

## Analisis Efektivitas Biaya Terapi Kombinasi Amlodipin-Kandesartan dan Amlodipin-Ramipril pada Pasien Hipertensi dengan Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Della R. Stiadi<sup>1</sup>, Retnosari Andrajati<sup>1</sup>, Yulia Trisna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>2</sup>Instalasi Farmasi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta Pusat, Indonesia

### Abstrak

Hipertensi dan diabetes melitus (DM) menjadi salah satu faktor risiko kejadian kardiovaskuler. Tidak terkontrolnya hipertensi dapat menyebabkan perburukan kesehatan dan ekonomi pada penderitanya. Kombinasi terapi antihipertensi dinilai adekuat untuk mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg pada pasien dengan DM. Obat antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), dan *Calcium Channel Blocker* (CCB) merupakan terapi yang sesuai untuk pasien dengan DM tipe 2 dan harganya yang bervariasi memengaruhi besar biaya yang dikeluarkan sehingga menjadi pertimbangan dalam pemilihan pengobatan di rumah sakit. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ARB lebih *cost-effective* dibandingkan antihipertensi golongan lainnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas biaya dari kombinasi terapi amlodipin-kandesartan dibandingkan amlodipin-ramipril pada pasien hipertensi dengan DM tipe 2. Penelitian *cross-sectional* ini dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dengan menggunakan rekam medis pasien tahun 2017–2019 dan metode studi farmakoekonomi yang digunakan adalah analisis efektivitas biaya. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 87 pasien. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: kelompok yang mendapat terapi amlodipin-kandesartan dan kelompok yang mendapat terapi amlodipin-ramipril. Analisis efektivitas biaya diperoleh dari perhitungan biaya medik langsung, menentukan efektivitas terapi berdasarkan jumlah pasien yang mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg, serta menghitung nilai *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER). Kombinasi amlodipin-kandesartan memiliki efektivitas terapi 48,9%, sedangkan efektivitas terapi amlodipin-ramipril 45,2%. Nilai ACER kelompok amlodipin-kandesartan dan kelompok amlodipin-ramipril adalah Rp1.604.736,2 per efektivitas dan Rp1.811.278,8 per efektivitas. Dapat disimpulkan bahwa amlodipin-kandesartan lebih *cost-effective* dibandingkan amlodipin-ramipril.

**Kata kunci:** Amlodipin-kandesartan, amlodipin-ramipril, diabetes melitus, efektivitas biaya, hipertensi

## Cost-effectiveness Analysis of Amlodipine-Candesartan and Amlodipine-Ramipril Combination Therapy in Hypertensive Outpatient with Type 2 Diabetes Mellitus at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital

### Abstract

Hypertension and diabetes mellitus (DM) are risk factors for cardiovascular events, and poor management has been implicated in patient health and economic deterioration. The use of combined antihypertensive therapy is considered adequate to achieve <140/90 mmHg as the targeted blood pressure. These include Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin Receptor Blockers (ARBs), and Calcium Channel Blockers (CCBs), estimated to be appropriate for patients with type 2 DM. In addition, the price variation influences the costs incurred, which is further considered during therapy selection in hospital. Previous studies have identified ARBs as the more cost-effective compared to others. The aim of this study was to analyze the cost-effectiveness of amlodipine-candesartan combination therapy, compared to amlodipine-ramipril during the hypertensive treatment of patients with type 2 DM. This cross-sectional study was conducted at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital by evaluating patient's medical records between 2017–2019, while pharmacoeconomic study methods was adopted for cost-effectiveness analysis. A total of 87 research subjects were estimated to have met the inclusion criteria. These patients were divided into two groups, including those receiving amlodipine-candesartan and amlodipine-ramipril. The cost-effectiveness analysis obtained from the calculation of direct medical costs, determined the therapy efficacy based on the number of patients assumed to reach the target blood pressure of <140/90 mmHg, and the Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER) value was calculated. The result showed a therapeutic effectiveness of 48.9% and 45.2%, respectively, with corresponding ACER value of 1,604,736.2 IDR and 1,811,278.8 IDR. The amlodipine-candesartan combination was, therefore, concluded to be more cost-effective in contrast with amlodipine-ramipril.

**Keywords:** Amlodipine-candesartan, amlodipine-ramipril, cost-effectiveness, diabetes mellitus, hypertension

**Korespondensi:** apt. Della R. Stiadi, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, *email:* della.stiadi@gmail.com

Naskah diterima: 7 November 2019, Diterima untuk diterbitkan: 29 Juli 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020

## Pendahuluan

Hipertensi pada pasien dengan diabetes melitus (DM) terjadi lebih dari 50% dan secara signifikan berkontribusi terhadap komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada pasien tersebut. Risiko penyakit kardiovaskuler pun empat kali lebih tinggi pada pasien dengan DM dan hipertensi dibandingkan pasien DM yang normotensif.<sup>1,2,3</sup> Hipertensi umum terjadi pada penderita DM, dengan prevalensi yang bergantung pada usia, jenis kelamin, ras, dan tipe DM.<sup>3</sup>

Prevalensi keseluruhan hipertensi pada tahun 2013–2014 di Amerika Serikat pada orang dewasa berusia  $\geq 18$  tahun adalah 29,3% (75,2 juta orang). Angka tersebut akan terus bertambah menjadi 41,4% pada 2030.<sup>4</sup> Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018,<sup>5</sup> prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada usia di atas 18 tahun berkisar 8,36%. Persentasenya paling besar di antara golongan penyakit tidak menular lainnya seperti asma, penyakit jantung dan diabetes. Prevalensi diabetes berdasarkan diagnosis dokter pada semua kelompok usia sekitar 1,5%.

Hipertensi menjadi beban ekonomi yang tinggi pada tingkat individu dan populasi. Perkiraan biaya medis langsung dan tidak langsung tahunan di Amerika untuk rata-rata tahunan 2012 dan 2013 masing-masing sebesar \$47,3 miliar dan \$3,9 miliar.<sup>6</sup> Di Indonesia, biaya medis tidak langsung yang dikeluarkan pasien hipertensi justru lebih besar dibandingkan biaya medis langsung sehingga mengakibatkan peningkatan beban ekonomi bagi pasien.<sup>7,8</sup> Tidak terkontrolnya hipertensi dapat menyebabkan perburukan kesehatan dan ekonomi pada penderitanya, namun tekanan darah yang terkontrol pada pasien dewasa dengan hipertensi hanya sekitar 54%.<sup>2,9</sup> Terapi antihipertensi merupakan terapi jangka panjang, sehingga membutuhkan biaya yang lebih mahal dibandingkan jenis

penyakit lainnya.

Terdapat beberapa pilihan terapi hipertensi yang diberikan untuk pasien dengan DM, yaitu *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), dan diuretik.<sup>8</sup> Kombinasi terapi antihipertensi umumnya dibutuhkan untuk mencapai target tekanan darah pada pasien dengan hipertensi dan diabetes.<sup>3</sup> Kombinasi antara *Renin-Angiotensin System Inhibitor* (RASI) seperti ACEI atau ARB dengan *Calcium Antagonist* seperti CCB menurunkan angka kematian akibat kejadian kardiovaskuler lebih baik jika dibandingkan dengan kombinasi lainnya pada pasien hipertensi dengan DM tipe 2, meski pencapaian dalam penurunan tekanan darahnya adalah sama.<sup>11,12</sup> Kombinasi tersebut sering diresepkan para dokter di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada pasien hipertensi dengan DM tipe 2.

Terapi antihipertensi dibutuhkan untuk jangka waktu pemakaian yang lama dan perlu pertimbangan dalam pemilihannya, baik dari segi efektivitas maupun harga obat. Harga obat per satuan berdasarkan *e-catalogue* pun menunjukkan kandesartan memiliki harga beli yang lebih tinggi dibandingkan amlodipin dan ramipril, sehingga dapat memengaruhi total biaya pengobatan pasien. Oleh sebab itu, dilakukan penelitian untuk mengetahui kombinasi terapi yang lebih efektif untuk pasien dengan DM tipe 2 antara amlodipin-kandesartan dan amlodipin-ramipril serta efektivitas biayanya.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional dengan desain studi *cross-sectional*, menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien hipertensi dengan DM tipe 2 rawat jalan tahun 2017–2019 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini dinyatakan lolos kaji etik oleh

komite etik kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor KET-572/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019.

Kriteria inklusi pasien pada penelitian ini adalah: (a) Pasien dengan diagnosis hipertensi dan DM tipe 2; (b) Pasien berusia di atas 18 tahun, baik laki-laki maupun perempuan; (c) Pasien yang mendapatkan terapi amlodipin-kandesartan atau amlodipin-ramipril minimal selama tiga bulan berturut-turut; (d) Pasien memiliki tekanan darah *baseline* di atas 140/90 mmHg; dan (e) Pasien terdaftar sebagai peserta Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS). Kriteria eksklusi pasien adalah: (a) Data pada rekam medik pasien tidak lengkap; (b) Pasien menggunakan kontrasepsi oral; (c) Pasien dalam masa kehamilan; (d) Pasien rujuk balik sebelum tiga bulan pengobatan. Jumlah minimal sampel yang diperlukan untuk kelompok amlodipin-kandesartan dan amlodipin-ramipril yakni sebanyak 41 pasien hipertensi dengan DM tipe 2.

Efektivitas terapi dinilai dari persentase jumlah pasien yang mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg setelah pemberian terapi selama tiga bulan berturut-turut. Efektivitas terapi kemudian dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Pada penelitian ini, analisis efektivitas biaya dilakukan dengan perspektif rumah sakit. Komponen biaya yang diukur antara lain biaya medis langsung yang mencakup biaya konsultasi dokter, biaya terapi kombinasi antihipertensi, biaya obat penyakit penyerta (biaya obat DM dan penyakit lain yang berhubungan dengan diabetes-hipertensi seperti diabetes neuropati, retinopati, dislipidemia, strok, gagal jantung, gagal ginjal, dan *Peripheral Artery Disease* (PAD)), serta biaya pemeriksaan laboratorium dan penunjang. *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) dihitung berdasarkan rasio total biaya yang dikeluarkan pada bulan ketiga dengan persentase efektivitas terapi pada kelompok amlodipin-kandesartan dan amlodipin-ramipril.

## Hasil

Sebanyak 87 rekam medis pasien hipertensi dengan DM tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi pada kedua kelompok, yaitu 45 rekam medis mendapat terapi kombinasi amlodipin-kandesartan dan 42 rekam medis pasien mendapat terapi kombinasi amlodipin-ramipril. Gambaran demografi kedua kelompok adalah 57,5% pasien berusia di atas 60 tahun, 51,8% berjenis kelamin perempuan, 66,7% memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal, 55,2% memiliki penyakit komorbid kurang dari dua, 81,6% pasien tidak merokok (Tabel 1).

Analisis bivariat *Chi-Square* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara efektivitas terapi antihipertensi dengan jenis terapi kombinasi yang diberikan (nilai- $p$  0,900). Pasien yang mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg pada kelompok amlodipin-kandesartan sebanyak 22 pasien (48,9%), sedangkan kelompok amlodipin-ramipril 19 pasien (45,2%) (Tabel 2).

Total biaya medis langsung pasien pada kelompok amlodipin-kandesartan sebesar Rp784.716, sedangkan kelompok amlodipin-ramipril sebesar Rp818.698. Komponen biaya medis langsung dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* dan uji  $t$  tidak berpasangan (Tabel 3). Perbedaan yang signifikan terlihat pada biaya kombinasi terapi antihipertensi antara dua kelompok (nilai- $p$ <0,001).

Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan menghitung nilai ACER. Nilai ACER diperoleh dari perbandingan total biaya terapi pada bulan ketiga dengan efektivitas terapi, sedangkan efektivitas terapi dinilai dari persentase jumlah pasien yang mencapai target terapi tekanan darah <140/90 mmHg setelah tiga bulan berturut-turut menjalani pengobatan. Nilai ACER yang diperoleh kelompok amlodipin-kandesartan sebesar Rp1.604.736,2, sedangkan nilai ACER yang diperoleh kelompok amlodipin-ramipril sebesar Rp1.811.278,8 (Tabel 4).

**Tabel 1 Gambaran Demografi Subjek**

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
<60 tahun	37	42,5
≥60 tahun	50	57,5
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	42	48,2
Perempuan	45	51,8
<b>Indeks Massa Tubuh (IMT)</b>		
Normal (≥18,5–<25)	58	66,7
Berlebih (≥25–<30)	18	20,6
Obesitas (≥30)	11	12,7
<b>Jumlah Komorbid</b>		
<2 komorbid	48	55,2
≥2 komorbid	39	44,8
<b>Riwayat Merokok</b>		
Tidak merokok	71	81,6
Merokok	16	18,4

**Pembahasan**

Karakteristik pasien jika dilihat berdasarkan usia, pasien berusia ≥60 tahun sebanyak 50

pasien (57,5%) lebih banyak yang menderita hipertensi. Peningkatan jumlah individu yang menderita hipertensi secara signifikan dengan bertambahnya usia dan keberadaannya secara

**Tabel 2 Efektivitas Terapi Kombinasi Antihipertensi**

Jenis Terapi	Jumlah Pasien yang Mencapai Target	Persentase (%) (n=41)	Nilai-p
Amlodipin-Kandesartan	22	48,9	0,900
Amlodipin-Ramipril	19	45,2	

**Tabel 3 Biaya Medis Langsung**

Komponen Biaya	Amlodipin-Kandesartan	Amlodipin-Ramipril	Nilai-p
Biaya Dokter	150.000	75.000	0,396 <sup>a</sup>
Biaya Obat Antihipertensi	35.598	12.168	<0,001 <sup>a</sup>
Biaya Obat Lain	463.254	417.096,5	0,729 <sup>a</sup>
Biaya Laboratorium dan Penunjang	206.900	258.845,24	0,475 <sup>b</sup>
Total Biaya	784.716	818.698	0,953 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Uji Mann-Whitney; <sup>b</sup>Unpaired t-test

**Tabel 4 Hasil Perhitungan Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER) Kombinasi Terapi Antihipertensi**

Kombinasi Obat	Total Biaya (C)	Efektivitas (E)	ACER (C/E)
Amlodipin-Kandesartan	784.716	48,9%	1.604.736,2
Amlodipin-Ramipril	818.698	45,2%	1.811.278,8

bersamaan dengan DM lebih tinggi pada individu yang lebih tua.<sup>13</sup> Peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi endotel umum terjadi seiring dengan penuaan dan perkembangan hipertensi serta berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler.<sup>14</sup>

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, pasien laki-laki berjumlah 42 orang sedangkan perempuan berjumlah 45 orang. Pada penelitian ini, jumlah pasien perempuan yang menderita hipertensi (51,8%) lebih tinggi dibandingkan pasien laki-laki. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan hormon estrogen pada perempuan dan hormon androgen pada laki-laki saat menginjak usia di atas 60 tahun. Estrogen dapat melemahkan sistem renin-angiotensin dengan mengurangi reseptor angiotensin 1 (AT1) dan ekspresi *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) sehingga menyebabkan terjadinya penurunan angiotensin II, sedangkan androgen dapat merangsang sintesis angiotensinogen sehingga terjadi peningkatan angiotensin II.<sup>15</sup>

Karakteristik pasien berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), pasien dengan obesitas berjumlah 11 orang (12,64%). Hipertensi diperkirakan memengaruhi sebanyak 71% individu dengan DM, dan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap banyaknya pasien hipertensi dengan DM adalah berat badan berlebih dan obesitas.<sup>2</sup> Hasil penelitian Landi *et al.* (2018)<sup>16</sup> menyatakan bahwa insiden hipertensi makin tinggi seiring meningkatnya nilai IMT.

Karakteristik pasien berdasarkan status merokok, pasien yang tidak memiliki riwayat merokok pada penelitian ini adalah 71 orang (81,6%). Gangguan fungsi endotel, kekakuan pembuluh arteri, peradangan, modifikasi lipid serta perubahan faktor antitrombotik dan protrombotik merupakan faktor utama yang berkaitan dengan merokok serta percepatan proses atherothrombotik yang mengarah pada kejadian kardiovaskuler. Merokok secara akut memberikan efek hipertensi, terutama melalui

stimulasi sistem saraf simpatis.<sup>17</sup>

Efektivitas terapi antara kombinasi terapi amlodipin-kandesartan dan terapi amlodipin-ramipril dinilai berdasarkan jumlah pasien yang mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg setelah tiga bulan penggunaan terapi kombinasi tersebut. Pasien yang mendapat terapi amlodipin-kandesartan dan mencapai tekanan darah <140/90 mmHg sebanyak 22 orang (48,9%), sedangkan pasien yang mencapai tekanan darah <140/90 mmHg setelah mendapat terapi amlodipin-ramipril sebanyak 19 orang (45,2%). Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam hal efektivitas terapi (nilai-p 0,900).

Hasil efektivitas terapi pada penelitian ini disebabkan jumlah pasien yang tekanannya mencapai target setelah pemakaian terapi selama tiga bulan pada kedua kelompok hampir sama dan jumlah sampel penelitian ini sedikit, sehingga dapat disimpulkan bahwa kombinasi terapi baik amlodipin-kandesartan maupun amlodipin-ramipril sama-sama menurunkan tekanan darah secara bermakna pada pasien hipertensi dengan DM tipe 2. Secara klinis, tidak ada perbedaan signifikan dari efikasi ACEI dan ARB, akan tetapi, untuk penurunan tekanan darah, ARB lebih baik dibandingkan ACEI. Dosis standar ARB dapat menurunkan tekanan darah sistolik 10 mmHg, sedangkan untuk mencapai itu dengan ACEI membutuhkan dua kali dosis standar.<sup>18</sup>

Total biaya medis langsung kelompok amlodipin-kandesartan pada bulan ketiga sebesar Rp784.716 dan kelompok amlodipin-ramipril sebesar Rp818.698, namun tidak ditemukan perbedaan signifikan total biaya antara kelompok pasien yang mendapatkan amlodipin-kandesartan dan amlodipin-ramipril (nilai-p>0,05). Total biaya medis langsung yang dikeluarkan pasien hipertensi dengan komorbiditas DM tipe 2 lebih besar dibandingkan dengan pasien hipertensi non-diabetes. Penelitian yang dilakukan Wald *et*



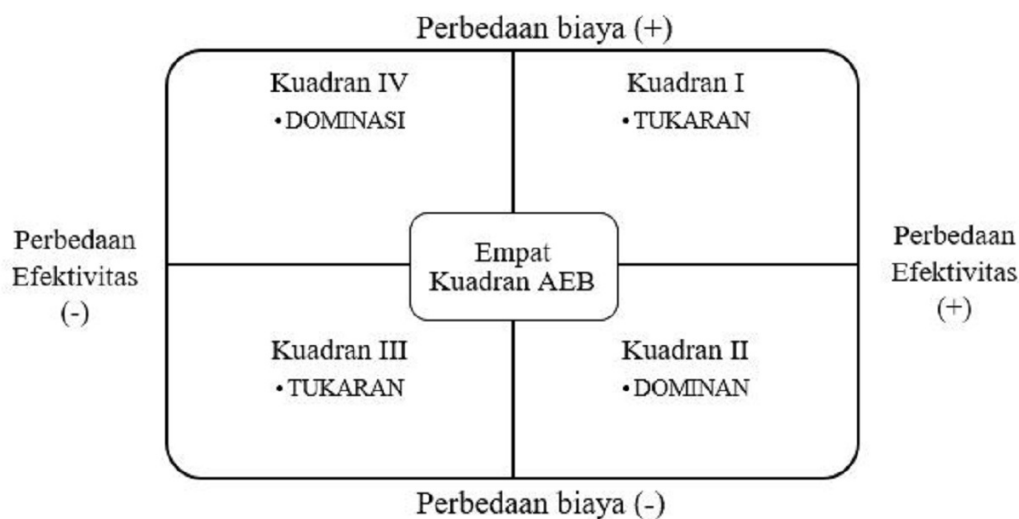
al. (2017)<sup>19</sup> menyatakan bahwa peningkatan pengeluaran biaya pada pasien hipertensi dengan DM tipe 2 sebesar \$4.434, pengeluaran tersebut dua kali lebih besar dibandingkan pasien hipertensi tanpa diabetes yang hanya sebesar \$2.276.

Biaya penyakit penyerta untuk kelompok amlodipin-kandesartan sebesar Rp 463.254, sedangkan biaya obat lain yang dikeluarkan kelompok amlodipin-ramipril yakni sebesar Rp417.096, namun tidak terdapat perbedaan signifikan dari kedua kelompok tersebut (nilai-p 0,729). Secara umum, biaya obat penyakit penyerta lebih tinggi dibanding biaya obat antihipertensi. DM yang diikuti dengan penyakit komplikasi memakan total biaya medis langsung yang besar berkisar antara \$246–\$ 4,597. Biaya pengobatan meningkat dari \$2.087 menjadi \$4.597 untuk komplikasi berat pada pasien diabetes.<sup>20</sup> Penelitian oleh Mutowo *et al.* (2016)<sup>21</sup> menemukan adanya dua atau lebih komorbiditas dan resep dua atau lebih obat terkait dengan biaya yang lebih tinggi untuk perawatan yang lebih intensif untuk menangani kondisi komorbiditas.

Nilai ACER kombinasi terapi amlodipin-kandesartan (Rp1.604.736,2) lebih kecil jika dibandingkan nilai ACER kombinasi

terapi amlodipin-ramipril (Rp1.811.278,8) sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi kombinasi amlodipin-kandesartan lebih *cost-effective* dibanding amlodipin-ramipril. Hal ini disebabkan semakin kecil nilai ACER, semakin *cost-effective* suatu terapi. Hal ini juga didukung dari studi yang dilakukan oleh Park *et al.* (2017)<sup>6</sup> yang menyatakan bahwa terapi antihipertensi golongan ARB (seperti kandesartan), lebih *cost-effective* jika dibandingkan dengan golongan ACEI pada pasien dengan diabetes. Penelitian oleh Baroroh & Sari (2017)<sup>22</sup> juga menyatakan bahwa kombinasi kandesartan-amlodipin mutlak lebih *cost-effective* dibandingkan dengan kombinasi kandesartan-diltiazem. Penelitian analisis efektivitas biaya di India<sup>23</sup> menyatakan bahwa kombinasi ARB-CCB lebih efektif dari segi harga dan *outcome* terapi dibanding kombinasi antihipertensi lainnya.

