinya DKP<sup>[2]</sup>.

### **2. ILUSTRASI KASUS**

#### **2.1 Identitas Pasien**

Nama : Ny. M  
Usia : 41 tahun  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Status : Menikah  
Agama : Islam  
Alamat : Karanganyar

#### **2.2 Anamnesis**

Seorang wanita 41 tahun Ny.M, datang ke Ponek RSUD Karanganyar pada tanggal 16 Januari 2022 rujukan dari bidan. Pasien merupakan ibu rumah tangga dengan pendidikan terakhir adalah sekolah menengah atas. Status perkawinan saat ini merupakan pernikahan yang pertama.

Pasien datang dengan keluhan mengeluhkan kencing-kencing.

Riwayat menstruasi pertama kali 14 tahun dengan teratur pasien serta siklus 28 hari, lama menstruasi 7 hari, darah menstruasi normal dengan 3 kali ganti pembalut dalam sehari dengan darah paling banyak keluar di hari pertama menstruasi. HPHT pasien kehamilan saat ini adalah 14 April 2021 dengan HPL 21 Januari 2022. Saat datang ke poli kandungan usia kehamilannya adalah 39 minggu 5 hari. Riwayat KB yaitu suntik.

Pasien tidak mengeluhkan gangguan dalam berkemih dan tidak ada riwayat demam. Riwayat diabetes disangkal, riwayat hipertensi disangkal, terdapat riwayat DM pada keluarga yang diderita oleh ayah pasien. Kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan obat-obatan terlarang disangkal.

Riwayat persalinan pada pasien adalah anak pertama perempuan lahir secara sesar dengan usia kehamilan 39 minggu dengan penyulit CPD dengan berat lahir 3900 gram.

### 2.3 Pemeriksaan Fisik

Hasil pemeriksaan fisik umum didapatkan kesadaran compos mentis, dengan tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 82x/menit, frekuensi pernapasan 20x/menit, suhu 36.6°C. Tinggi badan 144 cm, BB saat sebelum hamil 48 kg, setelah hamil jadi 57 kg (minggu 39).

Pada pemeriksaan obstetri Leopold 1 bagian yang teraba bokong. Leopold 2 teraba punggung kiri, Leopold 3 yang teraba kepala, dan Leopold 4 didapatkan konvergen (belum masuk ke pintu atas panggul). Pemeriksaan VT dengan pembukaan 4, hodge I, batas bawah anak adalah kepala, floating. Pemeriksaan pada fundus uteri didapatkan hasil setinggi 28 cm.

Pemeriksaan pintu atas panggul didapatkan konjugata vera 7 cm dan konjugata diagonal 9 cm. Pada panggul tengah didapatkan diameter interspinosus 9 cm, diameter anteroposterior yaitu 10 cm dan Diameter tuberositas ischiadica yang 7,5 cm.

### 2.4 Pemeriksaan Penunjang

Dilakukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan USG. Pemeriksaan USG didapatkan Pada perhitungan taksiran berat janin

didapatkan berat janin adalah 2800 gram, dan denyut jantung janin adalah 133x/menit..

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 9.4 g/dl; eritrosit 4.47 juta/ul; hematocrit 29,5%; Selanjutnya, kadar gula darah dalam batas normal dan tidak ditemukan kelainan fungsi ginjal atau hati. Penanda HbsAg tidak menunjukkan kelainan yang berarti.

### 2.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding

Diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan USG didapatkan Pada perhitungan taksiran berat janin didapatkan berat janin adalah 3800 gram, dan denyut jantung janin adalah 133x/menit dan pemeriksaan fisik Tinggi badan 144 cm, BB saat sebelum hamil 48kg, setelah hamil jadi 57 kg (minggu 39). Pada pemeriksaan obstetri Leopold 1 bagian yang teraba bokong. Leopold 2 teraba punggung kiri, Leopold 3 yang teraba kepala, dan Leopold 4 didapatkan konvergen (belum masuk ke pintu atas panggul). Pemeriksaan pintu atas panggul didapatkan konjugata vera 7 cm dan konjugata diagonal 9 cm. Pada panggul tengah didapatkan diameter interspinosus 9 cm, diameter anteroposterior yaitu 10cm dan panggul bawah didapatkan <90°. Pasien didiagnosis CPD dikarenakan panggul ibu yang sempit.