Perhitungan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) tidak dapat dilakukan pada penelitian ini. Hal ini karena nilai efektivitas terapi maupun nominal biaya medis langsung yang dikeluarkan untuk kedua kelompok baik untuk kelompok amlodipin-kandesartan maupun kelompok amlodipin-ramipril tidak



Gambar 1 Diagram Efektivitas Biaya

menunjukkan perbedaan yang signifikan, namun dapat diartikan dari hasil penelitian ini bahwa kombinasi amlodipin-kandesartan menghabiskan biaya yang lebih rendah dan *outcome* terapi yang lebih baik, sehingga kombinasi tersebut berada pada kuadran II (Gambar 1) yakni dominan dan layak dipilih.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian ini tidak dapat melihat hubungan sebab-akibat, sehingga penarikan kesimpulan hanya berdasarkan perbedaan kebermaknaan persentase jumlah pasien yang mencapai tujuan terapi antihipertensi, yaitu tekanan darah pasien mencapai <140/90 mmHg pada kelompok amlodipin-kandesartan dan amlodipin-ramipril. Selain itu, efektivitas terapi hanya dinilai dari jumlah pasien yang mencapai target terapi, tetapi tidak menilai tingkat kepatuhan pasien meminum obat maupun rutin kontrol setiap bulan, penurunan berat badan, diet makanan rendah lemak, mengurangi asupan garam, dan melakukan aktivitas fisik seperti berolahraga. Hal ini disebabkan penelitian ini dilakukan secara retrospektif dan terbatas pada catatan rekam medis.

### Simpulan

Kombinasi terapi amlodipin-kandesartan lebih *cost-effective* dibandingkan kombinasi amlodipin-ramipril, dengan nilai *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) sebesar Rp. 1.604.736,2 dan layak dipilih sebagai terapi pasien hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat

potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Lastra G, Syed S, Kulukulasuriya LM, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43(1):103–22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.x09.005
2. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: A dual threat. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(4):402–9. doi: 10.1097/HCO.0000000000000297
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):13–27. doi: 10.2337/dc18-S002
4. Wang G, Zhou X, Zhou X, Zhang P. Annual total medical expenditures associates with hypertension by diabetes status in U. S. adults. *Am J Prev Med*. 2017;53(6S2):s182–9. doi: 10.1016/j.amepre.2017.07.018
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2017. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
6. Park C, Wang G, Duthaler JM, Fang J. Cost-effectiveness analyses of antihypertensive medication: A systematic review. *Am J Prev Med*. 2017;53(6S2):s131–42. doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.020
7. Syafiqah, Ashari MR. Kerugian ekonomi pasien penderita hipertensi dengan penyakit penyerta di Unit Rawat Inap Rumah Sakit Umum Anutapura. *J Kesehat Masy*. 2019; 10(1):56–60. doi: 10.22487/preventif.v10i1.120

8. Istiqomah AN, Rochmah TN. Beban Ekonomi pada penderita hipertensi dengan status PBI Jaminan Kesehatan Nasional di Kabupaten Pamekasan. *J Manaj Kesehat Yayasan RS Dr. Soetomo*. 2016; 2(2):124–32. doi: 10.29241/jmk.v2i2.58
9. Wu Y, Zhou Q, Xuan J, Li M, Zet S, Huang Y, et al. A Cost-effectiveness analysis between amlodipine and angiotensin II receptor blocker in stroke and myocardial infarction prevention among hypertension patients in China. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(1):75–80. doi: 10.1016/j.vhri.2013.01.005
10. James, PA, Ortiz E, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*. 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427
11. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J, et al. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: A meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):801–8. doi: 10.1111/jch.12771
12. Remonti LR, Dias S, Leitão CB, Kramer CK, Klassman LP, Welton NJ, Ades AE, et al. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1192–200. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.020
13. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):3. doi: 10.1186/s12933-016-0485-3
14. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev*. 2016;26:96–111. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.007
15. Maranon R, Reckelkoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (London)*. 2013;125(7):317–8. doi: 10.1042/CS20130140
16. Landi F, Calvani R, Pica A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Body mass index is strongly associated with hypertension: Result from the longevity check-up 7+ study. *Nutrients*. 2018;10(12):1976. doi: 10.3390/nu10121976
17. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(23):2518–25. doi: 10.2174/138161210792062920
18. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;77(13):1474–82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058
19. Wald SD, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038
20. Walker IF, Garbe F, Wright J, Newell I, Athiraman N, Khan N, et al. The economic costs of cardiovascular disease, diabetes mellitus, and associated complications in South Asia: A systematic review. *Value Health Reg Issues*. 2018;15c:12–26. doi: 10.1016/j.vhri.2017.05.003
21. Mutowo MP, Lorgelly PK, Laxy M, Renzaho AMN, Mangwiro JC, Owen AJ. The hospitalization costs of diabetes and hypertension complications in Zimbabwe: Estimations and correlations. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9754230. doi: 10.1155/2016/975423
22. Baroroh F, Sari A. Analisis efektivitas biaya pengobatan kombinasi candesartan-amlodipin dibandingkan dengan



kombinasi candesartan-diltiazem pada pasien hipertensi rawat jalan. *Pharmacy*. 2017;14(2):188–98. doi: 10.30595/pharmacy.v14i2.1952

23. Limaye D, Kale M, Chitre N, Dehpande

D, Desai R, Limaye V, et al. Cost-effectiveness study of antihypertensive drugs in Mumbai, India. *Int J Life Sci Pharma Res*. 2018;8(1):97–103. doi: 10.1016/j.curtheres.2016.05.005

## Hubungan antara Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Preeklamsia terhadap Insidensi Asfiksia Neonatal dan Berat Badan Lahir Rendah di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Mutia F. Sitorus, Lia Amalia

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Preeklamsia merupakan satu dari tiga penyebab utama kematian ibu hamil di Indonesia. Selain menyebabkan mortalitas dan morbiditas maternal, bayi yang dilahirkan dari pasien preeklamsia berisiko lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR) (<2500 gr) dan asfiksia. Di Indonesia, data mengenai penggunaan antihipertensi tertentu sebagai lini utama pada terapi hipertensi dalam kehamilan serta dampaknya terhadap perinatal belum cukup memadai. Penelitian ini bertujuan untuk menggali hubungan dan pengaruh pemberian antihipertensi pada pasien preeklamsia terhadap *outcome* bayi (BBLR & asfiksia). Penelitian dilakukan secara observasional terhadap 182 pasien preeklamsia yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung selama tahun 2018. Dilakukan analisis komparatif antar kelompok antihipertensi dengan uji *One-way ANOVA* dan *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata berat badan bayi yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ; IK95%) antara pasien preeklamsia yang mendapat terapi antihipertensi (2227 gr  $\pm$  779,8) dengan pasien yang tidak mendapat terapi antihipertensi (2696 gr  $\pm$  667,2). Tidak terdapat perbedaan skor *Appearance*, *Pulse*, *Grimace*, *Activity*, *Respiration* (APGAR) yang bermakna antara kelompok yang diberi terapi dengan tanpa terapi antihipertensi ( $p > 0,05$ ; IK95%). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ; IK95%) antara beberapa kelompok terapi antihipertensi dalam memberikan kecenderungan terhadap kedua insidensi. Kelompok terapi kombinasi metildopa dengan antihipertensi lain (amlodipin, nikardipin, furosemid, dan spironolakton) memiliki proporsi tertinggi dalam memberikan kecenderungan terhadap insidensi BBLR (75,0%) dan asfiksia (17,9%).

**Kata kunci:** Antihipertensi, asfiksia, BBLR, preeklamsia, skor APGAR

## Association between Antihypertensive Treatment in Preeclampsia Patients with Incidence of Birth Asphyxia and Low Birth Weight at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung

### Abstract

Preeclampsia is one of the three major causes of maternal death and morbidity in Indonesia. In addition, infants born are at risk of being born with a low birth weight/LBW (<2500 gr) and asphyxia. In Indonesia, there is insufficient data regarding certain antihypertensive use as a first line therapy for hypertension in pregnancy and the consequent impact on perinatal. This study aimed to explore the association and effects of antihypertensive therapy in patients with preeclampsia on infants outcome (LBW & asphyxia). The experiment was performed observationally on 182 preeclampsia patients treated at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung in 2018. Furthermore, a comparative analysis was performed between antihypertensive groups using *One-way ANOVA* and *Kruskal-Wallis* tests. The result showed the existence of statistically significant differences in infant body weight ( $p < 0.05$ ; CI95%) between preeclampsia patients receiving antihypertension therapy (2227 gr $\pm$ 779.8) and those otherwise (2696 gr $\pm$ 667.2). Moreover, there were no significant differences in *Appearance*, *Pulse*, *Grimace*, *Activity*, *Respiration* (APGAR) scores between the treated groups ( $p > 0.05$ ; CI95%). The variations ( $p > 0.05$ ; CI95%) between several units in line with the tendency to experience an incidence was not statistically significant. However, methyldopa therapy in combination with other antihypertensives (amlodipine, nicardipine, furosemide, and spironolactone) demonstrated the highest tendency towards LBW incidence (75.0%) and neonatal asphyxia (17.9%).

**Keywords:** Antihypertensive, APGAR score, asphyxia, LBW, preeclampsia

**Korespondensi:** apt. Mutia F. Sitorus, M.S.Farm., Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Bandung, Jawa Barat 40132, Indonesia, *email:* seetofatma@gmail.com

Naskah diterima: 13 November 2019, Diterima untuk diterbitkan: 8 Desember 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020

## Pendahuluan

Hipertensi merupakan salah satu masalah medis yang paling umum dijumpai pada kondisi kehamilan dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.<sup>1</sup> Gangguan hipertensi masih menjadi masalah yang paling signifikan dan belum terselesaikan dalam lingkup keilmuan obstetrik. Gangguan hipertensi mempersulit 5–10% dari seluruh kehamilan, serta dapat mengakibatkan perdarahan dan infeksi yang berkontribusi besar terhadap mortalitas dan morbiditas maternal.<sup>2</sup>

Preeklamsia merupakan komplikasi yang terjadi pada sekitar 2–8% kehamilan dan dapat menyebabkan keadaan yang lebih buruk, termasuk eklamsia (preeklamsia yang disertai kejang), gagal ginjal, kelahiran prematur, hingga kematian. Preeklamsia merupakan gangguan pada kehamilan akibat berkurangnya perfusi darah ke organ yang menyebabkan vasospasme dan menurunnya aktivitas sel endotel.<sup>3</sup>

Beberapa data menunjukkan tingginya prevalensi kasus preeklamsia, salah satunya data *World Health Organization* (WHO) yang menyatakan sekitar 16% penyebab kematian ibu hamil di seluruh dunia disebabkan oleh gangguan hipertensi. Proporsi ini lebih tinggi dibandingkan tiga penyebab utama lainnya, yaitu perdarahan (13%), aborsi (8%), serta sepsis (2%).<sup>2</sup> Hasil evaluasi *Millennium Development Goals* (MDGs) mencatat sekitar 6400 kasus kematian ibu selama kurun waktu 2001–2015 dengan rasio 126 kasus/100.000 kelahiran. Data Profil Kesehatan Indonesia (2014) menyatakan tiga penyebab utama kematian ibu di Indonesia yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK), dan infeksi.

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menyatakan persentase angka kejadian berat badan lahir rendah (BBLR) di Jawa Barat mencapai 2,2% dari keseluruhan jumlah bayi lahir yang ditimbang. BBLR terutama terjadi

pada kelahiran prematur (yang disebabkan belum sempurnanya pertumbuhan sistem organ pada bayi). Kejadian ini dapat terjadi karena faktor genetik, kurangnya aliran darah menuju ke bayi atau disfungsi plasenta seperti preeklamsia. Asfiksia adalah keadaan darurat pada bayi yang tidak dapat bernapas spontan dan teratur sehingga menurunkan kadar oksigen dan meningkatkan karbondioksida yang memperburuk kehidupan lebih lanjut, dan merupakan penyebab kematian neonatal ketiga terbanyak (23%) setelah kelahiran prematur (28%) dan infeksi berat (26%).<sup>4</sup>

Belum terdapat data yang memadai dalam penetapan satu kelompok antihipertensi tertentu yang dijadikan sebagai terapi lini utama hipertensi pada kondisi kehamilan.<sup>5</sup> Pengalaman dalam pemilihan antihipertensi merupakan pertimbangan utama. Selama ini, antihipertensi yang diberikan pada kehamilan meliputi pemberian golongan *Central  $\alpha$ -Agonists* (Metildopa & Klonidin), *Calcium Channel Blocker* (Nifedipin), *Mixed  $\alpha$  &  $\beta$ -Blocker* (Labetalol), dan *Direct Arterial Vasodilator* (Hidralazin).<sup>6</sup>

Penelitian sebelumnya di beberapa rumah sakit di Indonesia yang berkaitan dengan kasus preeklamsia, berfokus pada pembuktian hubungan antara preeklamsia dengan kejadian BBLR & asfiksia neonatal. Namun, belum sampai pada pencarian hubungan pemberian antihipertensi pada pasien preeklamsia terhadap kejadian BBLR dan asfiksia.

Berdasarkan fenomena tersebut, dilakukan penelitian untuk menggali perbedaan pengaruh yang signifikan antara penggunaan beberapa antihipertensi pada pasien preeklamsia terhadap *outcome* bayi yang dilahirkan. Pemilihan BBLR dan asfiksia sebagai parameter *outcome* pembandingan dilakukan dengan berdasarkan data Profil Kesehatan Dinas Kesehatan Jawa Barat (2017) yang menyatakan bahwa BBLR dan asfiksia merupakan komplikasi terbanyak kasus kematian bayi, terutama diakibatkan oleh kasus preeklamsia.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional menggunakan rancangan *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan terhadap pasien preeklamsia yang melakukan persalinan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Data pasien diperoleh dari rekam medik Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Januari hingga 31 Desember 2018.

Penelitian ini berfokus pada penggalan hubungan antara profil penggunaan antihipertensi dengan *outcome* bayi yang dilahirkan, dan dievaluasi secara analitik. Pengamatan dilakukan dari pengukuran berat badan bayi saat lahir dan pengamatan skor *Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration* (APGAR). Skor pada menit ke-5 terbukti menjadi prediktor kuat untuk menilai kelangsungan hidup neonatal, termasuk prediktor terhadap asfiksia dan morbiditas neonatal terkait asfiksia berat.<sup>7</sup> Dibandingkan dengan skor APGAR normal pada menit ke-5 (7–10), skor yang rendah (0–3 atau 4–6) berkaitan dengan risiko relatif tinggi terhadap kematian dini.<sup>8</sup>

Subjek penelitian dipilih berdasarkan data rekam medik pasien preeklamsia di Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode penelitian dan memenuhi kriteria inklusi (pasien dengan diagnosis preeklamsia, baik diberikan atau tanpa diberikan terapi antihipertensi sebelum menjalani persalinan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan memiliki data rekam medik lengkap), dan bebas dari kriteria eksklusi (pasien preeklamsia yang mengalami kematian maternal dan/atau neonatal pasca terminasi kehamilan atau pasien dengan data rekam medik tidak lengkap).

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan statistik yang diolah menggunakan *software* IBM SPSS 24.0. Uji normalitas

dilakukan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hubungan antarvariabel dianalisis menggunakan uji *One-way ANOVA* dan uji *Kruskal-Wallis*. Kriteria kebermaknaan dinyatakan dengan nilai *p* (sebesar 5% atau 0,05) dan interval kepercayaan (IK) sebesar 95%. Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor LB.02.01/X.6.5/93/2019.

## Hasil

Pada penelitian ini, terdapat sebanyak 274 pasien preeklamsia rawat inap selama tahun 2018, dengan 60 rekam medik pasien tidak dapat tertelusur dan 92 pasien dengan kriteria eksklusi (14 pasien tanpa partus; 10 pasien tanpa data skor APGAR; 5 pasien rawat konservatif pascapartus di rumah sakit lain; 1 tanpa keterangan diagnosis preeklamsia; 1 kematian maternal; dan 1 kematian neonatal). Total 182 pasien memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1 menunjukkan beberapa karakteristik pasien yang diduga menjadi faktor predisposisi terhadap kejadian preeklamsia, antara lain usia maternal, usia gestasi, jumlah paritas, jenis partus, riwayat hipertensi, dan riwayat penyakit/komorbid lain. Distribusi jumlah pasien yang melahirkan pada usia kehamilan <37 minggu/preterm (89 subjek/48,9%) dibandingkan pasien yang melahirkan pada usia kehamilan antara 37–42 minggu/aterm (93 subjek/51,1%) tidak memiliki perbedaan berarti. Terdapat 87 subjek (47,8%) multipara (wanita yang telah melahirkan anak >1 kali). Jumlah ini sedikit lebih tinggi dibandingkan pasien primipara (wanita yang baru melahirkan seorang anak) sebanyak 82 subjek (45,1%). Jenis partus tertinggi yaitu melalui bedah sesar (58,2% dari total subjek). 27 pasien (14,8%) dengan riwayat hipertensi sebelum dan selama kehamilan. Peningkatan tekanan darah terjadi pada sebagian besar pasien, sisanya menunjukkan gejala preeklamsia lain

(Proteinuria, sindrom *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* (HELLP), gangguan ginjal dan hati, *fetal growth restriction*/FGR, dan trombositopenia). Tabel 2 menunjukkan distribusi kelompok usia 20–35 tahun, kelompok paritas multipara, dan diagnosis preeklamsia berat adalah kelompok terbanyak dengan insidensi BBLR dan asfiksia.

Tekanan darah pasien dibedakan menjadi dua, yaitu tekanan darah saat masuk dan saat keluar rumah sakit. Hasil analisis menunjukkan perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik yang bermakna antara saat masuk dan keluar rumah sakit. Pemberian terapi antihipertensi pada setiap kelompok memberikan perbaikan tekanan darah secara nyata.

Tabel 3 menunjukkan metildopa sebagai antihipertensi terbanyak yang digunakan oleh pasien (95,9%). Penggunaan metildopa tersebut berupa tunggal maupun kombinasi, tergantung pada kondisi pasien, respon terapi, dan komorbid. Dari semua antihipertensi yang diresepkan, tidak terdapat obat kategori

X (dengan kontraindikasi). Kombinasi terapi antihipertensi dengan aksi kerja berbeda dan dosis minimal dibutuhkan untuk menormalkan tekanan darah terutama mencegah komplikasi.

Data berat badan berdistribusi normal ( $p=0,158$ ). Secara statistik, rata-rata berat badan bayi pada kelompok yang diberi antihipertensi <2500 gr, sedangkan kelompok tanpa terapi antihipertensi, memiliki rata-rata >2500 gr (Tabel 4). Ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapat terapi antihipertensi memiliki kecenderungan terhadap kejadian BBLR. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara rata-rata berat badan bayi pada semua kelompok terapi antihipertensi ( $p>0,05$ ; IK95%) (Tabel 5). Ini menunjukkan di antara keempat kelompok terapi, tidak ada perbedaan kecenderungan terhadap kejadian BBLR. Jika ditarik proporsi, kelompok kombinasi metildopa+antihipertensi lain memberikan proporsi tertinggi (75,0%) sehingga paling memberikan kecenderungan terhadap insidensi BBLR dibandingkan kelompok lainnya.

**Tabel 1 Distribusi Karakteristik Pasien Preeklamsia**

Karakteristik	Jumlah (n=182)	Persentase (%)
<b>Usia Pasien</b>		
<20 tahun	27	14,8
20–35 tahun	116	63,7
>35 tahun	39	21,4
<b>Usia Gestasi</b>		
<37 minggu (preterm)	89	48,9
37–42 minggu (aterm)	93	51,1
<b>Jumlah Paritas</b>		
Primipara	82	45,1
Multipara	87	47,8
Grande-multipara	13	7,1
<b>Jenis Partus</b>		
Normal spontan	20	11,0
Normal dengan bantuan (induksi, vakum, forsep)	56	30,8
Bedah sesar	106	58,2
<b>Riwayat Hipertensi</b>		
Dengan riwayat hipertensi	27	14,8
Tanpa riwayat hipertensi	155	85,2
<b>Komorbiditas</b>		
Dengan komorbid/faktor penyulit	45	24,7
Tanpa komorbid/faktor penyulit	137	75,3



**Tabel 2 Distribusi Usia Maternal, Paritas, dan Diagnosis terhadap BBLR dan Skor APGAR**

Usia Maternal	BBLR				Skor APGAR			
	Ya		Tidak		<7		≥7	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<20 tahun (n=27)	12	44,4	15	55,6	-	-	27	100,0
20-35 tahun (n=116)	67	57,8	49	42,2	16	13,8	100	86,2
>35 tahun (n=39)	22	56,4	17	43,6	6	15,4	33	84,6
<b>Paritas</b>								
Primipara (n=82)	45	54,9	37	45,1	4	4,9	78	95,1
Multipara (n=87)	52	40,2	35	40,2	16	18,4	71	81,6
Grande-multipara (n=13)	4	30,8	9	69,2	2	15,4	11	84,6
<b>Diagnosis</b>								
Preeklamsia (n=5)	2	40,0	3	60,0	-	-	5	100,0
Preeklamsia berat (n=168)	92	54,8	76	45,2	21	12,5	147	87,5
Eklamsia (n=9)	7	77,8	2	22,2	1	11,1	8	88,9

BBLR=Berat Badan Lahir Rendah

Data skor APGAR berdistribusi tidak normal ( $p=0,000$ ). Secara statistik, tidak terdapat perbedaan skor APGAR yang bermakna antara kelompok yang diberi terapi dengan kelompok tanpa terapi antihipertensi (Tabel 4). Tidak terdapat perbedaan skor APGAR yang bermakna antarkelompok terapi antihipertensi ( $p>0,05$ ; IK95%) (Tabel 6). Hal ini menunjukkan di antara keempat kelompok terapi, tidak terdapat perbedaan kecenderungan terhadap kejadian asfiksia. Jika ditarik proporsi, kelompok kombinasi metildopa+antihipertensi lain memberikan

proporsi tertinggi (17,9%) sehingga paling memberikan kecenderungan terhadap insidensi asfiksia dibandingkan kelompok lainnya.

**Pembahasan**

Pilihan terapi antihipertensi pada pasien HDK didasarkan pada pengalaman dan pengetahuan dasar praktisi, efek samping, kontraindikasi, ketersediaan obat, serta biaya.<sup>6</sup> Metildopa, labetalol, nifedipin, nikardipin, dan hidralazin adalah obat yang direkomendasi. Golongan *angiotensin receptor blocker* dan inhibitor

**Tabel 3 Daftar Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Preeklamsia di Instalasi Rawat Inap RS Hasan Sadikin Tahun 2018**

Antihipertensi	Kategori Keamanan (FDA)	Jumlah Pasien (n=170)	Persentase (%)
Metildopa	B	163	95,9
Nifedipin	C	70	41,2
Amlodipin	C	21	12,4
Furosemid	C	8	4,7
Nikardipin	C	7	4,1
Spironolakton	C	1	0,6

**Tabel 4 Perbandingan Rata-Rata Berat Badan Bayi dan Skor APGAR antara Kelompok Terapi dengan Kelompok Tanpa Terapi Antihipertensi**

Terapi Preeklamsia (n=182)	Rata-Rata BB ± s.b	Nilai p *	Skor APGAR	Nilai p **
Dengan Antihipertensi (n=170)	2227 g ± 779,8	0,044	9 (1-10)	0,070
Tanpa Antihipertensi (n=12)	2696 g ± 667,2		9 (8-10)	

\*Uji t tidak berpasangan; \*\*Uji Mann-Whitney

**Tabel 5 Perbandingan Penggunaan Antihipertensi terhadap Insidensi BBLR beserta Proporsinya**

Terapi Antihipertensi (n=170)	Perbandingan Rata-Rata Berat Badan Bayi Antarkelompok Antihipertensi		Proporsi antara Kelompok Antihipertensi terhadap Insidensi BBLR	
	Rata-Rata BB ± s.b	Nilai-p*	Jumlah Subjek (%)	
			BBLR	Tidak BBLR
Metildopa (n=80)	2334 g±722,5	0,051	39 (50,0)	39 (50,0)
Metildopa + Nifedipin (n=58)	2214 g±791,2		34 (59,6)	23 (40,4)
Metildopa + Antihipertensi lain <sup>a</sup> (n=25)	1855 g±804,5		21 (75,0)	7 (25,0)
Antihipertensi lain <sup>a</sup> (n=7)	2439 g±968,1		4 (57,1)	3 (42,9)

BBLR=Berat Badan Lahir Rendah; \*Uji *One-way* ANOVA; <sup>a</sup>Antihipertensi lain: Amlodipin, nikardipin, furosemid, spironolakton

**Tabel 6 Perbandingan Penggunaan Antihipertensi terhadap Insidensi Asfiksia beserta Proporsinya**

Terapi Antihipertensi (n=170)	Perbandingan Skor APGAR Antarkelompok Antihipertensi		Proporsi antara Kelompok Antihipertensi terhadap Insidensi Asfiksia	
	Skor APGAR	Nilai-p*	Jumlah Subjek (%)	
			Asfiksia	Tidak Asfiksia
Metildopa (n=80)	9 (3–10)	0,094	7 (9,0)	71 (91,0)
Metildopa + Nifedipin (n=58)	9 (1–10)		9 (15,8)	48 (84,2)
Metildopa + Antihipertensi lain <sup>a</sup> (n=25)	8 (1–9)		5 (17,9)	23 (82,1)
Antihipertensi lain <sup>a</sup> (n=7)	8 (4–9)		1 (14,3)	6 (85,7)

\*Uji *Kruskal-Wallis*; <sup>a</sup>Antihipertensi lain: Amlodipin, nikardipin, furosemid, spironolakton

renin tidak direkomendasikan selama masa kehamilan. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) menyarankan untuk tidak menggunakan antagonis reseptor mineralokortikoid selama kehamilan.<sup>6,9</sup>

Manfaat dan risiko antihipertensi pada hipertensi ringan–sedang (tekanan darah 140/90–169/109 mmHg) masih tergolong kontroversial. Menurut Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) tahun 2016 yang tercantum dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK), antihipertensi direkomendasikan pada pasien preeklamsia dengan hipertensi berat atau tekanan darah sistolik ≥160 mmHg atau diastolik ≥110 mmHg.

Antihipertensi yang diberikan pada kondisi kehamilan diduga menyebabkan beberapa perubahan pada aliran uteroplasenta dan

vaskularisasi janin akibat efek relaksasi pembuluh darah. Keadaan hipertensi berat akut berkaitan dengan vasokonstriksi arteriolar dengan penurunan aliran uteroplasenta yang menyebabkan defisit/penurunan suplai oksigen di area pertukaran fetus dan maternal sehingga mengakibatkan hipoksia janin. Pemberian antihipertensi diduga meningkatkan aliran uteroplasenta akibat terjadinya penurunan resistensi pembuluh darah uterin dan penurunan vasokonstriksi. Padahal, penurunan tekanan darah secara tiba-tiba dapat menyebabkan efek sebaliknya, menurunkan aliran uteroplasenta dan memperburuk kondisi intrauterin. Aliran darah uteroplasenta sering menurun pada kondisi HDK, sehingga penting menghindari penggunaan obat-obatan yang menyebabkan penurunan lebih jauh.<sup>10</sup> Dampak lebih lanjut terganggunya aliran uteroplasenta meliputi hambatan pertukaran gas (oksigen dan

karbondioksida), nutrisi dan elektrolit, serta terhambatnya pertumbuhan janin, seperti BBLR dan gangguan sindrom jalan napas/asfiksia.

Penelitian *cohort* dalam jumlah besar menyatakan hipertensi kronis dengan/tanpa pengobatan selama kehamilan merupakan faktor risiko independen yang signifikan dalam memberikan *outcome* merugikan bagi perinatal, seperti *small for gestational age* (SGA), *intra uterine growth restriction* (IUGR), dan *preterm delivery* (PTD) jika dibandingkan dengan *outcome* bayi dari wanita dengan/tanpa hipertensi kronis dan tanpa antihipertensi. Wanita dengan hipertensi kronis yang diberikan atenolol, metildopa atau kombinasinya memiliki tingkat BBLR, SGA, IUGR, dan PTD yang lebih tinggi, bahkan setelah penyesuaian faktor perancu seperti usia ibu, etnis, kebiasaan merokok, diabetes melitus (DM), kehamilan kembar, perawatan prenatal yang kurang, dan paritas.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan selain karena faktor hipertensi yang dialami, faktor pemberian antihipertensi diduga berpengaruh terhadap *outcome* bayi.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melibatkan jumlah sampel yang memadai dari berbagai populasi untuk mengetahui hasil perbandingan antarpenggunaan jenis antihipertensi tertentu secara spesifik dan representatif. Penelitian prospektif diperlukan untuk mengamati faktor lain yang memengaruhi kedua insidensi, seperti penggunaan obat-obat lain, nutrisi, dan faktor pemeriksaan kehamilan rutin atau *antenatal care*. Terapi antenatal diperlukan untuk pengendalian tekanan darah, mengenali preeklamsia awal, mencegah eklamsia, dan mengoptimalkan *outcome* kelahiran bagi ibu dan bayi.<sup>12</sup>

## Simpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ; IK95%) antara kelompok terapi antihipertensi (metildopa, nifedipin, amlodipin, nikardipin,

furosemid, dan spironolakton) baik tunggal maupun kombinasi, dalam memberikan kecenderungan terhadap insidensi BBLR dan asfiksia. Kelompok kombinasi metildopa dan antihipertensi lain (amlodipin, nikardipin, furosemid, dan spironolakton) merupakan kelompok dengan proporsi tertinggi dalam memberi kecenderungan terhadap insidensi BBLR dan asfiksia.

## Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## Daftar Pustaka

1. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(1):1–203. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe J, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*, 24<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
3. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631–44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
4. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(2):e030269. doi: 10.7363/030269
5. Kernaghan D, Duncan AC, McKay GA.

- Hypertension in pregnancy: A review of therapeutic options. *Obstet Med.* 2012; 5(2):44–9. doi: 10.1258/om.2011.110061
6. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Washington DC: ACOG; 2013.
  7. Cnattingius S, Norman M, Granath F, Petersson G, Stephansson. Apgar score components at 5 minutes: Risks and prediction of neonatal mortality. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(4):328–37. doi: 10.1111/ppe.12360
  8. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson. APGAR score and the risk of cause specific infant mortality: A population based cohort study of 1,029,207 livebirths. *Lancet.* 2014;384(9956):1749–55. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61135-1
  9. Magee LA, Dadelszen P, Rey E, Ross S, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407–17. doi: 10.1056/NEJMoa1404595
  10. Gainder S, Thakur M, Saha SC, Prakash M. To study the changes in fetal hemodynamics with intravenous labetalol or nifedipine in acute severe hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:12–5. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.011
  11. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):301.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.011
  12. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(11):CD000025. doi: 10.1002/14651858.CD000025.pub2

## Acute Toxicity Test of *Amomum cardamomum* (Kapulaga) Seed Extract on Hepatic Transaminase Enzyme in Wistar Rats

Ratih D. Yudhani<sup>1</sup>, Riza N. Pesik<sup>2</sup>, Sarah Azzahro<sup>3</sup>, Adliah F. Anisa<sup>3</sup>, Rizka Hendriyani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia,

<sup>2</sup>Department of Pathology Anatomy, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia, <sup>3</sup>Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

### Abstract

The herb frequently used as spices or remedies in the Indonesian community, with the seed as the most common part is *kapulaga* (*Amomum cardamomum*). According to earlier evidence, this possessed antibacterial, antifungal and several biological properties, reduced blood glucose and atherogenic parameter, and is developed as standardized herbal cures. However, the application of herbal medicine requires validating evidence of safety and effectiveness, including toxicity tests, particularly in clinical settings. The target organs in this comprised liver, due to the role in several drug metabolism. This study aimed at discovering the safety profile of *kapulaga* seed extract based on the hepatic transaminase enzyme (SGOT and SGPT) level, by conducting an acute toxicity test in Wistar rats. Also, this was implemented with the OECD 420 Fixed-Dose Procedure, and the preliminary test employed 300 mg/kg BW dose followed by a maximum single quantity (2000 mg/kg BW) of *kapulaga*. The main test was executed by a separation into control and treatment groups of 5 rats each. Therefore, a single dose of 2000 mg/kg BW *kapulaga* seed extract was administered to the treatment group, while the control group received standard pellets and water ad libitum. The blood from orbital vein was acquired on day 14, and SGOT and SGPT were subsequently assessed by an enzymatic-photometric method. Also, this data was analyzed using an independent sample t-test, and the mean of SGOT in both groups were 116.92±22.35 and 98.02±16.38 (p=0.17), with 58.72±8.79 and 47.64±7.30 (p=0.06) as SGPT respectively. Therefore, there was no statistical difference, and no acute toxicity signs were discovered. The maximum dose was not toxic and did not result in poisonous symptoms or alter hepatic transaminase enzyme (SGOT and SGPT) in rats.

**Keywords:** *Amomum cardamomum*, *kapulaga*, acute toxicity, SGOT, SGPT

## Uji Toksisitas Akut Ekstrak Biji Kapulaga (*Amomum cardamomum*) Berdasarkan Kadar Enzim Transaminase Hepar Tikus Wistar

### Abstrak

Kapulaga (*Amomum cardamomum*), merupakan salah satu herbal Indonesia yang secara umum dimanfaatkan sebagai rempah-rempah maupun obat, terutama bagian biji. Beberapa bukti sebelumnya menunjukkan bahwa kapulaga memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antibakteri, antijamur, dan sudah dibuktikan mampu menurunkan glukosa darah dan parameter arterogenik. Bukti tersebut mendukung pengembangan kapulaga sebagai obat herbal terstandar. Penggunaan obat herbal terutama di klinik harus didukung dengan adanya bukti keamanan maupun efektivitasnya termasuk uji toksisitas. Hepar merupakan salah satu target organ dari uji toksisitas karena perannya yang penting pada metabolisme sebagian besar obat. Penelitian ini bertujuan untuk menilai profil keamanan ekstrak biji kapulaga melalui uji toksisitas akut menggunakan tikus Wistar berdasarkan kadar enzim transaminase hepar (SGOT dan SGPT). Uji toksisitas akut berpedoman pada OECD 420 *Fixed Dose Procedure*. Uji pendahuluan menggunakan ekstrak biji kapulaga dosis 300 mg/kg BB dan diikuti dengan dosis tinggi 2000 mg/kg BB yang diberikan secara tunggal. Uji utama dilakukan dengan membagi tikus ke dalam kelompok kontrol dan perlakuan, masing-masing kelompok terdiri atas 5 tikus. Berdasarkan hasil uji pendahuluan, uji utama menggunakan dosis tunggal 2000 mg/kg BB untuk kelompok perlakuan, sedangkan kelompok kontrol hanya mendapatkan pelet dan air secukupnya. Pada hari ke-14, darah dari vena orbital diambil, lalu kadar SGOT dan SGPT diukur menggunakan metode *enzymatic-photometric*. *Independent sample t-test* digunakan untuk menilai data rata-rata kadar SGOT dan SGPT dari kedua kelompok. Rata-rata kadar SGOT pada kelompok kontrol dan perlakuan sebesar 116,92±22,35 dan 98,02±16,38 (p=0,17), sedangkan rata-rata SGPT sebesar 58,72±8,79 dan 47,64±7,30 (p=0,06). Perbedaan rata-rata SGOT dan SGPT pada kedua kelompok tersebut secara statistik tidak bermakna dan tidak ditemukan tanda toksisitas pada semua hewan coba. Ekstrak biji kapulaga dosis maksimal 2000 mg/kg BB tidak toksik pada hepar tikus karena tidak menimbulkan tanda toksisitas maupun mengubah enzim transaminase hati (SGOT dan SGPT).

**Kata kunci:** *Amomum cardamomum*, kapulaga, toksisitas akut, SGOT, SGPT

**Correspondence:** dr. Ratih D. Yudhani, M.Sc., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java 57126, Indonesia, email: [rdyudhani@gmail.com](mailto:rdyudhani@gmail.com)

Submitted: 13<sup>th</sup> February 2020, Accepted: 22<sup>nd</sup> September 2020, Published: 9<sup>th</sup> December 2020



## Introduction

The Food and Drug Supervisory Agency (2014) reports that more than 1000 species of plant in Indonesia can be utilized as herbal medicine because it has various biological activities that potential to be developed as a medicine to support the healthcare sector in Indonesia.<sup>1</sup> The long history of herb and spices utilization in communities has been known. In recent years, there was an increasing concern of study in order to explore the biological properties of herbs for medicinal purposes. Moreover, herbs play an important role in health-promoting and improving the quality of life.<sup>2</sup>

One of the herbs that were often used by the community and familiar both as spice ingredients or as a drug is *Amomum cardamomum* (*kapulaga*).<sup>3</sup> In many countries, the seeds of *kapulaga* are commonly used as a spice and widely used as a treatment to release the symptoms of dyspepsia, hiccupping, vomiting, and alcohol detoxification.<sup>4</sup> *Kapulaga* is being the most extensively explored spices because it has been used as a traditional remedy for the treatment of mouth and throat infection, tuberculosis, renal and gallstones, etc.<sup>5</sup> Research on the benefits of *kapulaga* or identification of its biological compound has been widely practiced. *Kapulaga* oil is effective as an antioxidant, due to its ability to increase glutathione level, which known as an antioxidant endogen. Furthermore, there was evidence this antioxidant activity is increased in a dose-dependent manner related to the content of *kapulaga* oil.<sup>6</sup> Another study proved that the leaf extract of *kapulaga* has an effect on modulating the atherogenic index and blood sugar levels in rats diabetic model.<sup>7</sup> In addition, dry fruits extract of *Elletaria cardamomum* Maton has antimicrobial activity against various gram-positive and gram-negative bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.<sup>8</sup>

All those evidences support the development of *Kapulaga* as a standardized herbal medicine. Referring to the regulation of Indonesian Food and Drug Supervisory Agency No. HK.00.05.41.1384, standardized herbal medicines are medicinal natural ingredients which its efficacy and safety profile have been scientifically proven by preclinical testing and its compound has been standardized.<sup>9</sup> One of the preclinical testing to assess the safety profile of a new compound is a single-dose acute toxicity test using animal model.<sup>10</sup> Yudhani et al. (2019) have shown that *kapulaga* is not toxic to rat kidneys based on the acute toxicity test with urea and creatine parameters that are still in the normal range.<sup>11</sup> However, the acute toxicity test of *kapulaga* focusing on the examination of rat liver function was still limited.

Phytochemicals screening of *cardamom* by Bhatti et al. (2010) revealed that *cardamom* contains total phenolic compounds and flavonoids of 0.317–1.66 g/100 g and 11.33–14.63 g/100 g, respectively.<sup>12</sup> The biotransformation of dietary phenol mainly via conjugation and oxidation process and hepar was one of the major sites for those reactions beside the small intestine.<sup>13</sup> Moreover, hepar is the major organ for the detoxification of drugs and xenobiotics. On the other hand, collecting evidence showed that over a thousand agents, including medicines, chemical compounds, and some herbs related to drug-induced liver injury (DILI). It was estimated that DILI becomes the cause of 10% acute hepatitis in the clinical settings. The Food and Drug Administrations (FDA) reported that drug induce hepatotoxicity becomes the most common reason for non-receiving or drug withdrawal from the market.<sup>14</sup> The damage in hepatocyte will induce cell death and membrane leakage. It leads the release of serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) which were

also known as aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) to the bloodstream.<sup>15-17</sup> In line with that, aminotransferases (also called transaminase) and alkali phosphatase (AP) were known as the marker and sensitive indicator for hepatocellular injury.<sup>17</sup> The aim of this study is to determine the safety profile of *kapulaga* seed extract through an acute toxicity test in Wistar rats based on the hepatic transaminase enzyme (SGOT and SGPT) level.

## Methods

The extraction methods of *A. cardamomum* (*kapulaga*)

The *A. cardamomum* extraction using the maceration method was carried out in the Pharmacy Laboratory of Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Dried *A. cardamomum* seeds were obtained from Kulon Progo, Yogyakarta. The dried seeds were ground using a mixer grinder to form a powder, then extracted by immersion the powder in 70% ethanol during 2 days periods. Filter the solution to separate the solid and liquid phases. Kept the liquid phase and a rotary evaporator was used to evaporate the solvent to get the dried-crude concentrated extracts that used in this study. The extract was stored in  $-4^{\circ}\text{C}$  until used for analyses.

The experimental rats

The selection of experimental animals used in this study was conducted by purposive sampling, referring to the criteria in the OECD guideline 420. The female Wistar rats (120–180 gram), not in pregnant condition, aged 8–12 weeks, with the variation of body weight not more than  $\pm 20\%$  from its average weight were used in this study. These rats were obtained from Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT), Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.

One rat was used in the preliminary test

and 10 rats were used in the main study which divided into two groups randomly, 5 rats in the control group and 5 rats in the treatment group. Rats were fed with standard pellet and were given water ad libitum. They were kept in plastic cages under a 12 hr light/dark cycle and room temperature  $22-24^{\circ}\text{C}$ . Rats were acclimatized to the environment 14 days prior to experimental use.

Acute toxicity test

This study was conducted under the ethical clearance from Health Research Ethical Committee of Dr. Moewardi General Hospital/ School of Medicine Sebelas Maret University number 626/VI/HREC/2017.

This study was guided by the OECD 420 fixed-dose procedure which consists of a preliminary test and followed by the main test. The first dose of *kapulaga* seed extract in the preliminary test was 300 mg/kg body weight. Referring to OECD guideline, if there was no prior information related to the standard dose of the same chemical testing compound which estimated to provide toxicity's signs or evidence without causing toxic effects or mortality, the first dose of the preliminary test will be 300 mg/kg body weight.<sup>11,18</sup>

At this first dose, the rats can survive and showed no symptoms of toxicity, thus leading to an increasing dose to a high single dose (2000 mg/kg body weight) after 48 hours from the first treatment.<sup>18</sup> The main test consists of two groups as mentioned before. Rats in the treatment group were given *kapulaga* 2000 mg/kg body weight based on preliminary test, whilst rats in the control group were fed with standard pellet and water ad libitum.<sup>11,18</sup>

The examination of hepatic transaminase enzymes

On the 14<sup>th</sup> day, rats were anaesthetized with ether. Blood samples (3 cc of each rat in both group) were collected from orbital venous plexus. Then, centrifuged the blood

at 4000 rpm for 10 minutes to get blood serum. The serum was stored at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for biochemical analysis to determine the hepatic transaminase enzymes (SGOT and SGPT) that were assessed through enzymatic-photometric method using mix reagent for SGOT (DiaSys ASAT/GOT FS/IFCC mod. ref number 1 2601 99 10 026, Holzheim, Germany) and SGPT (DiaSys ALAT/GPT FS/IFCC mod. ref number 1 2701 99 10 026, Holzheim, Germany). The absorbance was read using spectrophotometer micro lab 300 in 340 nm wavelength. The factor of blank aquadest i.e.  $-1745$ . The calculation formula to assess SGOT or SGPT level were described as follows: SGOT or SGPT level = ( $\Delta$  Absorbance of  $x-1745$ ) U/l.

#### Statistical analysis

The data were analyzed using SPSS version 18. The level of transaminase enzyme was described as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Those data normalities were previously assessed by *Shapiro-Wilk* test and followed by an *independent sample t-test* to analyze the statistical differences in SGOT and SGPT levels from both groups. A p-value of 0.05 or

less was considered statistically significant.

## Results

### Preliminary test

A preliminary test was conducted to determine the dose that will be used in the main test. Table 1 showed there were no dead or toxicity signs of rat in the preliminary test using initial dose of cardamom at a single dose of 300 mg/kg BW. Based on these results and referring to the OECD 420 guidelines, then this preliminary test was followed by increasing dose of *cardamom* to the maximum dose (2000 mg/kg BW). This maximum dose was given orally as single dose to the same rats, 48 hours after the first treatment.

Table 2 also documented that there were neither dead nor toxicity signs of rat which were given a maximum dose of cardamom (2000 mg/kg BW). Referring to the OECD 420 guidelines, if there were not any dead or toxicity signs, the treatment of main test used this maximum dose.

### Main test

The main test consisted of 2 groups, i.e. the

**Table 1 Evaluation of Toxicity Signs in Preliminary Study with *A. cardamomum* at Dose 300 mg/BW**

No.	Toxicity Signs	Time (Minutes)								
		10	30	60	90	120	150	180	210	240
1*	Dead	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Piloerection	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Convulsion	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5**	Pain reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6**	Pineal reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Lacrimation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Lethargy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Hiperactivity	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Loss of consciousness	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Toxicity sign was found; (-): No toxicity sign; \*: If dead was found, give the time of dead in details; \*\*: N (Normal reflex, AbN (Abnormal reflex))

**Table 2 Evaluation of Toxicity Signs in Preliminary Study with *A. cardamomum* at Dose 2000 mg/BW**

No.	Toxicity Signs	Time (Minutes)								
		10	30	60	90	120	150	180	210	240
1*	Dead	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Piloerection	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Convulsion	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5**	Pain reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6**	Pineal reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Lacrimation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Lethargy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Hiperactivity	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Loss of consciousness	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Toxicity sign was found; (-): No toxicity sign; \*: If dead was found, give the time of dead in details; \*\*: N (Normal reflex, AbN (Abnormal reflex))

control and treatment groups, each consisting of 5 rats. The evaluation of death and toxicity signs in rats on the first day and continued until the 14<sup>th</sup> day, showed that there were no dead or any toxicity signs in all experimental animals both in the control and treatment groups. These results were represented by one of the experimental rat from the control group (Table 3) and treatment group (Table 4).