### 2.6 Tatalaksana

Pasien serta suami diberikan *informed consent* untuk dilakukan terminasi kehamilan dan disarankan untuk rawat inap. Pasien dan suami menyetujui saran yang diberikan. Terminasi dilakukan secara perabdominal.

### 2.7 Hasil dan Follow Up

Bayi berjenis kelamin laki-laki, berat bayi berjenis kelamin laki-laki, berat badan lahir 3050 gr, panjang badan lahir 47 cm, Lingkar kepala 35 cm, Lingkar dada 31 cm. Terdapat testis (+), penis (+), anus (+), cacat (-).

### 3. DISKUSI

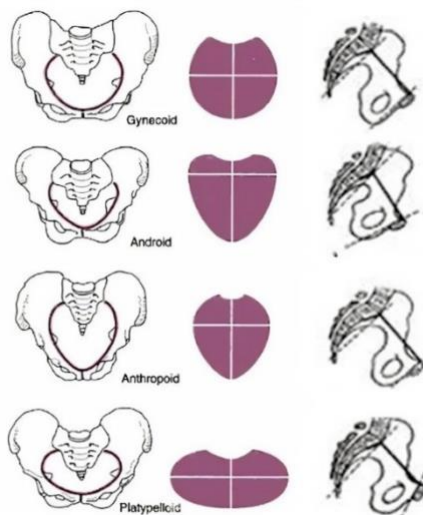
Disproporsi kepala panggul yaitu suatu keadaan yang timbul karena tidak adanya keseimbangan antara panggul ibu dengan kepala janin disebabkan oleh panggul sempit, janin yang besar sehingga tidak dapat melewati panggul ataupun kombinasi keduanya<sup>[1]</sup>. Etiologi pada CPD adalah riwayat operasi panggul atau pernah cedera pada panggul sempit, kehamilan pertama, diabetes gestasional, polihidramnion atau jumlah air ketuban berlebihan, obesitas, kenaikan berat badan berlebihan selama kehamilan, tinggi badan kurang dari 145 cm, hamil di usia remaja, karena tulang panggul belum tumbuh sempurna, kehamilan lewat bulan atau usia kandungan sudah lewat 40 minggu, riwayat sebelumnya yang juga DKP<sup>[5]</sup>.

Faktor resiko nuliparitas, makrosomia janin, hidramnion, gangguan hipertensi dan diabetes mellitus gestasional<sup>[3]</sup>.

Pemeriksaan sudut Munro-kerr-Muller (<MKM). Sudut MKM di bentuk oleh garis singgung permukaan dalam simphysis pubis garis singgung kepala janin<sup>[7]</sup>.

- < MKM < 90°: Takada DKP
- < MKM = 90°: DKP ringan
- < MKM > 90°: DKP berat

Ada 4 jenis tipe bentuk panggul yang telah diketahui, yakni ginekoid, android, antropoid, dan platipeloid<sup>[7]</sup>.



Bentuk panggul ginekoid hampir mirip dengan lingkaran. Tipe ini adalah tipe yang paling banyak ditemukan. Diameter anteroposterior hampir sama

dengan diameter transversal. Bentuk panggul android mirip seperti bentuk hati dengan diameter anteroposterior lebih besar dari diameter transversal. Bentuk sakrum cenderung datar dan tidak melengkung serta spina ischiadica lebih menonjol. Bentuk panggul android dapat mempersulit persalinan per vaginam. Bentuk panggul antropoid mirip dengan segitiga. Diameter transversal terbesar terletak di bagian posterior dekat sakrum. Tepi samping panggul divergen dengan sakrum yang panjang melengkung. Spina ischiadica tidak menonjol. Bentuk panggul ini lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Bentuk panggul platipeloid seperti bentuk oval, diameter transversal lebih besar dari diameter anteroposterior. Tepi panggul divergen, sakrum mendatar, dan kavitas panggul dangkal<sup>[3]</sup>.