After the observation was completed on

day 14, the main test was continued with an examination of the liver biochemical parameters (SGOT and SGPT) from the blood serum of all rats in both the control and treatment groups. Results of the SGOT and SGPT tests (Table 5) showed that the high single dose of *kapulaga* seed extract (2000 mg/kg BW) was not hepatotoxic from hepatic transaminase enzymes parameter. *Kapulaga* at this dose did not alter SGOT and SGPT

**Table 3 Evaluation of Toxicity Signs of the Control Group in The Main Study**

No.	Toxicity Signs	Time																					
		Day-1 (Minute)								Day													
		10	30	60	90	120	150	180	210	240	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1*	Dead	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Piloerection	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Convulsion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5**	Pain reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6**	Pineal reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Lacrimation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Lethargy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Hiperactivity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Loss of consciousness	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Toxicity sign was found; (-): No toxicity sign; \*: If dead was found, give the time of dead in details; \*\*: N (Normal reflex, AbN (Abnormal reflex))

**Table 4 Evaluation of Toxicity Signs of the Treatment Group in The Main Study with *A. cardamomum* at Dose 2000 mg/BW**

No.	Toxicity Signs	Time																					
		Day-1 (Minute)								Day													
		10	30	60	90	120	150	180	210	240	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1*	Dead	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Piloerection	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Convulsion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5**	Pain reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6**	Pineal reflex	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Lacrimation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Lethargy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	Hiperactivity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Loss of consciousness	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Toxicity sign was found; (-): No toxicity sign; \*: If dead was found, give the time of dead in details; \*\*: N (Normal reflex, AbN (Abnormal reflex))

in rats. Those enzymes level in both groups were not statistically different ( $p > 0.05$ ) and there was not any mortality of rat either in the control or treatment groups.

**Discussion**

In the clinical settings, DILI was estimated 10% of all acute hepatitis cases and reached 50% from the whole of the acute liver failure with a 10% mortality rate. Many drugs and chemical agents were withdrawn at the post-marketing step due to the hepatotoxicity reaction, therefore the testing process of a new drug candidate should be conducted more rigorously.<sup>14</sup> Previous studies proved that *kapulaga* has many biological activities and potential to be developed as standardized

herbal medicine. There has been study on the safety profile of *kapulaga* focusing on the kidneys,<sup>11</sup> meanwhile its toxicity test on the liver was not elucidated yet.

This present study was conducted to demonstrate the safety profile of *kapulaga* seed extract through an acute toxicity test, especially via the observation of hepatic transaminase enzymes. The toxicological study is important due to the evidence that the consumption of some herbs could have toxic effects. This study also needed to assess the target organ and to obtain preliminary data that can be used to determine the dose required for further toxicity test as a guide for deciding whether a new compound potential to be adopted for clinical use or not.<sup>18-20</sup>

Hepar is the largest and most vital

**Table 5 Hepatic Biochemical Parameters in Rats which were Given High Single Dose of *A. Cardamomum* Seed Extract**

Hepatic Biochemical Parameters	<i>A. cardamomum</i> Seed Extract		p-value
	Control Group (0 mg/kgBW) (Mean±SD)	Treatment Group (2000 mg/kgBW) (Mean±SD)	
SGOT(U/L)	116.92±22.35	98.02±16.38	0.17
SGPT (U/L)	58.72±8.79	47.64±7.30	0.06

Results are expressed as the mean±SD (n=5)



organ which plays an important role in the detoxification and elimination process of foreign substances. In addition, drug-induced toxicity of vital organs, including hepar, is frequently observed and the reason for withdrawal of an approved drug is toxicity mostly due to hepatotoxicity.<sup>21,22</sup>

*Kapulaga* was not toxic based on acute toxicity study referring to OECD 420 guideline, due to its maximum dose (2000 mg/kg BW) did not cause any dead or toxicity signs in all rats. Moreover, the SGOT and SGPT levels in both groups are still in the normal range. Petterino et al. (2006) reported that the average levels of SGOT and SGPT enzymes in rats under normal conditions (without treatment) were in the minimum and maximum value ranges of 56.1–201.9 U/l and 34.9–218.1 U/l, respectively.<sup>23</sup> It has indicated that acute high single dose of *A. cardamomum* did not alter the liver function since the SGOT and SGPT level is still in the normal range.

SGOT (AST) is an enzyme found in many other tissues such as heart, skeletal and smooth muscle, kidney, and brain. Whilst, SGPT (ALT) is more specific to hepar, for it is found in the highest concentration in hepatocytes and low concentration in other tissues. After the severe damage of hepatocytes, it will lead to the increasing of the SGOT level, 10 to 20 times higher than normal, whereas the increase of SGPT level could be even higher, reaching up to 50 times greater than normal. Evaluating the characteristics and degree of elevation in those aminotransferases can help to determine the cause of liver injury. The elevation up to 300 IU/l are nonspecific, however the elevation level reaching more than 1000 IU/l is considered related to the massive hepatocellular injury, and one of the most causes are drug or toxin.<sup>17,24</sup>

This study showed that rats treated with acute high single dose of *kapulaga* did not alter the serum activities of SGOT and SGPT

compared to control. Whilst, both of SGOT and SGPT level in the treatment group (98.02 ±16.38 and 47.64±7.30) were lower than those in the control group (116.92±22.35 and 58.72±8.79), although there was no statistically difference. It might be due to the hepatoprotective activity of *kapulaga*. A study by Lim et al. (2016) clearly demonstrated that ethyl acetate fraction from *A. cardamomum* (EAAC) has hepatoprotective activity against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury. The oxidative damage and lipid peroxidation are significantly reduced by EAAC treatment through its antioxidant properties.<sup>4</sup> Aboubakr et al. (2016) also supported the hepatoprotective effect of cardamom. They revealed that aqueous extract of cardamom have protective effects on hepar rats against gentamicin-induced liver damaged. Cardamom significantly decreasing the level of biochemical parameters for liver injury such as AST, ALT, and bilirubin. It also improved the liver histological structure of rats model that was severely damaged by gentamicin induction.<sup>25</sup> Those collected evidences supported the safety profile of *kapulaga* on the liver based on acute toxicity test which is documented in this study.

Protective effect of *kapulaga* is possibly mediated by biological activities of its compounds. Yashin et al. (2017) reported that the chemical compounds of spices, mainly the content of polyphenolic and other biologically active compounds, have the most role in the antioxidant activity of the spices.<sup>26</sup> There was evidence that cardamom (*kapulaga*) extracts contain phenolic and flavonoid compounds. Moreover, the phytochemical analysis showed that the L-ethyl acetate fraction of *Amomum cardamom* (EAAC) was rich in polyphenols, flavonoids, and had significant antioxidant activity.<sup>4,27</sup> Other study showed that phenolic and flavonoid compounds are secondary metabolites which act as antioxidants to exert many biological activities, such as anti-inflammatory, antimicrobial, and antiviral

effects. In addition, the most common activities of flavonoids were their potentiality to modulate the oxidative diseases, activating or inhibiting effects of various enzymes, and protecting from the risk of cardiovascular diseases by reducing the oxidation of low-density lipoproteins.<sup>28</sup>

The safety profile of *kapulaga*, especially on liver, supported the next study for the development of this herb as a standardized medicine in order to minimize the incident of drug-induced liver injury, however, this study has limitation because the Alkaline Phosphatase (ALP) level was not measured. Ramaiah (2011) reported that besides the ALT and AST, ALP is also an important enzyme for evaluating the toxic effect of any drugs on the liver.<sup>29</sup> Moreover, other liver function parameters such as bilirubin have not been assessed yet in this study.

### Conclusion

The high single dose of *kapulaga* (*Amomum cardamomum*) seed extract (2000 mg/kgBW) was not toxic due to no any acute toxicity signs were showed and it did not alter the hepatic transaminase enzyme (SGOT and SGPT) in rat.

### Funding

This research did not related to any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Conflict of Interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### References

1. Badan Pengawas Obat dan Makanan

- Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia nomor 13 tahun 2014. Pedoman Uji Klinik Obat Herbal. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia: 2014.
- Jiang TA. Health benefits of culinary herbs and spices. *J AOAC Int.* 2019;102(2): 395–411. doi: 10.5740/jaoacint.18-0418
  - Tjitrosoepomo G. Taksonomi tumbuhan obat-obatan, edisi ke-3. Yogyakarta: UGM Press; 2015.
  - Lim DW, Kim H, Park JY, Kim JE, Moon JY, Park SD, et al. *Amomum cardamomum* L. ethyl acetate fraction protects against carbon tetrachloride-induced liver injury via an antioxidant mechanism in rats. *BMC Complement Altern Med Ther.* 2016;16(2016):155. doi: 10.1186/s12906-016-1121-1
  - Saeed A, Sultana B, Anwar F, Mushtaq M, Alkharfy KM, Gilani AH. Antioxidant and antimutagenic potential of seed and pods of green cardamom (*Ellettaria cardamom*). *Int J Pharmacol.* 2014;10(8):461–9. doi: 10.3923/ijp.2014.461.469
  - Sharma S, Sharma J, Kaur G. Therapeutic uses of *Elettaria cardomum*. *Int J Drug Formul Res.* 2011;2(6):102–8. doi: 10.13140/RG.2.2.12210.91848
  - Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Nuraeni I. Ekstrak daun kapulaga menurunkan indeks atherogenik dan kadar gula darah tikus diabetes induksi alloxan. *Agritech.* 2013;33(3):273–80. doi: 10.22146/agritech.9548
  - Kaushik P, Goyal P, Chauhan A, Chauhan G. In vitro evaluation of antibacterial potential of dry fruit extracts of *Elettaria cardamomum* Maton (Choti Elaichi). *Iran J Pharm Res.* 2010;9(3):287–92.
  - Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Ketua Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. HK.00.05.41.1384

- Tahun 2005 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar Dan Fitofarmaka. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia; 2005.
10. Herbert CD. Basic overview of preclinical toxicology animal models, 2013 [Accessed on: 3 August 2018]. Available at: <https://uab.edu/medicine/adda/images/131205%20Tox%20Animal%20Model%20s.pdf>
  11. Yudhani RD, Pesik RN, Azzahro S, Anisa AF, Hendriyani R. Renal function parameter on acute toxicity test of kapulaga (*Amomum cardamom*) seed extract in rat. IOP Conf Ser: Mater Sci Eng. 2019; 578:012053. doi: 10.1088/1757-899X/578/1/012053
  12. Bhatti HN, Zafar F, Jamal MA. Evaluation of phenolic contents and antioxidant potential of methanolic extracts of green cardamom (*Elettaria cardamomum*). Asian J Chem. 2010;22(6):4787–94.
  13. Hussain MB, Hasan S, Waheed M, Javed A, Farooq MA, Tahir A. Bioavailability and metabolic pathway of phenolic compounds. Intech Open. 2019;2019:1–18. doi: 10.5772/intechopen.84745
  14. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: An overview. Front Physiol. 2016;6:363. doi: 10.3389/fphys.2015.00363
  15. Komolkriengkrai M, Nopparat J, Vongvatcharanon U, Anupunpisit V, Khimmaktong W. Effect of glabridin on collagen deposition in liver and amelioration of hepatocyte destruction in diabetes rats. Exp Ther Med. 2019;18(2): 1164–74. doi: 10.3892/etm.2019.7664
  16. Reza A, Rachmawati B. Perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara subyek dengan dan tanpa diabetes mellitus. J Kedokt Diponegoro. 2017;6(2):158–66.
  17. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Med Clin North Am. 2014;98(1):1–16. doi: 10.1016/j.mcna.2013.09.005
  18. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD guidelines for testing of chemicals. Test no. 420: Acute oral toxicity fixed dose procedure. OECD 420;2001.
  19. Arome D, Chinedu E. The importance of toxicity testing. J Pharm BioSci. 2013; 4:146–8.
  20. Subhal D, Geetha N. Evaluation of acute toxicity of the methanolic extract of *Tanacetum parthenium* L. in albino wistar rats. J Sci Innov Res. 2017;6(3):113–5.
  21. Paul S, Islam A, Tanvir EM, Ahmed R, Das S, Rumpa NE, et al. Satkara (*Citrus macroptera*) fruit protects against acetaminophen-induced hepatorenal toxicity in rats. Evid-Based Compl Alt. 2016;2016:9470954. doi: 10.1155/2016/9470954
  22. Babai S, Auclert L, Le-Louet H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. Therapie. 2017;S0040-5957(18)30036–2. doi: 10.1016/j.therap.2018.02.004
  23. Petterino C, Argentino-Storino A. Clinical chemistry and haematology historical data in control Sprague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. Exp Toxicol Pathol. 2006;57(3):213–9. doi: 10.1016/j.etp.2005.10.002
  24. Eldin MS. Assessment of some biochemical tests in liver diseases smh. [Accessed on: 9 August 2018]. Available at: [http://mans.edu.eg/files/pdf/conf/2012/9\\_Assessment\\_of\\_some\\_biochemical\\_tests.pdf](http://mans.edu.eg/files/pdf/conf/2012/9_Assessment_of_some_biochemical_tests.pdf)
  25. Aboubakr M, Abdelazem AM. Hepatoprotective effect of aqueous extract of cardamom against gentamicin induced hepatic damaged in rats. Int J Basic Appl Sci. 2016;5(1):1–4. doi: 10.14419/ijbas.v5i1.5435
  26. Yashin A, Yashin Y, Xia X, Nemzer B. Antioxidant activity of spices and their

- 
- impact on human health: A review. *Antioxidants*. 2017;6(3):70. doi: 10.3390/antiox6030070
27. Amma KPAP, Rani MP, Sasidharan I, Nisha VNP. Chemical composition, flavonoid-phenolic contents and radical scavenging activity of four major varieties of cardamom. *Int J Biol Med Res*. 2010; 1(3):20-4.
28. Huyut Z, Beydemir S, Gülçin E. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds. *Biochem Res Int*. 2017;2017:7616791. doi: 10.1155/2017/7616791
29. Ramaiah SK. Preclinical safety assessment: Current gaps, challenges, and approaches in identifying translatable biomarkers of drug-induced liver injury. *Clin Lab Med*. 2011;31(1):161–72. doi: 10.1016/j.cll.2010.10.004

## Terapi Farmakologi Nyeri pada *Amyotrophic Lateral Sclerosis*

Indira D. Mahdayana<sup>1</sup>, Hanik B. Hidayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia,

<sup>2</sup>Staf Medis Fungsional Ilmu Penyakit Saraf, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

### Abstrak

*Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) merupakan penyakit neurodegeneratif fatal yang memengaruhi motor neuron. Nyeri merupakan gangguan sensoris yang dapat timbul pada ALS dan gejala yang seringkali diremehkan dan diabaikan pada pasien dengan ALS. Sampai saat ini, terapi nyeri hanya didasarkan pada pengalaman klinisi dan belum terdapat tata laksana nyeri yang terstandarisasi untuk pasien ALS. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS. Penelusuran referensi dilakukan melalui *database PubMed* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, dan “*therapy*”. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa terdapat beberapa gambaran klinis nyeri pada ALS, seperti kram, spastisitas dan nyeri muskuloskeletal, sehingga tata laksana nyeri pada ALS harus didasarkan pada penyebab utama timbulnya nyeri. Terbatasnya *evidence* terkait terapi nyeri pada ALS menyebabkan pemberian terapi tidak dilakukan berdasarkan pendekatan sistematis, sehingga dibutuhkan studi lebih lanjut terkait efikasi dari terapi nyeri ALS.

**Kata kunci:** *Amyotrophic lateral sclerosis*, farmakologi, nyeri, terapi

## Pharmacology Therapy for Pain in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*

### Abstract

The cause of motor neurons is amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disease with the potential to cause a frequently ignored sensory disorder called pain. Furthermore, pain therapy today is usually based on the clinician's experience while standardized pain management for ALS patients is unused. Therefore, this literature review aimed to explore ALS clinical features and pain management. The database investigation was performed on PubMed and Google Scholar using the keywords “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, and “*therapy*”. The results showed the presence of several pain clinical features in ALS, including cramps, spasticity and musculoskeletal pain, and therefore the need for ALS pain supervision to be based on the major cause. However, there were limited evidence reported investigating the effectiveness of drug therapy for this pain, and further research is required to discover efficient and safe pain treatment agents.

**Keywords:** *Amyotrophic lateral sclerosis*, pain, pharmacology, therapy

---

**Korespondensi:** Dr. dr. Hanik B. Hidayati, Sp.S(K), SMF Ilmu Penyakit Saraf, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur 60286, Indonesia, *email:* hanikhidayati@yahoo.com

Naskah diterima: 29 Februari 2020, Diterima untuk diterbitkan: 11 November 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020



## Pendahuluan

*Amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) adalah sebuah penyakit neurodegeneratif fatal yang memengaruhi saraf motor dan sel-sel neuronal lain, ditandai oleh gejala degenerasi dari *upper motor neuron* (UMN) dengan manifestasi klinis spastisitas dan refleks berlebihan di korteks motor serta *lower motor neuron* (LMN) dengan manifestasi klinis atrofi, kelemahan dan fasikulasi otot di sumsum tulang dan batang otak. Berbagai manifestasi ini akan menyebabkan paresis yang berpengaruh terhadap mobilitas, aktivitas sehari-hari, fungsi komunikasi, menelan, dan pernafasan pasien.<sup>1,2</sup>

Nyeri merupakan komplikasi gangguan sensoris pada ALS, dan merupakan gejala yang seringkali diremehkan dan diabaikan pada ALS. Diketahui dibutuhkan waktu sekitar 30 tahun sampai tenaga kesehatan dapat *aware* dengan nyeri pada ALS. Pada beberapa studi *cross-sectional*, dilaporkan sebesar 51–72% pasien ALS mengalami nyeri. Sebanyak 25% pasien ALS pada sebuah *case-control study* mengalami nyeri sebelum diagnosis ALS ditegakkan dengan tingkat *moderate* hingga *severe*.<sup>3,4</sup> Terdapat beberapa jenis gambaran klinis yang mendasari timbulnya nyeri pada ALS, di antaranya adalah muskuloskeletal, spastisitas, kram otot dan fasikulasi.<sup>5–7</sup> Kram disertai nyeri pada kaki dan tangan seringkali muncul pada *onset* awal munculnya ALS.<sup>8,9</sup>

Terapi farmakologi sampai saat ini hanya didasarkan pada pengalaman klinisi, sehingga tata laksana terapi, metode diagnosis dan mekanisme yang mendasari timbulnya nyeri pada ALS belum sepenuhnya terstandarisasi.<sup>6,7</sup> Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan membahas terkait gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS secara komprehensif.

## Metode

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah penelusuran literatur

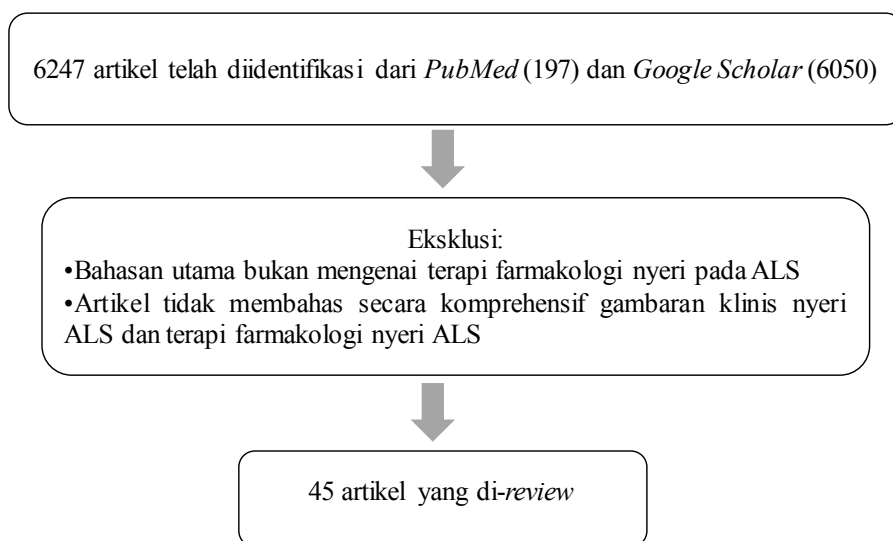
yang berkaitan dengan gambaran klinis dan tatalaksana nyeri pada ALS. Penelusuran yang dilakukan berbasis *Pubmed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, dan “*therapy*”. Kriteria inklusi pada tinjauan pustaka ini yaitu: (1) Penelitian menjelaskan tentang gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS; (2) Artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan mulai tahun 2015 hingga 2020; dan (3) Artikel yang tersedia teks lengkapnya (baik dalam bentuk abstrak atau prosiding). Dari hasil penelusuran, diperoleh sebanyak 197 artikel di *database PubMed* dan sebanyak 6050 artikel di *database Google Scholar*. Selanjutnya, dilakukan pengerucutan dengan menyaring artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Oleh karena itu, jurnal yang digunakan dalam penusunan tinjauan pustaka ini adalah sebanyak 45 artikel (Gambar 1).

## Hasil

### Etiopatogenesis nyeri pada ALS

Nyeri dapat dideskripsikan sebagai rasa tidak menyenangkan dan perasaan emosional sebagai respon terhadap stimulus *noxious*, kerusakan jaringan atau trauma.<sup>10</sup> Manifestasi nyeri dapat muncul berbeda-beda pada pasien bergantung pada usia, progresivitas, gambaran klinis dan penyebab primer dan sekunder penyakit.<sup>9,11</sup> Hal ini menyebabkan terjadinya variabilitas prevalensi kemunculan nyeri pada ALS sekitar 15–85%.<sup>12</sup> Persepsi severitas nyeri pada pasien ALS juga akan bervariasi antarindividu tergantung tingkat toleransi pasien terhadap nyeri.<sup>13</sup>

Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi nyeri akut atau kronik bergantung pada durasi serta adanya abnormalitas struktural dan/atau fungsional yang memengaruhi kerja saraf dalam mengirimkan informasi nosiseptif ke sistem saraf pusat.<sup>10</sup> Beberapa studi klinis melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara *onset* terjadinya manifestasi



**Gambar 1 Proses Seleksi Artikel**

awal ALS atau progresivitas ALS terhadap skala nyeri pasien.<sup>9,11,14</sup>

Etiologi nyeri pada ALS dapat terjadi dengan mekanisme yang berbeda, yaitu kram otot, spastisitas maupun tekanan yang abnormal pada sistem muskuloskeletal otot-otot yang mengalami kelemahan serta nyeri sendi akibat imobilisasi atau blokade pada artikular. Kelemahan otot dapat menyebabkan ketegangan yang berlebih pada otot dan sendi.<sup>3</sup>

Nyeri pada ALS dilaporkan sering terjadi pada bagian ekstremitas yaitu leher, bahu dan punggung bagian bawah. Imobilitas atau ketidakmampuan pasien untuk berganti posisi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan tekanan abnormal pada kulit, sehingga juga dapat memicu timbulnya nyeri bahkan luka pada kulit (*pressure ulcer*).<sup>9,15</sup> Nyeri punggung bagian bawah pada ALS dapat dipicu akibat posisi duduk atau posisi pasien yang tidak nyaman. Nyeri leher berhubungan dengan *drop head* yang merupakan masalah nyeri muskuloskeletal yang paling sulit untuk diatasi. Sampai saat ini, belum diketahui apakah terdapat lokalisasi nyeri yang khas pada ALS, karena nyeri dapat terjadi lebih dari satu lokasi dan tiap lokasi tidak memiliki pola karakteristik tertentu.<sup>7,13,14</sup> Usia dan jenis

kelamin tidak mempunyai pengaruh terkait karakteristik nyeri pada ALS.<sup>11</sup>

### **Gambaran klinis nyeri pada ALS**

#### **Kram otot**

Kram otot dapat terjadi akibat hipereksitabilitas neuromuskular dan dapat diikuti dengan nyeri punggung bawah.<sup>16</sup> Penyebab kram otot pada ALS adalah gangguan mekanisme inhibitory pada interneuron yang dimediasi oleh *gamma aminobutyric acid* (GABA).<sup>7,17</sup>

Kram merupakan penyebab utama nyeri pada sekitar seperempat pasien ALS dan biasanya muncul pada *stage* awal dan *intermediate* dari penyakit ALS.<sup>18</sup> Kejadian kram utamanya terjadi pada malam hari dan diperburuk dengan cuaca yang dingin atau akibat penurunan sirkulasi akibat pasien terlalu lama berada pada satu posisi.<sup>19</sup> Seiring berjalannya waktu, manifestasi kejadian kram akan menurun. Hal ini karena pada stadium lanjut, sel-sel saraf akan kehilangan kemampuan untuk menstimulasi kontraksi otot.<sup>20</sup>

#### **Spastisitas**

Spastisitas merupakan manifestasi klinis berupa peningkatan tonus otot yang juga

**Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS**

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
<b>Kram (Ekstremitas bagian bawah, tangan, perut)</b>					
Siklobenzaprin	1. Merupakan CNS <i>depressant</i> yang bekerja utamanya pada <i>brain stem level</i> 2. Mengurangi eksitabilitas dari <i>alpha dan gamma motor neuron</i> <sup>24</sup>	<i>Initial</i> : 5 mg/8 jam PO Dosis dapat ditingkatkan hingga 7,5 mg atau 10 mg/8jam selama 2–3 minggu <sup>24,25</sup>  Dosis untuk lansia direkomendasikan 5mg/hari dan <i>less frequent dosing</i>	Hepar: <i>Mild</i> : <i>initial dose</i> 5 mg dan titrasi dengan monitoring <i>Moderate-severe</i> : Penggunaan tidak direkomendasikan Renal: Tidak ada <sup>24,25</sup>	Efek antikolinergik (pusing, konstipasi, <i>ocular hypertension</i> , retensi urin), sinus takikardi, palpitasi, gangguan konduksi <sup>25</sup>	Terapi tidak direkomendasikan >3 minggu, hindari pemberian pada lansia, pasien dengan aritmia, <i>closed angle glaucoma</i> <sup>25</sup>
Metaksalon	Melalui efek myorelaxation akibat efek sedasi <sup>26</sup>	800 mg/12 jam PO <sup>27</sup>	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak ada <sup>26</sup>	Pusing (<5%), iritabilitas, gangguan saluran cerna. Penggunaan bersama dengan opioid, benzodiazepine atau barbiturat dapat menyebabkan depresi nafas <sup>26</sup>	Gangguan hepar atau renal <i>severe</i> <sup>26</sup>
Quinin sulfat	Mengurangi eksitabilitas <i>motor end-plate</i> dan meningkatkan periode refraktori otot <sup>28</sup>	200–300 mg/12 jam <sup>29,30</sup>	Hepar: <i>Mild-moderate (Child Pugh A-B)</i> : Tidak dibutuhkan penyesuaian dosis <sup>30</sup> <i>Severe (Child Pugh C)</i> : Penggunaan tidak direkomendasikan Renal: Tidak ada	Abnormalitas konduksi ventrikular, gangguan fungsi renal <i>severe</i> <sup>24</sup>	Gangguan fungsi renal atau hepar, hipokalemi, bradikardi, aritmia, pemajangan Q-T interval <sup>24</sup>
Levetirasetam	1. GABA <sub>A</sub> agonis reseptor 2. Menghambat neurotransmisi melalui modulasi tidak langsung dari GABA <sub>A</sub> dan reseptor glisin, serta menekan kanal Ca yang mana akan menyebabkan hambatan presinaptik pada <i>spinal cord</i> <sup>31</sup>	1500 mg/hari PO <sup>31,32</sup>	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr 50–80 ml/menit: 500–1000 mg/12 jam ClCr 30–50 ml/menit: 250–750 mg/12 jam ClCr <30 ml/menit: 250–500 mg/12 jam <sup>27</sup>	Lelah, mengantuk, insomnia, sakit kepala <sup>33</sup>	Aritmia jantung, <i>atrioventricular block</i> , depresi <i>severe</i> <sup>33</sup>

**Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS (Lanjutan)**

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
Gabapentin	Menghambat $\alpha_2\delta$ subunit dari L-type kanal $Ca^{2+}$ yang akan menghambat rilis glutamat <sup>34,35</sup>	1200–3600 mg/hari (diberikan 3–4 kali per hari dalam dosis terbagi <sup>34,35</sup> )	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr >30–59 ml/menit: 200–700mg/12 jam ClCr >15–29 ml/menit: 200–700 mg/hari ClCr ≤15 ml/menit: 100–300 mg/hari <sup>35,36</sup>	Edema perifer, peningkatan berat badan, penurunan memori <sup>35</sup>	Gangguan psikiatrik <sup>50</sup>
Meksiletin	Menghambat kanal $Na^+$ , sehingga mengurangi influks $Na^+$ pada distal akson <sup>16</sup>	150 mg/12 jam Do maksimal: 900mg/hari <sup>37</sup>	Hepar: Renal: ClCr <10 ml/menit: dapat diberikan 50–100% dari dosis normal dan dosis dapat dititrasi sesuai respon pasien <sup>37,38</sup>	Gangguan saluran cerna, sakit kepala ringan, lemas <sup>37</sup>	Gangguan jantung, gangguan hepar <sup>37</sup>
<b>Spastisitas (Ekstrimitas bagian bawah)</b>					
Baklofen	1. GABA <sub>B</sub> agonis reseptor 2. Menghambat rilis glutamat presinaptik dan postsinaptik <sup>27,39</sup>	<i>Initial</i> PO: 5 mg/8 jam  Do maksimal: 80 mg/hari (20 mg/6 jam)  Dosis dapat ditingkatkan tiap 3 hari (berdasarkan respon pasien) Do IT: 50 mcg Do maksimal: 2 mg/hari Observasi tiap 4–8 jam <sup>39</sup>	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak diperlukan penyesuaian dosis <sup>39</sup>	Pusing (biasanya muncul pada awal pemberian terapi), peningkatan tekanan darah, mengantuk, <i>withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) <sup>18,40–42</sup>	Hepatotoksik → Lakukan <i>monitoring</i> fungsi hepar rutin <sup>39</sup>
Tizanidin	1. Mempunyai struktur yang sama dengan Clonidin 2. <i>Centrally acting alpha<sub>2</sub> agonist</i> 3. Menghambat <i>motor neuron alpha<sub>1</sub></i> presinaptik dan postsinaptik 4. Dapat memotensiasi kerja dari glisin <sup>43,44</sup>	<i>Initial</i> : 2–4 mg/12 jam PO <sup>24,43</sup>  Dosis maksimal: 36 mg/hari (dapat diberikan dalam dosis terbagi → 12 mg/8 jam)	Hepar: Hindari penggunaan pada pasien dengan gangguan hepar → namun dapat diberikan dengan mengurangi <i>initial dose</i> Renal: ClCr <25 ml/menit → berikan dengan pengawasan <sup>43</sup>	Hipotensi (20% pasien mengalami penurunan TD), peningkatan LFT ringan (biasanya reversibel), <i>withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) <sup>43</sup>	Gangguan ginjal, gangguan hepar <sup>56</sup>

**Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS (Lanjutan)**

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
Pregabalin	Menghambat subunit $\alpha 2\delta$ dari <i>L-type</i> kanal $Ca^{2+}$ , yang mana akan menghambat rilis glutamat <sup>45</sup>	75–300 mg/hari (diberikan 2–3 kali/hari dalam dosis terbagi) <sup>46,47</sup>	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr >30–59 ml/menit: 300 mg/hari (dalam dosis terbagi 2–3 kali/hari) ClCr >15–29 ml/menit: 150 mg/hari (dalam dosis terbagi 1–2 kali/hari) ClCr 15 ml/menit: 75 mg/hari <sup>47</sup>	Edema perifer, peningkatan berat badan, penurunan kognitif, <i>memory loss</i> ; <i>better tolerated</i> jika dibandingkan dengan gabapentin <sup>47</sup>	Hipersensitivitas terhadap pregabalin <sup>47</sup>
Diazepam	1. GABA <sub>A</sub> agonis reseptor 2. Meningkatkan <i>conductance</i> $Cl^-$ , yang mana akan menyebabkan hambatan presinaptik pada <i>spinal cord</i> <sup>24,48</sup>	<i>Initial</i> : 2 mg PO; 2–3 kali/hari atau 5 mg pada malam hari untuk pasien dengan <i>nocturnal spasticity</i>  Dosis dapat diberikan hingga 40–60 mg/hari dengan dosis terbagi <sup>24,48</sup>	Hepar: Kontraindikasi pada pasien dengan gangguan hepar <i>severe</i> <sup>48</sup>	Penurunan kognitif, potensial menyebabkan <i>dependence</i> atau <i>abuse, withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) <sup>48</sup>	Gangguan hepar <i>severe</i> , <i>acute angle glaucoma</i> <sup>48</sup>
Dantrolon	1. Derivat hidantoin yang berhubungan dengan fenitoin 2. Memblokade kanal RYR1 dan menghambat rilis $Ca^{2+}$ dari <i>sarcoplasmic reticulum</i> <sup>49</sup>	Minggu 1: 25 mg/hari Minggu 2: 25 mg/8 jam Minggu 3: 50 mg/8 jam Minggu 4: 10 0mg/8 jam  Do maksimal: 400 mg/hari  Hentikan pemberian jika efikasi tidak adekuat dalam 45 hari <sup>21,49</sup>	Hepar: Kontraindikasi pada gangguan hepar  Renal: Tidak diketahui <sup>49</sup>	Hepatotoksik ( <i>dose dependent hepatotoxicity</i> ) → <i>Monitoring</i> fungsi hepar sebelum memulai terapi, 1 bulan setelah terapi dimulai, kemudian tiap 2 bulan <sup>49</sup>	Gangguan hepar <sup>49</sup>
Riluzol	Menghambat kanal $Na^+$ pada <i>glutaminergic nerve terminal</i> <sup>8,24</sup>	50 mg/12 jam PO (perut kosong) <sup>50,51</sup>	Hepar: Tidak diketahui Renal: Tidak diketahui <sup>50</sup>	Peningkatan LFT ( <i>dose related</i> ), penurunan fungsi paru, pruritus <sup>50,51</sup>	Hipersentitif terhadap riluzol <sup>50</sup>
Toksin Botulinum	BoNT akan menghambat pelepasan Ach pada neuromuscular junction melalui proses inaktivasi enzimatis pada protein yang dibutuhkan untuk proses docking dan fusi yang terlibat dalam pelepasan Ach <sup>52–54</sup>	Dosis bergantung produk <sup>52</sup>	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak ada <sup>52</sup>	Ruam dan kelemahan otot pada <i>injection site, flu-like symptoms</i> dan sakit kepala <sup>54</sup>	Hipersensitif terhadap BoNT <sup>54</sup>



seringkali menyertai pasien ALS. Terdapat dua jenis manifestasi klinis spastisitas yaitu, spastisitas tonik yang dapat menyebabkan terjadinya kekakuan otot dan spastisitas fasik yang menghasilkan kram disertai nyeri, kejang otot, dan klonus.<sup>19</sup>

Spasme otot pada ALS terjadi akibat tidak terkontrolnya refleksi peregangan di korteks motorik dan berhubungan dengan *proprioceptive input* yang abnormal pada myelum. Ketidakeimbangan penghambatan supraspinal dan input eksikatori juga dapat mengganggu refleks nosiseptif, sehingga mengarah pada spasme pergerakan fleksi dan ekstensi. Spastisitas dapat menjalar pada anggota gerak yang mengalami kelemahan dan atrofi. Pada stadium lanjut, pasien dapat mengalami *flexor spasms*. *Flexor spasms* dapat menyebabkan spasme tidak terkontrol akibat aktivasi *flexor arc* di *spastic limb*. Frekuensi munculnya spastisitas dapat terjadi secara intermiten maupun kontinu.<sup>20</sup>

#### Nyeri muskuloskeletal dan nyeri sendi

Pada ALS stadium lanjut, seiring dengan progresivitas penyakit dan penurunan mobilitas pasien, nyeri muskuloskeletal akan muncul. Nyeri dapat diakibatkan oleh perubahan *tone* di sekitar sendi, kekakuan dan atrofi, hilangnya *muscular sheath* dan menurunnya tonus otot. Nyeri muskuloskeletal yang dapat ditemui pada pasien ALS meliputi *adhesive capsulitis* (*frozen shoulder*), nyeri punggung bawah dan leher akibat kelemahan otot dan imobilitas dalam waktu yang lama.<sup>11,21</sup>

#### Terapi farmakologi nyeri pada ALS

Nyeri berkaitan erat dengan kualitas hidup pasien ALS, sehingga klinisi harus dapat mengidentifikasi dan mengatasi nyeri dengan sesegera mungkin atau mencegah agar nyeri tidak muncul kembali.<sup>3,6</sup> Jenis nyeri pada pasien ALS dapat bervariasi, sehingga terapi harus disesuaikan dengan penyebab timbulnya nyeri.<sup>8</sup>

Tata laksana nyeri pada ALS terdiri dari non-farmakologi dan farmakologi. Terapi non-farmakologi terdiri dari fisioterapi, peregangan teratur dan latihan *Range of Motion* (ROM) yang dapat dikombinasikan dengan terapi farmakologi.<sup>22,23</sup> Rekomendasi terkait tata laksana terapi farmakologi nyeri terangkum pada Tabel 1.

#### Terapi farmakologi kram otot

Terapi kram otot bertujuan untuk mengurangi ketegangan otot. Terdapat sedikit perbedaan di beberapa negara terkait tata laksana kram otot pada pasien dengan ALS. Prancis dan Amerika lebih banyak menggunakan quinin sebagai lini pertama terapi kram otot pada pasien ALS, sedangkan *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) merekomendasikan levetirasetam sebagai lini pertama dan quinin sebagai lini ke dua.<sup>9,19</sup> Penggunaan rutin quinin sebagai terapi kram otot harus dihindari, meskipun quinin diketahui efektif (level A) sebagai terapi untuk kram otot. Hal ini terkait efek samping quinin yang cukup banyak dilaporkan,<sup>28</sup> yaitu efek samping hematologi (meliputi *immune thrombocytopenic purpura* dan *drug mediated thrombotic microangiopathy*) yang jarang terjadi namun cukup serius.<sup>18,29,55</sup> Hal ini didukung oleh *Food and Drug Administration* (FDA) yang tidak merekomendasikan quinin sebagai terapi atau pencegahan kram otot.<sup>7,46</sup> Jika levetirasetam dan quinin tidak adekuat, maka dapat diberikan siklobenzaprin dan metaksalon.<sup>3</sup>

Telah dilakukan beberapa studi *randomized controlled trial* (RCT) yang dilakukan untuk melihat efektivitas beberapa obat dalam meredakan kram pada pasien ALS. Obat-obat tersebut adalah gabapentin, vitamin E,<sup>19</sup> L-threonin, memantin,<sup>56</sup> xaliproden, indinavir, baklofen dan mexiletin.<sup>16</sup> Dari semua studi tersebut, meksiletin dengan dosis 150 mg/12 jam PO merupakan satu-satunya terapi yang mempunyai efek signifikan dalam

mengurangi frekuensi dan severitas dari kram otot pada pasien ALS dengan desain penelitian RCT.<sup>16,18,57</sup>

#### Terapi farmakologi spastisitas

Terapi anti spastisitas dilakukan dengan tujuan menurunkan tonus otot dengan mekanisme pada *central nervous system* (CNS) atau secara langsung pada otot skeletal.<sup>27,51,58</sup> *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merekomendasikan baklofen sebagai terapi lini pertama, sedangkan lini kedua adalah tizanidin, dantrolon dan gabapentin. Secara umum, obat anti spastisitas dapat menyebabkan kelelahan dan mual, sehingga terkait peningkatan dosis harus dilakukan dengan sangat hati-hati untuk membantu meningkatkan kepatuhan pasien.<sup>19,51,59</sup>

Terapi oral kombinasi dan pemberian baklofen rute intratekal (IT) dapat dilakukan jika spastisitas berat tidak teratasi dengan terapi oral tunggal maupun *physical therapy*.<sup>18,20,42</sup> Namun, hingga saat ini belum banyak *evidence* yang membahas penggunaan kombinasi oral anti spastisitas. Kombinasi dua obat hanya dapat digunakan pada kondisi khusus, yaitu saat terapi tunggal tidak adekuat dan pasien hanya dapat mentoleransi obat anti spastisitas dengan dosis kecil. Pemberian terapi harus dimulai dari dosis terkecil dan ditingkatkan sedikit demi sedikit. Evaluasi efektivitas terapi harus dilakukan secara periodik dan bila dirasa tidak adekuat maka terapi dapat dihentikan dengan *tapering* dosis terlebih dahulu, untuk mencegah *rebound* spastisitas akibat penghentian terapi secara tiba-tiba.<sup>59</sup>

Pada pemberian baklofen IT jangka panjang, sekitar 5% pasien akan mengalami toleransi terhadap peningkatan dosis. Hal ini dapat menyebabkan penurunan efikasi terapi, sehingga untuk mengembalikan sensitivitas pasien terhadap baklofen, dilakukan “*drug holiday*”. Pada *drug holiday*, dosis baklofen IT diturunkan secara bertahap dalam 2–4 minggu dan kemudian dilakukan penggantian dengan

terapi anti spastisitas lainnya. Alternatif yang dapat digunakan adalah morfin sulfat IT *free preservative*. Setelah periode *drug holiday* ini, terapi baklofen IT dapat dilanjutkan kembali dengan dosis initial yang kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap.<sup>40</sup>

*American Academy of Neurology* (AAN) juga telah mengeluarkan *guideline* terapi anti spastisitas dengan menggunakan botulinum neurotoxin (BoNT). Terdapat 4 jenis sediaan BoNT yang saat ini beredar di pasaran, antara lain onabotulinumtoxinA (onaBoNT-A), abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A), incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A) dan rimabotulinumtoxinB (rimaBoNT-B) dengan rute pemberian injeksi lokal.<sup>52,60</sup> AAN merekomendasikan penggunaan aboBoNT-A, incoBoNT-A, dan onaBoNT-A yang telah terbukti efektif untuk penanganan spastisitas pada ekstremitas atas (level rekomendasi A) dan rimaBoNT-B mungkin dapat efektif dan dapat dipertimbangkan untuk spastisitas pada ekstremitas atas (level rekomendasi B). AboBoNT-A dan onaBoNT-A juga efektif dan dapat direkomendasikan untuk spastisitas pada ekstremitas bawah (level rekomendasi A).<sup>52</sup> Mula kerja BoNT untuk spastisitas akan muncul rata-rata pada 14 hari dan akan bertahan hingga 3 bulan. Efek terapeutik akan berkurang saat neuron motorik mulai membentuk *nerve terminal* yang baru, sehingga Ach akan diproduksi kembali.<sup>61</sup>

#### Terapi farmakologi nyeri muskuloskeletal dan nyeri sendi

Terapi nyeri yang dapat diberikan untuk nyeri muskuloskeletal dan sendi pada ALS adalah asetaminofen atau *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) untuk nyeri *moderate* sampai *severe*.<sup>21</sup> Opioid biasanya diberikan jika lini pertama tidak adekuat, sehingga opioid hanya diberikan pada pasien dengan *very late stage* ALS.<sup>1,3,8</sup> Diketahui sebesar 70% pasien dengan *advanced* ALS mengalami perbaikan skala nyeri dengan

pemberian opioid.<sup>20</sup> Morfin merupakan jenis opioid yang paling banyak diberikan pada *very late stage* ALS. Morfin eliksir atau tablet dapat diberikan tiap 4 jam atau kapsul tiap 12 jam. Analgesik kuat lainnya yang dapat diberikan adalah oksikodon kapsul, tablet atau fentanil transdermal patch yang dapat digunakan jika pasien mengalami sulit menelan. Terkait regimentasi dan pola penggunaan analgesik pada ALS, AAN merekomendasikan agar merujuk pada *World Health Organization (WHO) pain ladder*.<sup>1,21</sup>

Penggunaan opioid jangka panjang dapat menyebabkan hipogonadisme atau bahkan peningkatan sensitivitas terhadap stimulus nyeri. Kondisi ini disebut *opioid-induced hyperalgesia* yang dapat terjadi ketika pasien mengalami paparan opioid secara berulang atau berkepanjangan sehingga menyebabkan pasien menjadi semakin sensitif terhadap nyeri atau menyebabkan intensitas, kualitas, dan frekuensi nyeri semakin meningkat. Jika hal ini terjadi, dosis opioid harus dikurangi secara bertahap dan dilakukan penggantian terapi ke golongan non-opioid.<sup>34</sup> *Withdrawal syndrome* dapat terjadi 12 jam setelah opioid dihentikan tiba-tiba, sehingga *tapering* dosis harus dilakukan sebelum penghentian terapi.<sup>62</sup>