Pintu atas panggul dikatakan sempit jika jarak konjugata vera <10 cm atau diameter transversal PAP (tegak lurus konjugata vera) <12 cm. Konjugata vera akan dilalui oleh diameter biparietal janin dengan ukuran  $\pm 9,5-10$  cm. Ukuran konjugata vera yang <10 cm akan mempersulit janin untuk lewat. Untuk ruang tengah Jarak interspinarum yang normal adalah 10–10,5 cm. Diameter interspinarum yang <10 cm dapat dicurigai sebagai ruang tengah panggul sempit dan jika diameter interspinarum <8 cm dapat dikatakan ruang tengah panggul sempit (*contracted*). Jarak anteroposterior yang melalui ruang tengah panggul normalnya berukuran minimal 11,5 cm. Pintu bawah panggul Diameter tuberositas ischiadica yang  $\leq 8$  cm menunjukkan Pintu bawah panggul sempit<sup>[6]</sup>.

Penatalaksanaan pada kasus ini dilakukan secara operatif. Seksio sesaria dapat dilakukan secara elektif atau primer, yakni sebelum persalinan mulai atau pada awal persalinan, dan secara sekunder yakni setelah persalinan berlangsung selama beberapa waktu. Seksio sesaria elektif direncanakan lebih dahulu dan dilakukan pada kehamilan cukup bulan karena kesempitan panggul yang cukup berat, atau karena terdapat disproporsi sefalopelvik yang nyata<sup>[6]</sup>.

Prognosis CPD dipengaruhi oleh faktor maternal seperti derajat kesempitan panggul, bentuk panggul, elastisitas sendi panggul, serta faktor

janin seperti ukuran kepala, kemampuan molase tulang tengkorak, dan presentasi kepala janin. Ibu hamil dengan riwayat CPD yang disebabkan karena ukuran panggul yang sempit belum tentu akan mengalami CPD lagi apabila ukuran janin lebih kecil daripada kapasitas panggul. Seorang ibu hamil dengan atau tanpa riwayat CPD dapat mengalami CPD bila terdapat makrosomia<sup>[4]</sup>.

#### 4. TAKE HOME MESSAGE

Konseling untuk kehamilan dengan CPD harus mencakup potensi risiko, manfaat, dan alternatif tindakan yang harus dilakukan berdasarkan kondisi pasien. Kondisi ini tidak terlalu bahaya jika ibu rutin melakukan antenatal care untuk melihat berat badan janin.

#### 5. SIMPULAN

Pasien Ny. H usia 41 tahun gravida 2, para 1, abortus 0 datang ke Ponrek RSUD Karanganyar bersama suami pada tanggal 16 Januari 2022 dengan keluhan kencang-kencang. Keadaan umum pasien baik dan janin dalam batas normal sesuai dengan usia kehamilannya. Pada pemeriksaan laboratorium dalam batas normal.

Pasien didiagnosis G2P1A0 Hamil 39+5 minggu. Terminasi dilakukan Sectio caesaria bayi berjenis kelamin laki-laki, berat badan lahir 3050gr, panjang badan lahir 47 cm, Lingkar kepala 35 cm, Lingkar dada 31 cm. Terdapat testis (+), penis (+), anus (+), cacat (-).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL. *William Obstetrics 24th Edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
2. Toh-Adam R, Srisupundit K, Tongsong. Short stature as an independent risk factor for cephalopelvic disproportion in a country of relatively small-sized mothers. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1513–1516
3. Gleason RL, Yigeremu M, Debebe T, Teklu S, Zewdeneh D, et al. A safe, low-cost, easy-to-use 3D camera platform to assess risk of

obstructed labor due to cephalopelvic disproportion. *PLOS ONE*.2018;13(9):e0203865.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203865>

4. Prawirohardjo S. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: Penerbit Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010.
5. Nicholson JM, Kellar LC. The active management of impending cephalopelvic disproportion in nulliparous women at term: a case series. *J Pregnancy*. 2010; 70(8):615-2
6. Maharaj D. Assessing cephalopelvic disproportion: back to the basics. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010;65(6):387-395. doi:10.1097/ogx.0b013e3181ecd
7. Supriyatiningih. *Pengetahuan Obstetri dan Ginekologi untuk Pendidikan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*. Buku Bunga Rampai. 2014.

# MILIARY TUBERCULOSIS AND ELEVATED TRANSAMINASE ENZYMES IN AN UNTREATED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) PATIENT: A CASE REPORT To Identify and Treat It Comprehensively

R.Merlinda Veronica<sup>1,2\*</sup>, Abdurrahman Azis<sup>1</sup>, R.Melda Indri<sup>3</sup>, Arya  
Marganda S<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Tropical Medicine and Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Riau, Riau, Indonesia.