## Pembahasan

Terapi kram pada ALS sebagian besar masih berdasarkan data empiris dan tidak didukung dengan data yang sistematis. Levetirasetam merupakan terapi yang telah direkomendasikan EFNS sebagai lini pertama (level A) untuk mengatasi kram pada ALS. Efektivitas levetirasetam pada kram pada pasien ALS telah dilaporkan dalam uji klinis, namun hasil ini terbatas pada *non controlled and open-label study*.<sup>9,19,63</sup> Quinin sulfat juga merupakan salah satu obat yang sering digunakan oleh Prancis untuk terapi kram pada ALS, namun FDA telah mengeluarkan himbuan terkait keamanan penggunaan quinon sulfat yang

hanya terbatas pada terapi untuk malaria dan tidak untuk terapi atau pencegahan pada kram. Efikasi yang superior dari quinon sulfat dibandingkan dengan plasebo atau intervensi lainnya telah diulas dalam *review* Cochrane, namun tidak spesifik untuk kram pada ALS. *Review* tersebut menunjukkan bahwa quinon (200–500 mg/hari) dapat menurunkan frekuensi dan intensitas kram jika dibandingkan dengan plasebo. *Evidence* dari *single trial* hanya menunjukkan jika teofilin dikombinasikan dengan quinon dapat memperbaiki kram jika dibandingkan quinon tunggal. *Low quality evidence* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara quinon dan vitamin E, quinon kombinasi dengan vitamin E atau injeksi xylocaine. Efek samping yang *major* dilaporkan jarang terjadi namun dapat bersifat fatal sehingga beberapa negara membatasi penggunaan quinon.<sup>25</sup> Meskipun memiliki potensi efektif, penggunaan quinon sulfat untuk terapi kram otot harus dihindari selain karena efek sampingnya juga karena belum adanya *evidence* yang cukup untuk penggunaan yang spesifik untuk kram pada ALS. Quinin sulfat dapat dipertimbangkan untuk diberikan dalam kondisi kram sangat melumpuhkan, penggunaan levetirasetam tidak memberikan efek yang adekuat dan adanya pemantauan efek samping yang ketat.<sup>19,29,63</sup>

Sama seperti terapi untuk kram otot, sampai saat ini belum terdapat studi terkontrol yang dilakukan untuk melihat efikasi terapi spastisitas pada ALS. Terapi hanya berdasar pada benefit obat pada penyakit lain yang berhubungan dengan spastisitas atau pada studi yang tersedia, namun dengan desain *open label* yang menggunakan baklofen (PO dan IT), tizanidin, benzodiazepine, toksin botulinum, dantrolen dan levetiracetam.<sup>64,65</sup> Namun, tidak ada satupun studi yang secara spesifik membahas tentang ALS tetapi lebih pada penyakit lain yang berhubungan dengan spastisitas yaitu *multiple sclerosis* dan *cerebral palsy*. Kebanyakan klinisi dari Itali

menggunakan baclofen yang diikuti dengan tizanidin, benzodiazepin dan dantrolen, sedangkan pada sebuah survei yang dilakukan di Eropa, dilaporkan bahwa carbamazepin paling banyak digunakan.<sup>51</sup>

Pemberian baclofen IT dapat menjadi pertimbangan untuk diberikan jika baklofen oral tidak memberikan efek yang adekuat. Pada sebuah *case series* yang dilakukan oleh McClelland, sebanyak 8 pasien ALS dengan spastisitas *severe* dan nyeri diterapi dengan baclofen IT. Setelah pemberian baklofen IT, diketahui terjadi penurunan nyeri dengan rata-rata 54%. Sebanyak enam pasien (75%) mengalami penurunan skala nyeri, tiga di antaranya menggunakan analgesik.<sup>51,65</sup>

*Guideline* AAN dan EFNS memberikan rekomendasi standar penggunaan analgesik untuk nyeri muskuloskeletal dan sendi dapat mengikuti WHO *pain ladder*, hal ini karena belum adanya protokol spesifik nyeri untuk ALS sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut dalam hal ini.<sup>7,20,21</sup>

## Simpulan

Manajemen nyeri yang tepat pada ALS harus melibatkan pendekatan multidisiplin, karena pasien dapat mengalami nyeri akibat berbagai gambaran klinis yang berbeda-beda, yaitu kram otot, spastisitas dan nyeri muskuloskeletal. Meskipun nyeri merupakan gejala yang penting pada *palliative care*, namun *systematic studies* terkait terapi nyeri pada ALS belum banyak dilakukan, sehingga *clinical practice* masih bergantung pada pengalaman dan preferensi pribadi klinisi dan bukan pada pendekatan yang sistematis. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait efikasi terapi nyeri pada ALS. Berdasarkan hasil penelusuran pada *guideline* dan *evidence* yang ada, didapatkan bahwa rekomendasi lini pertama untuk nyeri akibat kram otot dapat digunakan levetirasetam, sedangkan baklofen merupakan lini pertama

untuk nyeri akibat spastisitas, dan lini pertama untuk nyeri sendi dan muskuloskeletal adalah asetaminofen atau NSAID.

## Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai dari sumber hibah apa pun.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

## Daftar Pustaka

1. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):1465–858. doi: 10.1002/14651858.CD005226.pub3
2. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*. 2015;6(1):171–94. doi: 10.4103/2152-7806.169561
3. Delpont B, Beauvais K, Jacquin-Piques A, Alavoine V, Rault P, Blanc-Labarre C, et al. Clinical features of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A clinical challenge. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):11–5. doi: 10.1002/14651858.CD005226.pub3
4. Yunusova Y, Plowman EK, Green JR, Barnett C, Bede P. Clinical measures of bulbar dysfunction in ALS. *Front Neurol*. 2019;10:106. doi: 10.3389/fneur.2019.00106
5. Pizzimenti A, Aragona M, Onesti E, Inghilleri M. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *Funct Neurol*. 2013;28(2):115–9. doi: 10.11138



- /FNeur/2013.28.2.115
6. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Carter GT, Hospital R, Hospital MG, et al. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):53–68. doi: 10.3233/NRE-151240
  7. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16(2):144–57. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30358-1
  8. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2018. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(11):1617–28. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007
  9. Hanisch F, Skudlarek A, Berndt J, Kornhuber ME. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(3):8–19. doi: 10.1002/brb3.296
  10. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164. doi: 10.3390/ijms19082164
  11. Rivera I, Ajroud-Driss S, Casey P, Heller S, Allen J, Siddique T, et al. Prevalence and characteristics of pain in early and late stages of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(5–6):369–72. doi: 10.3109/21678421.2012.751614
  12. Stephens HE, Lehman E, Raheja D, Yang C, Walsh S, McArthur DB, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: Patient and physician perspectives and practices. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2016;17(1–2):21–9. doi: 10.3109/21678421.2015.1074701
  13. Åkerblom Y, Jakobsson Larsson B, Zetterberg L, Åsenlöf P. The multiple faces of pain in motor neuron disease: A qualitative study to inform pain assessment and pain management. *Disabil Rehabil*. 2020;42(15):2123–32. doi: 10.1080/09638288.2018.1555615
  14. Wallace VCJ, Ellis CM, Burman R, Knights C, Shaw CE, Al-Chalabi A. The evaluation of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A case controlled observational study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2014;15(7–8):520–7. doi: 10.3109/21678421.2014.951944
  15. Chen JH, Wu SC, Chen HJ, Kao CH, Tseng CH, Tsai CH. Risk of developing pressure sore in amyotrophic lateral sclerosis patients – a nationwide cohort study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(9):1589–96. doi: 10.1111/jdv.14911
  16. Oskarsson B, Moore D, Mozaffar T, Ravits J, Wiedau-Pazos M, Parziale N, et al. Mexiletine for muscle cramps in ALS: A randomized double blind crossover trial. *Mayo Found Med Educ Res*. 2018;58(1):42–8. doi: 10.1002/mus.26117
  17. Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, Griffin, Leah P, Cartwright MS. The natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):513–7. doi: 10.1002/mus.248920
  18. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD004157. doi: 10.1002/14651858.cd004157.pub2
  19. Soriani MH, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2017;173(5):288–99. doi: 10.1016/j.neurol.2017.03.031
  20. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: A Neglected aspect of disease. *Neurol Res Int*. 2011;2011:403808. doi: 10.1155/2011/403808
  21. Oliver D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: From diagnosis to



- bereavement. In: Oliver D, Borasio GD, Johnston W, editors. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. 4<sup>th</sup> ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2011.
22. Bromberg MB, Bromberg DB. Navigating life with amyotrophic lateral sclerosis. United Kingdom: Oxford University Press; 2017.
23. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360–75. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
24. Katzung BG, Trevor AJ. Skeletal muscle relaxants. In: Kruidering-Hall M, Campbell L, editors. Basic & clinical pharmacology. 13<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2015.
25. Amrix (Cyclobenzaprine Hydrochloride) Capsule [brosur]. USA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; 2013 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021777s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021777s012lbl.pdf)
26. Metaxalone [brosur]. Bristol: King Pharmaceuticals, Inc.; 2018 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/013217s057lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/013217s057lbl.pdf)
27. Fudin J, Raouf M. Practical pain management. A review of skeletal muscle relaxant agent management. 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/review-skeletal-muscle-relaxants-pain-management>
28. Hogan DB. Quinine: Not a safe drug for treating nocturnal leg cramps. *Can Med Assoc J*. 2015;187(4):248–53. doi: 10.1503/cmaj.150044
29. El Tawil S, T AM, Valli H, Lunn M, El Tawil T, Wber M. Quinine for muscle cramps (review)-Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4(12): CD005044. doi: 10.1002/14651858.CD005044pub3
30. Ashley C, Aileen C, editors. Quinine. In: The renal drug handbook. 4<sup>th</sup> ed. United Kingdom: Radcliffe Publishing Ltd; 2014. doi: 10.1002/14651858.CD005044.pub3.
31. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MPT. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD010943. doi: 10.1002/14651858.CD010943.pub2
32. Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):210–5. doi: 10.1080/17482960802430773
33. U.S. Food and Drug Administration. Levetiracetam (Keppra) [brosur]. USA: United Collection Bureau; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021035s099,021505s038lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021035s099,021505s038lbl.pdf)
34. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
35. Gabapentin (Neurontin) [brosur]. New York: Park-Davis; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020235s064\\_020882s047\\_021129s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf)
36. Kalra S, Cashman NR, Caramanos Z, Genge A, Arnold DL. Gabapentin therapy for amyotrophic lateral sclerosis: Lack of improvement in neuronal integrity shown by MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(3):476–80.
37. Mexitil (Mexiletine Hydrochloride) [brosur]. Germany: Boehringer Ingelheim;

- 2008 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2004/18873slr018ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/18873slr018ltr.pdf)
38. Caroline A, Aileen D. Mexiletine. In: The renal drug handbook. 4<sup>th</sup> ed. CRC Press; 2014.
39. Mylan. Baclofen Injection (Intrathecal) [brosur]. USA: Mylan Pharmaceuticals; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/209592Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209592Orig1s000lbl.pdf)
40. Rego S, Amorim I, Condeca B, Faria F. Efficacy of a second “drug holiday” in the treatment of intrathecal baclofen tolerance - a case study. 2018;61:e359. doi: 10.1016/j.rehab.2018.05.838
41. McClelland S, Bethoux FA, Boulis NM, Sutliff MH, Stough DK, Schwetz KM, et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle and Nerve*. 2008; 37(3):396–8. doi: 10.1002/mus.20900
42. Bethoux F, Boulis N, McClelland S, Willis MA, Hussain M, Machado A, et al. Use of intrathecal baclofen for treatment of severe spasticity in selected patients with motor neuron disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(9):828–33. doi: 10.1177/1545968313496325
43. Therapeutics A. Tizanidine (Zanaflex) tablet [brosur]. New York: Acorda Therapeutics, Inc.; 2013 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021447s011\\_020397s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021447s011_020397s026lbl.pdf)
44. Mörkl S, Bengesser S, Schöggel H, Bayer D, Kapfhammer H. Tizanidine withdrawal symptoms in stress cardiomyopathy [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015; 83(3):170–3. doi: 10.1055/s-0034-1399167
45. Verma V, Singh N, Jaggi AS. Pregabalin in Neuropathic pain: Evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014; 12(1):44–56. doi: 10.2174/1570159X1201140117162802
46. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–23. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
47. Lyrica (Pregabalin) [brosur]. USA: Pfizer Inc.; 2012 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021446s035,022488s013lbl](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021446s035,022488s013lbl)
48. Valium (Diazepam) [brosur]. San Fransisco: Roche Laboratories, Inc.; 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf)
49. Dantrium Capsules (Dantrolene sodium) [brosur]. Germany: JHP Pharmaceuticals; 2011 [diunduh 25 Februari 2020] Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/017443s043s046s048s049lbl](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/017443s043s046s048s049lbl)
50. Pharmaceuticals C. Rilutek (Riluzole) [brosur]. USA: Covis Pharmaceuticals, Inc; 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020599s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020599s017lbl.pdf)
51. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11(6):1756285617734734. doi: 10.1177/1756285617734734
52. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee

- of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560
53. Marvulli R, Megna M, Citraro A, Vacca E, Napolitano M, Gallo G, et al. Botulinum toxin type a and physiotherapy in spasticity of the lower limbs due to amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins*. 2019;11(7):381. doi: 10.3390/toxins11070381
54. Vázquez-Costa JF, Máñez I, Alabajos A, Salazar MG, Roda C, Sevilla T. Safety and efficacy of botulinum toxin A for the treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol*. 2016;263(10):1954–60. doi: 10.1007/s00415-016-8223-z
55. Mauskop A. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2010;75(15):1397–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f003be
56. De Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(5):456–60. doi: 10.3109/17482968.2010.498521
57. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS. *Neurology*. 2016;86(16):1474–81. doi: 10.1212/WNL.0000000000002507
58. Valadi N. Evaluation and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Prim Care*. 2015;42(2):177–87. doi: 10.1016/j.pop.2015.01.009
59. Nair KPS, Marsden J. The management of spasticity in adults. *Br Med J*. 2014;349:g4737. doi: 10.1136/bmj.g4737
60. Ferrari A, Manca M, Tugnoli V, Pini LA. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: A critical appraisal. *Funct Neurol*. 2018;33(1):7–18. doi: 10.11138/FNeur/2018.33.1.007
61. Lebeda FJ, Cer RZ, Stephens RM, Mudunuri U. Temporal characteristics of botulinum neurotoxin therapy. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):93–103. doi: 10.1586/ern.09.134
62. Denenberg R, Curtiss CP. CE: Appropriate use of opioids in managing chronic pain. *Am J Nurs*. 2016;116(7):26–38. doi: 10.1097/01.NAJ.0000484931.50778.6f
63. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2010;74(8):691–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccca
64. Louisa Ng, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2
65. Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):889–908. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.010

## Analysis of Antiemetic Premedication Administration Timing on Nausea and Vomiting Incidence among Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy

Mahardian Rahmadi<sup>1</sup>, Indira D. Kharismawati<sup>2</sup>, Heru Purwanto<sup>3</sup>, Irvina Harini<sup>4</sup>,  
Suharjono<sup>1</sup>, Chris Alderman<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, <sup>2</sup>Master of Clinical Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, <sup>3</sup>Division of Oncology Surgery, Department of Surgery, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia/Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, <sup>4</sup>Department of Pharmacy, Installation of Pharmacy, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia, <sup>5</sup>School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Adelaide, Australia

### Abstract

The risk factors affecting chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) includes antiemetic premedication time pattern, and this study investigates the capability of enhancing this in breast cancer patients receiving high emetogenic chemotherapy (HEC). Furthermore, this observational research was implemented at the oncology unit of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya over a three-month period involving 69 female patients. The results showed unspecific antiemetic premedication timing in comparison to those with recommended timeframes, was connected with greater occurrence of both acute nausea in all cycles of chemotherapy ( $p < 0.05$ ), and acute vomiting in second and third cycles ( $p < 0.05$ ) but not in the first cycle ( $p = 0.49$ ). However, specific time administration of antiemetic treatment was linked with lower incidence of delayed nausea in all cycles ( $p < 0.05$ ), and less delayed vomiting in second and third cycles ( $p < 0.05$ ) but not in first cycle ( $p = 0.10$ ). These findings indicate specific time administration of antiemetic drugs causes significant advantages in mitigating CINV among breast cancer patients treated with emetogenic chemotherapy, and significantly lessened the occurrence of acute and delayed nausea and vomiting.

**Keywords:** Antiemetic premedication timing, breast cancer, CINV, nausea and vomiting

## Analisis Waktu Pemberian Premedikasi Antiemetik terhadap Kejadian Mual Muntah pada Pasien Kanker Payudara yang Mendapatkan Kemoterapi

### Abstrak

Kemoterapi dapat menginduksi mual muntah (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) yang dipengaruhi oleh beberapa faktor. Salah satu faktornya adalah waktu pemberian premedikasi antiemetik yang dapat meningkatkan kejadian CINV pada pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi. Studi ini menganalisis waktu pemberian premedikasi antiemetik terhadap kejadian mual dan muntah yang terjadi pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi dengan tingkat emetogenik yang tinggi. Penelitian ini merupakan penelitian observasional prospektif dilakukan di Poli Onkologi Satu Atap RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode pengambilan data tiga bulan dan melibatkan 69 wanita kanker payudara yang mendapat kemoterapi dengan tingkat emetogenik yang tinggi. Pemberian premedikasi antiemetik dengan waktu yang tidak spesifik, meningkatkan kejadian mual akut pada semua siklus dengan  $p < 0,05$  dan pada kejadian muntah akut pada siklus kedua dan ketiga ( $p < 0,05$ ), namun tidak pada siklus pertama kemoterapi ( $p = 0,49$ ). Pemberian premedikasi antiemetik dengan waktu spesifik dapat menurunkan kejadian mual tertunda di siklus pertama hingga ketiga ( $p < 0,05$ ) dan pada kejadian muntah tertunda pada siklus kedua dan ketiga ( $p < 0,05$ ), namun tidak pada siklus pertama ( $p = 0,10$ ). Penelitian ini memberikan bukti bahwa premedikasi antiemetik yang diberikan dengan waktu spesifik memberikan manfaat dalam mengurangi kejadian CINV yang berpotensi pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi dengan tingkat emetogenik tinggi.

**Kata kunci:** CINV, kanker payudara, mual dan muntah, waktu pemberian premedikasi antiemetik

**Correspondence:** apt. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., PhD., Department of Clinical Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, East Java 60115, Indonesia, email: [mahardianr@ff.unair.ac.id](mailto:mahardianr@ff.unair.ac.id)

Submitted: 31<sup>st</sup> March 2020, Accepted: 15<sup>th</sup> October 2020, Published: 9<sup>th</sup> December 2020



## Introduction

One of the most prevalent types of neoplasm is breast cancer. About 50% of Indonesian women suffered from breast cancer have their disease diagnosed at an advanced stage.<sup>1,2</sup> The standard treatment for breast cancer involves the use of chemotherapy.<sup>3</sup> Combination chemotherapy regimens are associated with higher response rates compared to single-agent therapies. In addition, it is often associated with chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV), serious adverse effect that is able to negatively impact upon patients quality of life (QoL) and how they could allow and comply with therapy.<sup>4-6</sup> The known patient-related risk factors involves young age, female gender, low alcohol intake history, and prior adverse experience with chemotherapy.<sup>7-9</sup> Anthracycline-based chemotherapy is categorized as a highly emetogenic chemotherapy (HEC).<sup>10</sup> Some chemotherapy drugs are highly emetogenic (>90% frequency of emesis, for instance, cisplatin and combination anthracycline with cyclophosphamide), moderate emetic risk (30–90% frequency of emesis, for instance, cyclophosphamide, carboplatin, and epirubicin), low emetic risk (10–30% frequency of emesis, for instance, etoposide) and minimal emetic risk (<10% frequency of emesis, for instance, bleomycin).<sup>11-13</sup> The combinations of several chemotherapeutic agents can increase CINV activity. CINV prevention and treatment is a prevention against CINV and antiemetic given to patients receiving chemotherapy.<sup>14</sup>

CINV is associated with significant decline in their life quality and is perceived by patients as one of the most important adverse effects associated with cancer treatment.<sup>6</sup> Risk factors for developing CINV are classified as patient or treatment-related. Meanwhile, some variability could be observed in patient risk factors on the basis of chemotherapy

regimen, the common patient-related factors including younger age, female, lower history of alcohol use (<5 standard drinks per week), emesis with prior chemotherapy and a dosing schedule of premedication antiemetic that covers both acute and delayed emesis.<sup>7,8</sup> CINV can be subdivided as acute and delayed. Acute onset nausea and vomiting usually follow within a few minutes to several hours after drug administration. In addition, this commonly resolves within the first 24 hours. After 5 to 6 hours, the intensity of acute emesis generally is at its peak. The incidence of acute emesis related to CINV is high on younger women with lower ethanol usage and had experienced CINV before. The dose of emetogenic agent and antiemetic regimen also contribute to the incidence of CINV. On the other hand, delayed nausea and vomiting usually occurs in the period 24–120 hours after chemotherapy.<sup>8,10,15</sup>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines provide a classification that addresses the likelihood of CINV that is primarily related to the emetogenic potential of the specific chemotherapeutic agents applied. Patient who got acute emesis and did not take any antiemetic prophylaxis, therefore the chemotherapeutic agents can be classified into four types. The first is high emetic risk (higher than 90% of patients experiencing acute emesis: e.g. combination of anthracycline and cyclophosphamide, cisplatin, and cyclophosphamide >1500 mg/m<sup>2</sup>); the second one is moderate emetic risk (30–90% of patients suffering acute emesis: e.g. carboplatin, cyclophosphamide 1500 mg/m<sup>2</sup>, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, and ifosfamide); the third one is low emetic risk (10–30% of patients with acute emesis: e.g. cytarabine 100–200 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel, etoposide, 5-fluorouracil, gemcitabine, and paclitaxel); and the fourth is minimal emetic risk (fewer than 10% of patients experience acute emesis: e.g. bleomycin, vinblastine,



vincristine, and vinorelbine).<sup>8,13,15</sup> The common way to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting is by performing antiemetic therapy before chemotherapy. The antiemetic therapy should also be continued for the same period as the duration of the emetic activity of the chemotherapeutic agent being used.<sup>16</sup> The acute CINV occurs within 1–2 hours of chemotherapy administration and can last for up to 24 hours, the delayed CINV presents more than 24 hours until 120 hours periods after chemotherapy administration.<sup>17</sup> The antiemetic premedication has reduced the vomiting prevalence considerably, but the evaluation shows that approximately 60.7% of patients still undergo either acute or delayed nausea following the chemotherapy.<sup>18</sup>

At oncology unit of Dr. Soetomo General Hospital, antiemetic regimen used during highly emetogenic chemotherapy includes a 5-Hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist (ondansetron), a corticosteroid (dexamethasone), an antihistamine (diphenhydramine) and an H<sub>2</sub> receptor antagonist (ranitidine). Dr. Soetomo General Hospital adopts antiemetic premedication protocol of NCCN version 2.2017 guideline. The protocol is applied on cancer patients receiving high emetogenic chemotherapy (HEC), namely 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron 8–16 mg intravenous administration), antagonist NK-1 (aprepitant 125 mg per oral administration), and dexamethasone 12 mg (intravenous or per oral administration).<sup>19</sup> However, antagonist NK-1 (aprepitant) is not widely available in Indonesia, therefore the protocol is modified by adding ranitidine and diphenhydramine. Ranitidine inhibits H<sub>2</sub> receptors and minimizes gastric acids secretion resulting in preventing nausea and vomiting, while diphenhydramine inhibits H<sub>1</sub> receptors and to reduce vestibular stimulation and thus preventing nausea and vomiting.<sup>20</sup> Although this type of regimen is known to be effective in preventing nausea and vomiting

by chemotherapy with low emetogenic potential, previous study suggests that this approach may not be effective for patients who received chemotherapy with moderate and high emetogenic levels.<sup>13,19</sup>

Antiemetic premedication timing is one of the risk factors increasing CINV incidence. According to US National Cancer Institute, antiemetic premedication (ondansetron) must be administered within 15–30 minutes before chemotherapy to prevent nausea and vomiting.<sup>21</sup> The administration timing is determined based on ondansetron onset of action to prevent nausea and vomiting. Based on this introduction, this study analyzes whether specific time administration of antiemetic premedication can reduce nausea and vomiting incidence of breast cancer patients receiving high emetogenic chemotherapy.