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of medicine, Universitas Riau, Riau, Indonesia.

<sup>3</sup>Health Quarantine Authority of Tembilahan, Faculty of Medicine, Riau, Indonesia.

<sup>4</sup>Research Assistant, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Riau, Arifin Achmad General Hospital, Riau, Indonesia

## Korespondensi:

*R.Merlinda Veronica*

## Email Korespondensi:

*merlindaveronica2710197  
7@gmail.com*

## Riwayat Artikel

Diterima: 01 – 02 – 2024

Selesai revisi: 17 – 02 –  
2024

## DOI :

10.53366/jimki.v10i2.731

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB) berkaitan erat dengan Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan menyebabkan 25% kematian pada pasien HIV. TB Milier adalah komplikasi dari fokus infeksi tuberkulosis yang menyebar secara hematogen, berupa bercak-bercak halus yang umumnya merata di seluruh bidang paru. Pemberian Obat Anti Tuberkulosis dapat menimbulkan efek samping pada beberapa pasien TB termasuk hepatitis akibat obat, oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan fungsi hati. Pemeriksaan SGOT dan SGPT sebagai marker fungsi hati yang meningkat dapat menunjukkan terjadinya kerusakan atau peradangan pada jaringan hati. Pada kasus HIV, sangat dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan fungsi hati setiap bulan

**Ilustrasi Kasus :** Seorang laki-laki berusia 28 tahun terdiagnosis TB milier dan HIV mengalami peningkatan enzim transaminase pada awal diagnosis dengan keluhan utama batuk berdahak, demam yang berfluktuasi, berkeringat pada malam hari, lemas, mual, muntah, dan berat badan turun 0,14 kg sejak tiga bulan sebelum masuk rumah sakit. Pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran composmentis, suhu 38,8C, saturasi oksigen 98%, BB kurang (13,4 kg.m<sup>2</sup>), konjungtiva anemis dan sklera tidak ikterik. Hasil laboratorium menunjukkan peningkatan enzim transaminase (SGOT: 398U/L SGPT: 90U/L), hipoalbuminemia (2,17g/dL, Sputum BTA I/II/II: +1/+2/+2, Gen Xpert: MTB terdeteksi, resistensi Rifampisin tidak terdeteksi. Tes HIV reaktif, CD4: 26 sel/UL. Pemeriksaan Ro Thorax menunjukkan opasitas nodular tidak homogen pada kedua bidang paru serta USG menunjukkan penyakit hati kronis. Pasien menerima kombinasi OAT Levofloxacin, ethambutol dan streptomisin, kemudian diberikan ARV TDF + 3TC + EFV setelah satu bulan pemberian OAT kombinasi. Setelah diberikan terapi anti tuberkulosis dan antiretroviral yang dimodifikasi, terjadi perbaikan klinis dan laboratorium.

**Simpulan:** Pemantauan fungsi hati berperan dalam terapi OAT pada pasien HIV. Bila terjadi peningkatan enzim hati, perlunya evaluasi lebih lanjut mengenai obat yang terduga sebagai hepatotoksik dan memungkinkan untuk memberikan terapi OAT kombinasi menyesuaikan dengan pasien tersebut.

**Kata Kunci:** AIDS, HIV, Peningkatan Enzim Transaminase, Tuberkulosis

# **MILIARY TUBERCULOSIS AND ELEVATED TRANSAMINASE ENZYMES IN AN UNTREATED HUMAN IMMUNIDEFICIENCY VIRUS (HIV) PATIENT: A CASE REPORT To Identify and Treat It Comprehensively**

## *ABSTRACT*

**Introduction** Tuberculosis (TB) is a significant cause of HIV-related deaths, accounting for 25% of cases. Miliary TB is a complication of hematogenous infection, causing fine patches in the lung. Anti-TB drugs can cause side effects, including drug-induced hepatitis. Monitoring liver function is crucial, with elevated SGOT and SGPT markers indicating liver damage or inflammation. In HIV cases, monthly liver function tests are highly recommended.