## Methods

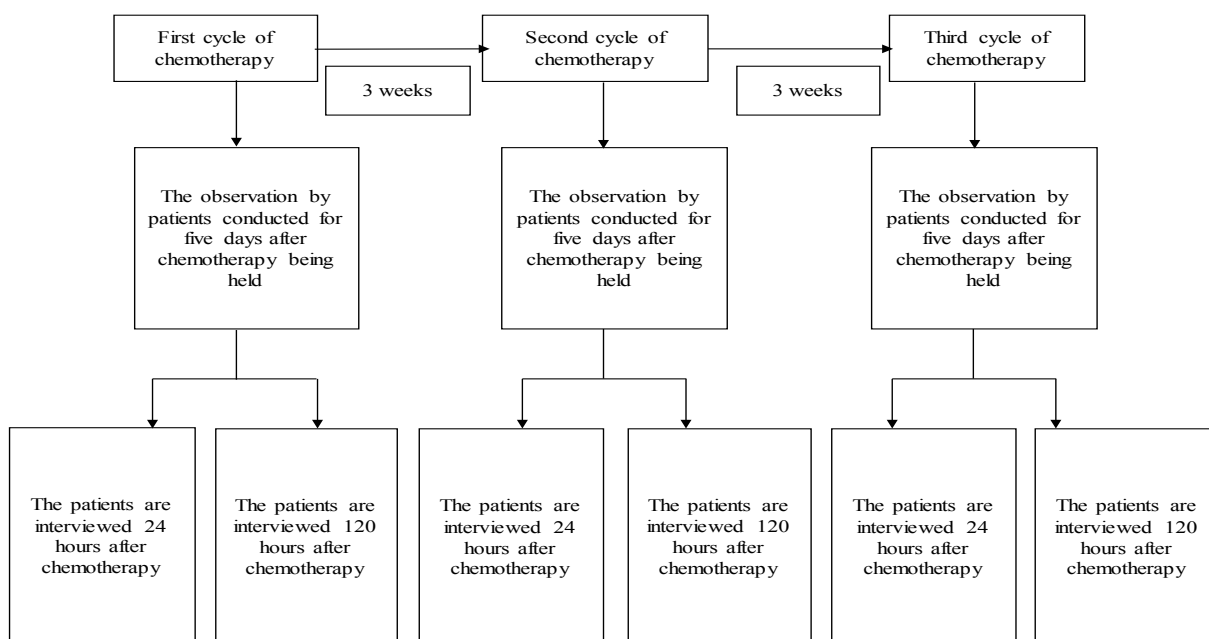
This was a prospective observational study analyzing antiemetic premedication administration timing on nausea and vomiting incidence of breast cancer patients, who receiving high emetogenic chemotherapy at oncology unit of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. However, the purpose of this study was not to investigate differential effect of antiemetic premedication timing on nausea and vomiting incidence. This study was declared ethical by the health research ethics committee of Dr. Soetomo General Hospital Surabaya with approval number 100/Panke.KKE/II/2016.

The participants recruited in this study were women with breast cancer underwent their first chemotherapy cycle with antiemetic premedication as prophylaxis between March to April 2016. The inclusion criteria of this study were breast cancer patients receiving chemotherapy since the first cycle, who never done any chemotherapy before and receiving

antiemetic premedication as prophylaxis of emesis. All patients were observed from first until the third cycle of chemotherapy and interviewed from the first cycle through the third cycle of chemotherapy. The exclusion criteria were breast cancer patients that receives chemotherapy without antiemetic premedication and the breast cancer patients receiving chemotherapy but not from the first cycle. Meanwhile, the drop out criteria were breast cancer patients who passed away during the research, withdrawing their participation from this research, and those who were not continuing their chemotherapy treatment.

Antiemetic premedication (ondansetron) was given 15 until 30 minutes before chemotherapy which was considered specific time, while less than 15 minutes and more than 30 minutes of antiemetic administration was considered unspesific time. Antiemetic premedication administration time refers to

the interval between the end of antiemetic (ondansetron) administration to the start of chemotherapy. The subjects were followed from first until third chemotherapy cycle and underwent structured interview by a pharmacist to evaluate the response to antiemetic treatment. After completing each cycle of chemotherapy, patient filled questionnaire. The observation was conducted for five days after chemotherapy being held. The interview was carried out on every cycle of chemotherapy (first cycle, second cycle, and third cycle). The patients are interviewed twice per cycle, namely 24 hours after chemotherapy (acute CINV) and 120 hours after chemotherapy (delayed CINV) (Figure 1). Then, the analysis of antiemetic premedication timing on nausea and vomiting was performed. The incidence of nausea and vomiting that occurred during the acute and delayed time frames was assessed using a shortened Indonesian language version of the



**Figure 1 The Observation Workflow during Collecting Patient’s Data with Acute and Delayed Nausea Vomiting after Chemotherapy**

Patient interview was carried out on every cycle of chemotherapy (first cycle, second cycle, and third cycle). The patients were interviewed twice per cycle, namely 24 hours after chemotherapy (acute chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV)) and 120 hours after chemotherapy (delayed CINV).

assessment of antiemetic efficacy and safety questionnaire with NCI-CTCAE version 4.03 guideline to assess the grade of nausea and vomiting.<sup>10,22,23</sup> Mann-Whitney test was used to analyze each variable between the groups. Statistical analysis were computed on a significance level of 5%.

## Results

During the data capture period, 72 women proceeded to receive chemotherapy, with 3 subjects who dropped out (one deceased, two declining interview) leaving 69 patients who proceeded to evaluation. All patients were women, with 17% aged <40 years old, 74% aged 40–60 years old, and 9% aged >60 years old. A variety of chemotherapy regimens were used, all of which were classified as highly emetogenic (85% was treated using Cyclophosphamide, Adriamycin, Fluorouracil; 12% using Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil; or 3% using Cyclophosphamide, Adriamycin). All patients received the same antiemetic premedication combination. First, ranitidine 50 mg in 8 ml normal saline was given intravenous bolus injection. Second, diphenhydramine 10 mg in 4 ml normal saline was given intravenous bolus injection. Third, dexamethasone 20 mg in 100 ml D5% with intravenous drips for 15 minutes. The fourth, ondansetron 8 mg in 50 ml normal saline administered through intravenous drips for 10 minutes (Table 1).

The distribution of timing for the administration of antiemetic premedication was highly variable. The range of antiemetic premedication administration time was within 15 minutes until more than 2 hours before chemotherapy. Most of patients received unspecific antiemetic premedication timing, whereas only small amount of patients that had specific time administration of antiemetic premedication.

The analysis of antiemetic premedication

timing on the prevalence of acute nausea and vomiting at first, second, and third cycles of chemotherapy could be seen at Table 2, 3, 4, and 5. Those tables showed that either in acute or delayed CINV, unspecific antiemetic premedication timing significantly increased the acute and delayed nausea and vomiting. Unspecific antiemetic premedication timing was associated with a greater prevalence of acute nausea all cycles of chemotherapy ( $p < 0.05$ ) and with a greater prevalence of acute vomiting in second and third cycles ( $p < 0.05$ ) but not in first cycle of chemotherapy ( $p = 0.49$ ). Specific time administration of antiemetic treatment was associated with a lower prevalence of delayed nausea in all cycles ( $p < 0.05$ ), as well as a lower prevalence of delayed vomiting in second and third cycles ( $p < 0.05$ ) but not in first cycle of chemotherapy ( $p = 0.10$ ).

## Discussion

Breast cancer is a common malignancy in Indonesia and around the world.<sup>24</sup> CINV associated with cytotoxic chemotherapy in this context has a potentially major role upon well being, treatment tolerability and overall treatment outcomes.<sup>6</sup> The use of chemotherapy can produce nausea and vomiting. These particularly unpleasant impressions continue to be a problem despite better antiemetic.<sup>25,26</sup> The main objective of this study was to analyze antiemetic premedication administration timing on nausea and vomiting incidence of breast cancer patients, who received high emetogenic chemotherapy in oncology unit in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. This prospective observational study was carried out due to the limited number of nurses working at chemotherapy ward and the time difference between antiemetic premedication and chemotherapy regimens transfer from pharmacy unit to chemotherapy wards. The time difference caused interval between

**Table 1 Patients Characteristic**

Characteristics	Total	Percentage (%)
<b>Age</b>		
<40 years	12	17.00
40–60 years	51	74.00
>60 years	6	9.00
(Average±SD)		(48±8.92)
(Range min-max)		(22–66)
<b>Gender</b>		
Female	69	100.00
Male	0	0.00
<b>Type of Cancer</b>		
Breast cancer	69	100.00
<b>Chemotherapy Regimen</b>		
Cyclophosphamide, Adriamycin, Fluorouracil (CAF)	59	85.00
Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil (CEF)	8	12.00
Cyclophosphamide, Adriamycin (CA)	2	3.00
<b>Level of Emetogenic Chemotherapy</b>		
High emetogenic chemotherapy	69	100.00
Moderate emetogenic chemotherapy	0	0.00
Low emetogenic chemotherapy	0	0.00
Minimal emetogenic chemotherapy	0	0.00
<b>Dose of Chemotherapy</b>		
CAF 600/60/600	1	1.45
CAF 600/70/750	1	1.45
CAF 605/60/600	1	1.45
CAF 700/70/700	12	17.39
CAF 750/75/750	16	23.18
CAF 790/79/790	1	1.45
CAF 800/70/750	4	5.80
CAF 800/70/1000	6	8.69
CAF 800/75/750	1	1.45
CAF 800/80/800	14	20.29
CAF 850/85/850	1	1.45
CAF 900/90/900	1	1.45
CA 70/800	2	2.90
CEF 700/70/700	2	2.90
CEF 750/75/750	2	2.90
CEF 800/80/800	2	2.90
CEF 850/85/850	1	1.45
CEF 1000/80/1000	1	1.45
<b>Combination Antiemetic Premedication</b>		
Ranitidine 50 mg in 8 ml normal saline		
Diphenhydramine 10 mg in 4 ml normal saline	69	100.00
Dexamethasone 20 mg in 100 ml D5%		
Ondansetron 8 mg in 50 ml normal saline		

Different doses of chemotherapy did not significantly affect emetogenic level of the chemotherapy. All chemotherapy combinations administered were categorized as high emetogenic chemotherapy.

**Table 2 The Analysis of Antiemetic Premedication Timing on Incident of Acute Nausea**

Cycle	Antiemetic Premedication Timing	Nausea	Negligible	p
		n (patient)	n (patient)	
1	Specific time	0	6	<0.05
	Unspecific time	36	27	
2	Specific time	0	13	<0.05
	Unspecific time	32	24	
3	Specific time	2	29	<0.05
	Unspecific time	25	13	

\*This research used Mann-Whitney test; Unspecific antiemetic premedication timing was associated with a greater prevalence of acute nausea all cycles of chemotherapy with  $p < 0.05$ .

antiemetic premedication (ondansetron) and chemotherapy drugs administration. This study also intended to observe and evaluate the nurses awareness of the important of time interval between antiemetic premedication and chemotherapy regimens administration.

This study controlled several risk factors including all patients were female breast cancer patients, and all of them received HEC. This observation was carried out starting from the first cycle of chemotherapy in order to have the same history of CINV, and all patients received the same antiemetic premedication. This was controlled to obtain homogeneous patients thereby reducing the bias. This research has demonstrated that unspecific time administration of antiemetic premedication was associated with compromised antiemetic treatment efficacy, to some extent in the acute stage and more prominently in the late phase.

Dr. Soetomo General Hospital adopts antiemetic premedication protocol of NCCN version 2.2017 guideline, which is applied on cancer patients receiving HEC, namely 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron 8–16 mg intravenous administration), antagonist NK-1 (aprepitant 125 mg per oral administration), and dexamethasone 12 mg (intravenous or per oral administration).<sup>19</sup> Since aprepitant is not available in Indonesia, Dr. Soetomo General Hospital adjusts antiemetic premedication protocol by administering 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron 8 mg), dexamethasone 20 mg, H2 blocker (ranitidine 50 mg), and (diphenhydramine 10 mg). Ranitidine and diphenhydramine are modifications added to antiemetic premedication protocol to prevent nausea and vomiting incidence on patient. Ranitidine inhibits H2 receptors and minimizes gastric acids secretion resulting in preventing

**Table 3 The Analysis of Antiemetic Premedication Timing on Incident of Acute Vomiting**

Cycle	Antiemetic Premedication Timing	Vomiting	Negligible	p
		n (patient)	n (patient)	
1	Specific time	0	6	0,498
	Unspecific time	11	52	
2	Specific time	0	13	<0.05
	Unspecific time	16	40	
3	Specific time	0	31	<0.05
	Unspecific time	8	30	

\*This research used Mann-Whitney test; Unspecific antiemetic premedication timing was associated with a greater prevalence of acute vomiting in second and third cycles of chemotherapy with  $p < 0.05$ , but not in first cycle of chemotherapy with  $p = 0.498$ .



**Table 4 The Analysis of Antiemetic Premedication Timing on Incident of Delayed Nausea**

Cycle	Antiemetic Premedication Timing	Nausea	Negligible	p
		n (patient)	n (patient)	
1	Specific time	3	3	<0.05
	Unspecific time	59	4	
2	Specific time	6	7	<0.05
	Unspecific time	53	3	
3	Specific time	21	10	<0.05
	Unspecific time	35	3	

\*This research used Mann-Whitney test; Specific time administration of antiemetic treatment was associated with lower prevalence of delayed nausea all cycles chemotherapy with  $p < 0.05$ .

nausea and vomiting, while diphenhydramine inhibits H1 receptors and to reduce vestibular stimulation and thus preventing nausea and vomiting.<sup>20</sup> It was confirmed that the administration of antiemetic premedication was not effective on HEC. However, the administration of antiemetic premedication at a specific time might reduce nausea and vomiting incidence on patients.

These findings are similar to those seen in previous research. It has previously been observed that the administration of high emetogenic chemotherapy frequently caused delayed CINV rather than acute CINV. The administration of antiemetics in controlling delayed CINV might work less optimally. Complete protection from acute and delayed nausea in the initial cycle of chemotherapy were 60% and 45%, accordingly, for great

emetic risk chemotherapy and the rates were advanced in the whole cycles.<sup>27-30</sup> The incidence of acute and delayed CINV during first, second, and third cycles of chemotherapy could reduce the occurrence and severity of acute nausea but not delayed nausea. In the incidence of vomiting, the regimentation could also reduce the incidence and severity of both acute and delayed vomiting (the response is greater than in nausea). Patient at high risk for CINV failed to achieve good nausea control.<sup>31</sup> The use of premedication antiemetic has reduced the incidence of vomiting, but 30–60% of the patients still experienced either acute or delayed of nausea.<sup>4</sup> This study focused on the timing of antiemetic premedication for the incidence of acute CINV and delayed CINV. Breakthrough CINV is nausea and vomiting incidence

**Table 5 The Analysis of Antiemetic Premedication Timing on Incident of Delayed Vomiting**

Cycle	Antiemetic Premedication Timing	Vomiting	Negligible	p
		n (patient)	n (patient)	
1	Specific time	0	6	0.100
	Unspecific time	26	37	
2	Specific time	2	11	<0.05
	Unspecific time	26	30	
3	Specific time	8	23	<0.05
	Unspecific time	23	15	

\*This research used Mann-Whitney test; Specific time administration of antiemetic treatment was associated with lower prevalence of delayed vomiting in second and third cycles chemotherapy with  $p < 0.05$ , but not in first cycle of chemotherapy with  $p = 0.100$ .

for 5 days on patients receiving emetic prophylaxis that requires rescue antiemetic as additional therapy to control nausea and vomiting incidence. Breakthrough CINV will not be discussed in this study. Anticipatory CINV is nausea and vomiting incidence that occurs between the cycles of chemotherapy and is associated with previous CINV.<sup>32</sup> Anticipatory CINV was also excluded from the discussion because it occurred before each cycle of chemotherapy which was beyond our observation time period.

The research findings here provide further evidence that specific time administration of antiemetic drugs produces important benefits in reducing CINV among people treated with emetogenic chemotherapy for breast cancer. The results emphasize the need to schedule workflows to improve the timeliness of antiemetic treatment provided in this setting. Possible approaches to explore could involve schedule workflow for dispensing and delivery of antiemetic drugs, more involvement from pharmacists in the processes of preparing the medications for administration (currently undertaken by nursing staff), greater education for nursing and medical staff about the importance of specific antiemetic treatment timing, and greater standardization of practices overall. The effects of scheduled workflow and changes to practice should be re-assessed in future research. If more specific time administration of the antiemetic drugs cannot produce a more robust response in reducing delayed phase CINV, especially in cycles after the initial treatment, it is also possible that changes to the antiemetic treatment regimen may need to be considered and evaluated.

This research study has a range of limitations. The sample size was small and some participants declined to participate. The study design did not explore or document the reasons for unspecific time administration of antiemetic treatments, and the protocol was not sufficiently powered to allow detailed

exploration of the effects associated with different category of chemotherapy regimens. Randomized controlled trial (RCT) study was not carried out since the objective of this study was to analyse the effect of antiemetic premedication timing on nausea and vomiting incidence with the limited number of nurses. Future research studies could be designed to address these limitations and to provide additional data to explore these aspects of this clinically important issue.

### **Conclusion**

Specific time administration of antiemetic premedication may minimize the incidence of nausea and vomiting. This study suggests that scheduled workflow and other approaches to increase the timeliness of antiemetic treatment may enhance protection against CINV for people treated with emetogenic chemotherapy for breast cancer, potentially improving quality of life and improving outcomes.

### **Funding**

This research is partially funded by Taher Professorship programme to Prof. Dr. apt. Suharjono, MS.