**Case illustration** A 28-year-old man with miliary TB and HIV was diagnosed with elevated transaminase enzymes and symptoms such as cough, fever, night sweats, weakness, nausea, vomiting, and weight loss. He was moderately ill with a temperature of 38.8C, oxygen saturation of 98%, and underweight. Laboratory tests revealed elevated transaminase enzymes, hypoalbuminemia, and MTB-related resistance. The patient was diagnosed with chronic liver disease and a chronic TB infection. He was treated with an OAT combination of Levofloxacin, ethambutol, and streptomycin, followed by ARV TDF + 3TC + EFV. After receiving modified anti-tuberculosis and antiretroviral therapy, he experienced clinical and laboratory improvement.

**Conclusion** Liver function monitoring plays a role in OAT therapy in HIV patients. If there is an increase in liver enzymes, further evaluation of the suspected hepatotoxic drug is needed and it is possible to provide combination OAT therapy tailored to the patient.

**Keywords:** *AIDS, HIV, Increased Transaminase Enzymes, TB*

## **INTRODUCTION**

Miliary tuberculosis is a type of tuberculosis that varies from a slowly progressive infection to an acute fulminant disease, which is caused by hematogenous or lymphogenous spread from infected cases into the bloodstream and involves multiple organs. Miliary tuberculosis is a form of tuberculosis characterized by widespread spread to the human body with small (1-5 mm) lesions.<sup>[1]</sup>

The American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) in 2011 recommended that an increase in alanine aminotransferase (ALT) levels more than three times upper limit of normal and an increase in total bilirubin more than twice the upper limit of normal can be used as criteria to determine the presence or absence of significant abnormalities in liver laboratory parameters. Elevated levels of liver enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and

alkaline phosphatase (ALP) were considered as indicators of liver injury, whereas elevated total and conjugated bilirubin were parameters to assess overall liver function. Assessment of the pattern of liver injury is very important because certain drugs tend to cause injury with a characteristic pattern as well.<sup>[2,3,4]</sup>

Drug-induced liver injury (DILI) is a form of side effect that causes the cessation of TB treatment or regimen changes due to treatment or regimen changed due to treatment failure, relaps, and drug resistance. Drug-induced hepatitis is managed by stopping the drug that causes liver damage, along with monitoring the clinical condition and laboratory tests that are indicators of liver damage.<sup>[5,6,7,8]</sup> In this case report, we report a case of miliary TB and HIV with drug liver injury and treated with modified anti-tuberculosis and clinical and laboratory improvement after treatment.

## 1. CASE ILLUSTRATION

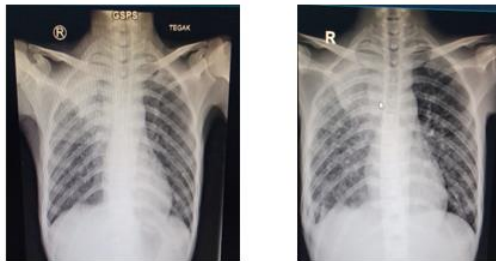
A 28-year-old male came to Hospital with complaints of cough with phlegm, fluctuating fever, night sweats, weakness and weight loss of 14 kg for three months before being admitted to the hospital. The patient also complained of weakness, 2x liquid stools a day, decreased appetite since 1 month. Nausea and vomiting experienced since 3 days before admission to the hospital. There were no complaints of headaches and limb weakness. The frequency of urination is within normal limits. The patient is not married, works as a receptionist in a hotel and has free sex with both men and women. IVDU use and alcohol

consumption were denied. There is no history of contact with TB patients.

On physical examination, the patients appeared moderately ill with Full Alert consciousness, blood pressure 120/82 mmHg, pulse rate 72 beats per minute, breathing rate 20 times per minute, axillary temperature 38.8C, and oxygen saturation 98% with oxygen 3 liters per minute nasal cannula. Body mass index (BMI) impression of underweight (13.4 kg.m<sup>2</sup>). Anemic conjunctiva and sclera are not icteric. Examination of the neck revealed no enlarged lymph nodes. Lung examination found bilateral coarse wet crackles without wheezing and the heart was within normal limits. Abdomen bowel sounds were normal, there was no enlargement of intra-abdominal organs and there was no epigastric tenderness. Extremities seem normal.

Laboratory examination showed anemia (Hb 9,8g/dl, Hematocrit 28,3%, leukocytes 2470/uL, platelets 157000/uL MCV 87 fl, MCH 28,7pg, MCHC 33,0g/dL) peripheral blood morphology anemia left shift hypochromic microcytic with thrombocytopenia. There is an increase in transaminase enzymes, namely SGOT:398 U/L SGPT: 90 U/L and hypoalbuminemia (Albumin:2,17g/dL), normal kidney function, Sodium:124 Potassium:3,0 Chloride:100,3 HbsAg and Anti HCV: non reactive, Anti CMV IgG: reactive and Anti CMV IgM non reactive. Rapid Plasma Reagent (RPR) and Treponema pallidum haemagglutination assay (TPHA) examination for syphilis. AFB examination I/II/II: +1/+2/+2, Gene Xpert: MTB not detected Rifampicin

resistance was not detected. Chest X-ray revealed right pleural effusion, partially nodular inhomogeneous opacity in both lung fields and no radiological abnormalities were seen in heart (Figure 1). Chest CT scan was found (Figure 2). Ultrasound examination revealed chronic liver disease. After administration of anti-tuberculosis drugs and titration of pyrazinamide and isoniazid there was an increase in the transaminase enzyme, namely SGOT:550 U/L SGPT: 252 U/L



**Figure 1.** Chest Xray showed Non-Homogen Nodular Opacities.



**Figure 2.** CT Scan Thorax

This patient was diagnosed with miliary TB, smear positive on LES modified OAT (Levofloxacin, Ethambutol, Streptomycin), AIDS not on antiretroviral drugs, normochromic normocytic anemia, Elevated transaminase enzyme, Hyposmolar euvolemic hyponatremia, Chronic liver disease,

Malnutrition with high risk refeeding syndrome.

Patient Managed with normal saline infusion, high-calorie and high-protein diet. Treating miliary TB with increased transaminase enzymes with Anti Tuberculosis Drugs, namely Levofloxacin, Ethambutol, Streptomycin for 2 months. After improvement of liver function and normal transaminase enzymes, Rifampicin titration was carried out and followed by Isoniazid titration. Transaminase enzyme monitoring was carried out every two weeks but the patient's clinical deterioration occurred, namely patients with fever, tingling and an increase in the transaminase enzyme 3 times normal, then discontinuation of Rifampicin and Isoniazid therapy. Administration of anti-tuberculosis drugs with modifications namely levofloxacin, ethambutol and streptomycin, and there was improvement in the transaminase enzyme, namely SGOT: 23 U/L SGPT: 23 U/L treatment with streptomycin was given for 2 months. After the patient was clinically stable for 2 months, a fixed dose combination antiretroviral was administered starting after one month of anti-tuberculosis treatment with the Tenofovir Disoproxil Fumarete (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) regimen. Also administered cotrimoxazole 960 mg once a day. On outpatient examination there was improvement in clinical and laboratory. The patient is still on cotrimoxazole, anti-tuberculosis and antiretroviral treatment.

## DISCUSSION

Drug-induced Liver Injury is liver damage associated with impaired liver function caused by



drug exposure. One of the causes of drug-induced liver injury is the use of anti-tuberculosis drugs, for example, isoniazid-induced liver injury, isoniazid hepatotoxicity is increasing due to the use of rifampicin, pyrazinamide and alcohol. Tajri et al reported that hepatotoxicity induced by isoniazid and combined anti-tuberculosis therapy including isoniazid was more likely in patients with chronic hepatitis B. Effective treatment of tuberculosis (TB) requires a combination of bactericidal and/or bacteriostatic. This combination is the standard regimen recommended by WHO consisting of 5 first-line anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin). The treatment can cause side effects, one of which is discontinuation of treatment with the effect of not achieving cure and even drug resistance. Drug induced liver injury is a form of side effect that causes discontinuation of TB treatment or a change in regimen. About 7% of the side effects of TB treatment are DILI. The highest incidence of DILI in TB treatment occurs within the first 2 weeks of treatment and can also occur within 2 months after administration of anti-tuberculosis drugs.<sup>[9,10]</sup>

Drug-induced liver injury (DILI) is classified into intrinsic and idiosyncratic DILI. Intrinsic DILI usually occurs in drug-exposed individuals (predictable), is dose related, and has a short onset of time (hours to days) whereas idiosyncratic DILI is not dose related although the dose threshold of 50-100 mg/day is only occurs in a small proportion of exposed individuals (unpredictable) and shows variable lethality with onset of days to weeks. The pathogenesis of these two DILIs has

several similarities and differences including drug type, drug characteristics, especially lipophilicity and drug biotransformation. Covalent exposure to the liver can bind to proteins, induce oxidative stress, and activate signal transduction pathways such as mitogen-activated protein (MAP) and cause stress on organelles such as mitochondria or endoplasmic reticulum, which interferes with bile acid transport resulting in necrosis or apoptosis. can also trigger adaptive immune response in individuals genetically. In idiosyncratic DILI, the adaptive immune system has an important role related to Human Leukocyte Antigen (HLA) metabolic factors, drug interactions, and alcohol consumption.<sup>[11,12]</sup>

The clinical symptoms of DILI caused by the use of antituberculosis drugs are the same as those of acute and chronic hepatobiliary disease, with predominant symptoms such as jaundice in acute hepatitis or cholestatic liver disease. Jaundice in acute hepatitis is more dangerous and has a mortality rate of 10% regardless of the type that causes DILI. Cholestasis in hepatitis is characterized by jaundice, pruritus, and elevated serum alkaline phosphatase, with a slight increase in serum alanine transferase (ALT). Elevated ALT and alkaline phosphatase indicate atypical hepatitis or granulomatous hepatitis. Clinical symptoms in acute liver failure are usually non-specific, such as loss of appetite, fatigue, abdominal pain, fever, and jaundice. It is necessary to take a history of infection, drug use, family history of liver disease, and travel history to endemic areas. On physical examination, jaundice, changes in

mental status and signs of coagulopathy may be found. The diagnostic approach for DILI is according to the presentation of liver injury.<sup>[12]</sup>

Prior to starting TB treatment, it should be monitored every 2 weeks for the initial two months in at-risk groups such as patients with pre-existing liver disorders, alcoholics, the elderly and undernourished. This is not only the responsibility of health professionals but this health education must be charged to all patients undergoing TB treatment in detail not only regarding adherence and benefits of OAT but also side effects. Patients should be alert and report immediately if symptoms suggestive of hepatitis such as loss of appetite, nausea, vomiting, jaundice occur during treatment. Furthermore, the clinical condition of the patient should be assessed not only in terms of disease control but also in the symptoms and signs of hepatitis in the patient being followed.<sup>[5,6]</sup>

The most important treatment for DILI is to stop the drug that causes DILI and provide supportive therapy. In most patients DILI recovers spontaneously but has different variability. There is no specific therapy for the management of DILI. In this patient, initially given modified OAT, namely Ethambutol 750 mg, Streptomycin 750 mg and Levofloxacin 500 mg, six weeks after being given modified OAT therapy, liver function improved and Rifampicin was titrated to a dose of 450 mg, liver function was still normal, then continued with Isoniazid titration, when titration was performed. Isoniazid liver function increases, the patient experiences

weakness, fever and tingling, discontinuation of Rifampicin and Isoniazid therapy.<sup>[13]</sup>

Guidelines for the initiation of antiretroviral administration are carried out by clinical assessment and supporting examinations to determine the stage of HIV. The main routine investigations before starting ARV are complete peripheral blood tests, clinical chemistry, hepatitis B and C screening, and screening for sexually transmitted infections such as VDRL and TPHA. CD4 T-lymphocyte counts are also needed as important data before starting antiretroviral therapy in determining the administration of cotrimoxazole therapy for the prophylaxis of other opportunistic infections. According to WHO guidelines, cotrimoxazole prophylaxis is part of the management of HIV. Many studies have shown that the effectiveness of cotrimoxazole preventive treatment can reduce mortality and morbidity rates in HIV patients so that prophylactic therapy is given to HIV patients with WHO stage 3 or 4 and/or CD4 levels  $<350$  cells/mm<sup>3</sup>.<sup>[3]</sup> In this case, all supporting examinations based on the recommendations and guidelines of the Ministry of Health of the Republic of Indonesia have been carried out and the patient's CD4 examination obtained a result of 26 cells/mm<sup>3</sup> so that cotrimoxazole therapy as prophylactic therapy for other opportunistic infections was also given and this therapy could be discontinued if the CD4 levels were more than 200 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>[3,11,12,13]</sup>

According to WHO guidelines, antiretroviral therapy should have fewer side effects, be more convenient, and be simpler. ARV

therapy should also be used in conjunction with other drugs used to treat various opportunistic infections commonly found in HIV patients. The once-daily fixed-dose combination of ARV TDF+3TC (or emtricitabine (FTC))+EFV rarely causes severe side effects and shows a better therapeutic and virological response than once- or twice-daily non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Other options of the first-line ARV are azidothymidine (AZT)+3TC+EFV, AZT+3TC+nevirapine (NVP), or TDF+3TC(or (FTC)+NVP (Ministry of Health., 2019; PAHO., 2020). This patient was given a fixed-dose combination of ARV TDF+3TC+EFV once a day and side effects from drug administration were minimized.<sup>[13,14]</sup>

## CONCLUSIONS

Drug Induced Liver Injury due to the use of anti-tuberculosis drugs can occur within 2 months of giving anti-tuberculosis drugs and the highest incidence is in the first 2 weeks. TB treatment that can cause DILI is INH, Rifampicin and Pyrazinamide. If it occurs during TB treatment then the treatment is discontinued until the clinical disappearance for 2 weeks and liver function returns to normal. Tuberculosis is one of the opportunistic infections that can be found in HIV patients, if the diagnosis can be made quickly and accurately, it can reduce morbidity and mortality.

## ACKNOWLEDGEMENT

The authors are grateful to Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital as a National Referral Government Hospital in Central Jakarta,

Indonesia, and also as the teaching hospital for subspecialists in tropical medicine and infectious disease, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia.

## REFERENCES

1. Robbins SL, Kumar V. Paru dan saluran nafas atas. Dalam: Aninita AY, penerjemah. Buku Ajar Pulmonologi Vol2. Edisi 7. Jakarta:EGC; 2015.
2. Abdurrachman SA. Penyakit Hati Akibat Obat. Dalam buku ajar Ilmu Penyakit Hati. Editor: Sulaiman A, Akbar N, Lesmana LA. Jakarta: Sagung Seto; 2012;2665-74.
3. Bjornsson ES, Bergmann OM, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patient with drug-induced liver injury in the general population of Iceland Gastroenterology. 2013; 144(7):1419.
4. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ. Drug-induced liver injury. Clin Liver Dis. 2009; 13(2): 277-294.
5. Tajiri K, Shimizu Y. Practical Guidelines for Diagnosis and Early Management of drug-induced liver injury. Word J Gastroenterol. 2008;14(44):6774-6785.
6. Russmann S, Kulak-Ublick GA, Grattagliano I. Current Concepts of Mechanism in Drug-induced Hepatotoxicity. Current Medicinal Chemistry. 2009; 16(23):3041-3053.
7. Mehta, Nilesh MD. Drug-induced Hepatotoxicity. NEW York:Departement of Gastroenterology and Hepatology; 2010
8. Verma S, Kapliwiz N. Diagnosis management and outcomes in patients with drug-induced liver injury in

general population of Iceland. Gastroenterology.

9.USFDA Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring: US Food & Drug Administration; 2009. Diunduh dari <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCMI>

10.Tajri K, Shimizu Y. Practical Guidelines for Diagnosis and Early Management of Drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008; 14(44): 6774-6785.

11.Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana HIV; 2019. Diunduh dari [https://siha.kekkes.go.id/portal/files/upload/PNPK\\_HIV\\_Kop\\_Garuda\\_1.Pdf](https://siha.kekkes.go.id/portal/files/upload/PNPK_HIV_Kop_Garuda_1.Pdf).

12.World Health Organization. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents, and adults: recommendations for a public health approach. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf?ua=1>. (Accessed on Jan 15, 2021)

13.World Health Organization. The Use of Co-Trimoxazole Prophylaxis for HIV-Related Infections Among Adult, Adolescents and Children. Geneva, WHO Press. 2013.

14.Pan American Health Organization (PAHO) and World Health Organization (WHO).Guidelines for Diagnosis and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52304>. (Accessed on Jan 15,2021)