### **Conflict of Interest**

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### **References**

1. Setiowati DAI, Tanggo EH, Soebijanto RI. Hubungan antara pemakaian KB hormonal dengan kejadian kanker payudara di poli onkologi satu atap RSUD Dr. Soetomo, Februari-April 2015. *Indones J Cancer*. 2016;10(1):11–7. doi: 10.33371/ijoc.v10i1.409

2. Lee HB, Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301–7. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.301
3. Klein J, Tran W, Watkins E, Vesprini D, Wright FC, Hong NJL, et al. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: A retrospective cohort analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):306. doi: 10.1186/s12885-019-5499-2
4. Rao KV, Faso A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Optimizing prevention and management. *Am Health Drug Benefits*. 2012;5(4):232–40.
5. Dipiro J, Burns M, Scwinghammer T, Wells B, Malone P, Kolesar J. *Pharmacotherapy principles and practice* 4<sup>th</sup> edition. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2016.
6. Aapro M. CINV: Still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer*. 2018;26(1):5–9. doi: 10.1007/s00520-018-4131-3
7. Hayashi T, Shimokawa M, Matsuo K, Miyoshi T, Toriyama Y, Yokota C, et al. Risk factors for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting with low-emetic-risk chemotherapy: A prospective, observational, multicenter study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4249–55. doi: 10.2147/CMAR.S176574
8. Pluzanski A, Kalinka E, Lacko A, Rubach M. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting—standards versus clinical practice. *Oncol Clin Pract*. 2016;12(4):153–7. doi: 10.5603/OCP.2016.0002
9. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: Results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):839–48. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.06.012
10. Kawazoe H, Murakami A, Yamashita M, Nishiyama K, Kobayashi K, Komatsu S, et al. Patient-related risk factors for nausea and vomiting with standard antiemetics in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy: A retrospective observational study. *Clin Ther*. 2018;40(12):2170–9. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.10.004
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3240–61. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789
12. Jordan K, Warr DG, Hinke A, Sun L, Hesketh PJ. Defining the efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in different emetogenic settings—A meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):1941–54. doi: 10.1007/s00520-015-2990-4
13. Zaidan M, Soufi L, Hafeez M, Abdelwahid M, Rasul KI. Assessing prescribing patterns for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the national center for cancer care and research. *Saudi Pharm J*. 2015;23(4):381–7. doi: 10.1016/j.jsps.2015.01.003
14. Bourdeanu L, Frankel P, Yu W, Hendrix G, Pal S, Badr L, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in Asian women with breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *J Support Oncol*. 2012;10(4):149–54. doi: 10.1016/j.suponc.2011.10.007
15. Tajeja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting #285. *J Palliative Med*. 2014;17(12):1400–2. doi: 10.1089/jpm.2014.9392
16. Costa AL, Abreu C, Pacheco TR, Macedo D, Sousa AR, Pulido C, et al. Prevention

- of nausea and vomiting in patients undergoing oral anticancer therapies for solid tumors. *Biomed Res Int.* 2015;2015:309601. doi: 10.1155/2015/309601
17. Rapoport BL. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, incidence, and current management. *Frontiers Pharmacol.* 2017; 8:19. doi: 10.3389/fphar.2017.00019
  18. Schwartzberg LS, McLaughlin T, Geller RB, Gabrail NY, Marks SM. Real-world efficacy: Intravenous palonosetron three-drug regimen for chemotherapy-induced nausea and vomiting with highly emetogenic chemotherapy. *J Comp Eff Res.* 2018;7(12):1161–70. doi: 10.2217/cer-2018-0089.
  19. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, version 2.2017 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(7):883–93. doi: 10.6004/jnccn.2017.0117
  20. Corbett A, Dana W, Fuller M, Gallagher J, Golembiewski J, Gonzales J, et al. Drug information handbook with international trade names index twenty 3<sup>rd</sup> edition. United States: Wolters Kluwer Health; 2015.
  21. Lilley L, Snyder J, Collins S. *Pharmacology and the nursing process*, 9<sup>th</sup> edition. USA: Elsevier Inc; 2020.
  22. Ueda H, Shimono C, Nishimura T, Shimamoto M, Yamaue H. Palonosetron exhibits higher total control rate compared to first generation serotonin antagonists and improves appetite in delayed phase chemotherapy induced nausea and vomiting. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):375–9. doi: 10.3892/mco.2014.263
  23. National Cancer Institute. In: Agency BC cancer system management guidelines: Cancer related nausea and vomiting 2010 [Accessed on: 12 December 2019]. Available at: <http://www.bccancer.bc.ca/nursingsite/Documents/11.%20Nausea%20and%20Vomiting.pdf>
  24. Setyowibowo H, Purba FD, Hunfeld JA, Iskandarsyah A, Sadarjoen SS, Passchier J, et al. Quality of life and health status of Indonesian women with breast cancer symptoms before the definitive diagnosis: A comparison with Indonesian women in general. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200966. doi: 10.1371/journal.pone.0200966
  25. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):1–100. doi: 10.1002/14651858.CD007786.pub3
  26. Salihah N, Mazlan N, Lua PL. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Exploring patients' subjective experience. *J Multidiscip Healthc.* 2016; 9:145–51. doi: 10.2147/JMDH.S97695
  27. Lihara H, Fujii H, Yoshimi C, Yamada M, Suzuki A, Matsushashi N, et al. Control of chemotherapy-induced nausea in patients receiving outpatient cancer chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(2):409–18. doi: 10.1007/s10147-015-0908-2
  28. Yap KYL, Low XH, Chan A. Exploring chemotherapy-induced toxicities through multivariate projection of risk factors: Prediction of nausea and vomiting. *Toxicol Res.* 2012;28(2):81–91. doi: 10.5487/TR.2012.28.2.081
  29. Janicki P. Management of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Role of netupitant–palonosetron combination. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:693–9. doi: 10.2147/TCRM.S81126
  30. Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela J, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately

- 
- emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2833–40. doi: 10.1007/s00520-015-2809-3
31. Dranitsaris G, Mazzarello S, Smith S, Vandermeer L, Bouganim N, Clemons M. Measuring the impact of guideline-based antiemetic therapy on nausea and vomiting control in breast cancer patients with multiple risk factors. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1563–9. doi: 10.1007/s00520-015-2944-x
32. Navari RM. Treatment of breakthrough and refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Biomed Res Int*. 2015;2015:595894. doi: 10.1155/2015/595894



## Effectiveness of Vitamin D and Vitamin B Supplementation Therapy in Diabetic Neuropathic Pain Standard Therapy

Rizaldy T. Pinzon<sup>1,2</sup>, Yohana R. T. D. Christi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bethesda Hospital Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia,

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University School of Medicine, Yogyakarta, Indonesia

### Abstract

The chronic complication from diabetes mellitus (DM) is painful diabetic neuropathy, and the treatment with standard therapy is inefficient. Furthermore, vitamin B combination is effective as a neuropathy treatment due to nerve repair acceleration by enhancing regeneration and restoring function, while individuals with type 2 DM are inseparable from vitamin D deficiency. This study aimed to measure diabetic neuropathy pain reduction in patients with type 2 DM by administration of additional vitamin D to standard therapy. This was a quasi-experimental study employing non-equivalent control group method on 77 patients selected using consecutive sampling at Bethesda Hospital Yogyakarta between December 2019 and February 2020. In addition, the subjects consisted of 48 men and 29 women, and were divided into 4 therapy groups executed within 1–3 months comprising (I) symptomatic therapy only; (II) symptomatic combination therapy with vitamin B; (III) symptomatic combination therapy with vitamin D; and (IV) symptomatic combination therapy with vitamin B-vitamin D. The pain assessment employed Visual Analogue Scale (VAS) prior and after administration, and demographic characteristics data between the 4 groups lacked noteworthy differences. The results indicated decreased pain intensity after therapy with the mean VAS in group I from 53.36±14.65 to 42.27±17.16, group II from 50.56±12.11 to 13.89±14.61, group III from 50.77±15.98 to 19.23±18.09, and group IV from 54.55±16.35 to 7.27±6.47. However, group administered with symptomatic combination therapy with vitamin D revealed higher significant improvement, while substantial pain intensity reduction was indicated from symptomatic therapy combined with vitamin B and vitamin D.

**Keywords:** Combination of vitamin D, pain intensity, painful diabetic neuropathy

## Efektivitas Pemberian Terapi Tambahan Vitamin D dan Vitamin B pada Terapi Standar Nyeri Neuropati Diabetik

### Abstrak

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis yang sering terjadi dari penyakit diabetes melitus (DM). Pengobatan neuropati diabetik dengan terapi simptomatik hingga sekarang belum mencapai target. Vitamin B kombinasi efektif sebagai pengobatan neuropati karena mempercepat perbaikan saraf dengan meningkatkan regenerasi saraf dan memulihkan fungsi saraf. Pasien DM tipe 2 tak lepas dari keadaan defisiensi vitamin D. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur penurunan nyeri neuropati diabetik pada pasien DM tipe 2 yang diberi terapi tambahan vitamin D terhadap terapi standar. Penelitian ini merupakan penelitian *quasi-experimental* dengan metode *non equivalent control group* kepada 77 pasien yang terpilih berdasarkan *consecutive sampling* di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada bulan Desember 2019–Februari 2020. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok pemberian terapi yaitu kelompok yang diberi (1) terapi simptomatik saja, (2) terapi simptomatik kombinasi vitamin B, (3) terapi simptomatik kombinasi vitamin D, dan (4) terapi simptomatik kombinasi vitamin B-vitamin D. Pemberian terapi dilakukan dalam waktu 1–3 bulan. Penilaian nyeri menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) sebelum diberikan terapi dan setelah pemberian terapi. Subjek terdiri dari 48 orang laki-laki dan 29 orang perempuan. Data karakteristik demografi di antara 4 kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan intensitas nyeri dengan rata-rata VAS kelompok I sebelum terapi 53,36±14,65 menjadi 42,27±17,16 setelah terapi, kelompok II dari 50,56±12,11 menjadi 13,89±14,61, kelompok III dari 50,77±15,98 menjadi 19,23±18,09, dan kelompok IV dari 54,55±16,35 menjadi 7,27±6,47. Kelompok dengan terapi tambahan vitamin D menunjukkan perbaikan nyeri yang lebih signifikan. Penurunan intensitas nyeri neuropati diabetik secara signifikan ditemukan pada pemberian terapi simptomatik yang dikombinasikan dengan vitamin B dan vitamin D.

**Kata kunci:** Intensitas nyeri, kombinasi vitamin D, nyeri neuropati diabetik

**Correspondence:** Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Sc., Sp.S., Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University School of Medicine, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55224, Indonesia, email: [drpinzon17@gmail.com](mailto:drpinzon17@gmail.com)

Submitted: 28<sup>th</sup> April 2020, Accepted: 15<sup>th</sup> October 2020, Published: 9<sup>th</sup> December 2020

## Introduction

Indonesia ranks for the sixth for the number of diabetic mellitus (DM) patients in the world with a total of 10.3 million people in 2017.<sup>1</sup> Complications that often arise in patients with DM is diabetic neuropathy (DN) or diabetic neuropathy.<sup>2</sup> It is estimated that around 25–30% of patients with DM experience painful diabetic neuropathy (PDN).<sup>2</sup> About 80% of DM patients with PDN complain of severe pain.<sup>2</sup>

Vitamin B are commonly added as a treatment for neuropathy. Vitamin B combination is effective as a neuropathy treatment because it accelerates nerve repair by increasing nerve regeneration and restoring nerve function.<sup>3</sup> Vitamin B combination is effective as a neuropathy treatment because it accelerates nerve repair by increasing nerve regeneration and restoring nerve function.<sup>4,5</sup>

DM is associated with a state of vitamin D deficiency.<sup>6</sup> Study by Indra et al. explains that 49% or almost half of diabetes mellitus patients have vitamin D deficiency.<sup>7</sup> Vitamin D deficiency can cause a deficiency of neurotropic factors, which can cause neurological damage or dysfunction that triggers neuropathy.<sup>8</sup> Antiepileptic drugs that block calcium channels, SNRIs, and tricyclic antidepressants as first line drugs in treatment of neuropathic pain.<sup>9</sup> First-line treatment for diabetic neuropathy pain has limited benefits and low level of effectiveness.<sup>9</sup> There is no satisfactory treatment in a number of guidelines.<sup>10</sup> Only a few symptomatic treatments for neuropathic pain have been proven effective.<sup>10</sup>

Vitamin D is an essential neurosteroid that plays a major role in the physiology of the central and peripheral nervous system.<sup>11,12</sup> Vitamin D supplementation can help reduce pain intensity.<sup>13</sup> Vitamin D has neurotropic effects, anti-inflammatory effects and immunoregulatory effects that play a role in pain management.<sup>14,15</sup>

The nervous system in patients with diabetes mellitus undergo a pro-inflammatory process which will cause neuropathy symptoms.<sup>16,17</sup> The anti-inflammatory effect of vitamin D can suppress the release of pro-inflammatory cytokines and T cell responses.<sup>15</sup> Vitamin D can reduce nerve threshold by inhibiting COX-2 expression and stimulating 15-prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) which will reduce prostaglandin.<sup>18</sup> It is hoped that further research can make a combination of effective treatments for diabetic neuropathy pain and this study adding vitamin D as a treatment for diabetic neuropathic pain.<sup>9,10,19</sup>

## Methods

This research is a quasi experimental research with non equivalent control group method and used prospective data taken from the patient's medical records. Subjects examined were patients with DM especially type 2 with DN pain at Bethesda Hospital Yogyakarta from December 2019 until February 2020. Subjects numbered 77 people which were divided into 4 groups and each was given therapy namely (1) symptomatic therapy (Gabapentin 100–300 mg or amitriptylin 10–25 mg or pregabalin 50–75 mg or combination) group, (2) symptomatic combination therapy with vitamin B, (3) symptomatic combination therapy with vitamin D, and (4) symptomatic combination therapy with vitamin B-vitamin D. Additional vitamin D therapy is given at a dose of 400 IU taken two times daily for groups 3 and 4. The vitamin B is vitamin B combination of 100 mg B1, 100 mg B6, and 5000 mcg B12 taken once daily for groups 2 and 4. Provision of therapy is carried out for 1–3 months. Each group was assessed for pain scale before and after administering therapy using Visual Analogue Scales (VAS). Data obtained from research subjects were analyzed using Kruskal-Wallis analysis and displayed in tabular form.

**Table 1 Comparison of Basic Characteristics between the Four Treatment Groups**

Characteristics	n(%)				P
	Group I	Group II	Group III	Group IV	
<b>Age (Mean±SD)</b>	61.73±9.95	58.61±9.03	61.58±8.60	68.55±10.57	0.767
<b>Gender</b>					0.524
Male	10(45.5)	11(61.1)	21(80.8)	6(54.5)	
Female	12(54.5)	7(38.9)	5(19.2)	5(45.5)	
<b>Comorbid</b>					0.84
<b>Hypertension</b>					
Yes	11(50)	9(50)	19(73.1)	4(35.4)	
No	11(50)	9(50)	7(26.9)	7(63.6)	
<b>Cardiovascular Disease</b>					0.143
Yes	12(54.5)	16(88.9)	17(65.4)	9(81.8)	
No	10(45.5)	2(11.1)	9(34.6)	2(18.2)	
<b>Commedication</b>					
<b>Anti Hypertensive Agent</b>					0.143
Yes	11(50)	8(44.4)	18(69.2)	4(36.4)	
No	11(50)	10(55.6)	8(30.8)	7(63.6)	
<b>Anti Platelet Agent</b>					0.475
Yes	16(72.7)	16(88.9)	24(92.3)	8(72.7)	
No	6(27.3)	2(11.1)	2(7.7)	3(27.3)	
<b>Statin</b>					0.113
Yes	7(31.8)	7(38.9)	8(30.8)	0 (0)	
No	15(68.2)	11(61.1)	18(69.2)	11(100)	

This research was registered at National Institute of Health Research and Development and obtained ethical clearance from the Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia as the institutional ethics clearance committee (ethical approval no. 1125/C.16/FK/2019).

**Results**

In this study, the data were obtained from 77 subjects. The data of this study were divided into 4 treatment groups, (1) symptomatic therapy only, (2) symptomatic combination therapy with vitamin B, (3) symptomatic combination therapy with vitamin D, and

(4) symptomatic combination therapy with vitamin B-vitamin D. As shown in Table 1, the age of the subjects of this study were in group I 61.73±9.95, group II 58.61±9.03, group III 61.58±8.60, and group IV 68.55±10.57. The characteristics of the subjects in this study did not have a significant relationship to the decrease in pain severity (p>0.05) (Table 1). The results of the average Diabetic Neuropathy Examination (DNE) and Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) assessments with comparable Diabetic Neuropathy Examination (DNE) and Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) results between subjects in each group (Table 2).

As shown in Table 3, assessment of pain

**Table 2 Comparison of Diabetic Neuropathy Examination (DNE) and Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) Values between the 4 Groups**

	Mean±SD				P
	Group I	Group II	Group III	Group IV	
DNE	2.73±0.985	2.78±1.00	2.92±1.13	2.73±1.01	0.967
DNS	2.27±0.63	2.33±0.84	2.31±0.68	3.45±2.25	0.973

**Table 3 Comparison of Decrease Pain Scale between 4 Groups**

Visual Analogue Scales Score	$\Delta$ Mean $\pm$ $\Delta$ SD				p
	Group I	Group II	Group III	Group IV	
Before therapy	56.36 $\pm$ 14.65	50.56 $\pm$ 12.11	50.77 $\pm$ 15.98	54.55 $\pm$ 16.35	0.458
After therapy	42.27 $\pm$ 17.16	13.89 $\pm$ 14.61	19.23 $\pm$ 18.09	7.27 $\pm$ 6.47	0.000
Difference before and after	14.09 $\pm$ 5.90	36.67 $\pm$ 7.67	31.54 $\pm$ 15.92	42.27 $\pm$ 16.18	0.000

**Table 4 Description of Categorical Pain Levels**

Pain Improvement	n(%)				p
	Group I	Group II	Group III	Group IV	
Pain is greatly reduced (>50%)	0(0)	7(38.9)	7(26.9)	8(72.7)	0.000
Pain is reduced (30%–50%)	4(18.2)	9(50)	13(50)	2(18.2)	
Pain is slightly (10%–30%)	17(77.3)	2(11.1)	6(23.1)	1(9.1)	
Pain does not decrease	1(4.5)	0(0)	0(0)	0(0)	
Pain worsens	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

intensity prior to the administration of therapy for group I obtained a mean of 56.36 $\pm$ 14.65, group II 50.56 $\pm$ 12.11, group III 50.77 $\pm$ 15.98 and group IV 54.55 $\pm$ 16.35 (p=0.458). After administering the therapy, it was found that the mean decrease in group I was 42.27 $\pm$ 17.16, group II 13.89 $\pm$ 14.61, group III 19.23 $\pm$ 18.09, and group IV 7.27 $\pm$ 6.47 (p=0.000). The difference in average pain scale of the 4 groups that experienced the greatest reduction in group IV was 42.27 $\pm$ 16.18 (p=0.000).

Pain scale assessment also uses categories.

As shown in Table 4, the category of pain that decreased >50% was most experienced in group IV (group with additional therapy of vitamin D and vitamin B) was 72.7% (p=0.000). Comparison of pain assessment in Table 5 with reduced pain >30% was most experienced by the group receiving additional therapy as much as 83.6% (p=0.000). The comparison of pain relief in Table 6 with reduced pain > 30% was more experienced by the group with additional therapy of vitamin D and vitamin B (p=0.312).

**Table 5 Comparison of Pain Reduction between Groups that Receive Additional Therapy and Without Additional Therapy**

Category	Group Symptomatic		Group Symptomatic+ Add On		p
	n=22	%	n=55	%	
Pain reduced <30%	18	81.8	9	16.4	0.000
Pain reduced > 30%	16	88.9	20	76.9	

**Table 6 Comparison of Pain Reduction between Groups Getting Vitamin D Supplementary Therapy and Vitamin B Supplementary Therapy**

Category	Group Symptomatic + Vitamin D		Group Symptomatic + Vitamin B		p
	n=22	%	n=55	%	
Pain reduced <30%	2	11.1	6	23.1	0.312
Pain reduced > 30%	16	88.9	20	76.9	

## Discussion

This study aims to measure the reduction in DN pain in patients with type 2 DM who are given additional vitamin D therapy to standard therapy. After administration of therapy, the smallest average pain scale value obtained by group IV was  $7.27 \pm 6.47$ . The greatest decrease in pain scale was also experienced by group IV was  $42.27 \pm 16.18$ . Based on the assessment of the pain scale categories, pain reduction  $>50\%$  is most experienced by group IV as much as  $72.7\%$ . Comparison of pain reduction with a limit of  $30\%$  shows that pain reduction  $>30\%$  occurred in the group given symptomatic and additional therapy. The overall results of the smallest mean pain scale after administration of therapy the largest significant reduction in pain scale, the reduction in pain categorically more than  $50\%$  significantly obtained by group IV or combination therapy group vitamin B and vitamin D. With a limit of  $30\%$ , the group given additional therapy experienced greater pain reduction.

Ghadiri et al. concluded that hypovitaminosis D being one of the factors can improve the symptoms and signs of peripheral neuropathy and recommend the provision of vitamin D therapy in patients with type 2 DM with low vitamin D levels.<sup>20</sup> There are several possible mechanisms of vitamin D participating in the development of diabetic neuropathy.<sup>14</sup> Vitamin D has neurotrophic effects that play a role in nerve function and nerve growth factor (NGF).<sup>14</sup> Vitamin D may also improve the nociceptors by increasing the pain threshold value where there is a contribution from the effects of anti-inflammatory and immunoregulatory effects.<sup>14</sup>

In the inflammatory process, vitamin D will play a role by increasing the regulation of TGF- $\beta$ 1 in astrocytes and microglia thereby suppressing cytokine activity.<sup>18</sup> Other study also showed that vitamin D can reduce levels of inflammatory cytokines such as Prostaglandin

E2 (PGE2), TNF  $\alpha$  and Leukotriene B4 (LTB4).<sup>15</sup>

Vitamin D plays a role in the pathogenesis of inflammation, which has a correlation with inflammatory cytokines (IL-13 and IL-17) in the body that influence the development of the emergence of painful DM.<sup>16,17</sup> The appearance of inflammatory cytokines reflects the presence of low-level inflammation in patients with DM.<sup>17</sup> The role of vitamin D in its anti-inflammatory effect also by reducing prostaglandin E2 (PGE2) which plays an important role as an inflammatory factor<sup>(15)</sup>. Vitamin D can reduce nerve threshold by inhibiting COX-2 expression and stimulating 15-prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) which will reduce prostaglandin.<sup>18</sup> Increased neurotrophin synthesis by vitamin D is useful for the development and maintenance of neurons.<sup>18</sup>

Study by Basit et al. (2016) showed treatment with a single dose of 600,000 IU of vitamin D could be a safe and effective treatment for patients with DN for 20 weeks.<sup>21</sup> Study by Ghadiri et al. (2019) showed that oral administration of vitamin D3 at a dose of 50,000 IU once a week for 12 weeks can increase serum vitamin D levels and significantly reduce the symptoms and signs of DN.<sup>20</sup>

In general, vitamin B is also given as a treatment for neuropathy.<sup>4,5</sup> Vitamin B which is also a neurotropic vitamin has a role to play in maintaining optimal nerve function and assisting in treatment by relieving neuropathy symptom.<sup>3</sup> Vitamin B has a role as an active coenzyme in metabolic pathways including neurotransmitter synthesis and neuronal membrane synthesis. Therefore, vitamin D and vitamin B are safe to use as a combination therapy for peripheral neuropathy to maintain nervous system function and reduce pain.

This study has some implications in daily clinical practice. The use of vitamin B and D should be considered as add on therapy for



patients with painful diabetic neuropathy. Further studies and review are warranted like measure duration of diabetes in each subject to know whether the diabetes is controlled or not. This study did not measure HbA1c so it did not know the average blood glucose level in the last 2–3 months.

### Conclusion

Additional vitamin D therapy in standard therapy for diabetic neuropathy pain gives greater pain reduction compared with standard symptomatic therapy alone.

### Funding

The study was not funded by any source of grants.

### Conflict of Interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8<sup>th</sup> edition. 2017. [Accessed on: 11 September 2019]. Available at: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
2. Alhajraf NM, Alasfour AM. The impact of demographic and academic characteristics on academic performance. *Int Bus Res*. 2014;7(4):1–17. doi: 10.5539/ibr.v7n4p92
3. Schloss J, Colosimo M. B vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(12):76. doi: 10.1007/s11912-017-0636-z
4. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci*. 2018;9(1):32–40. doi: 10.3126/ajms.v9i1.18510
5. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Ribeiro MG, de Souza da Fonseca A, et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. *Vitam Miner*. 2017;6(2):1000161. doi: 10.4172/2376-1318.1000161
6. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:177–89. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
7. Indra TA, Lydia A, Purnamasari D, Setiati S. Asosiasi antara status vitamin D 25(OH)D dengan albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017;4(1):16. doi: 10.7454/jpdi.v4i1.108
8. Niu Y, Li J, Peng R, Zhao X, Wu J, Tang Q. Low vitamin D is associated with diabetes peripheral neuropathy in older but not in young and middle-aged patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(6):e3162. doi: 10.1002/dmrr.3162
9. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *Br Med J*. 2014;348:g1799. doi: 10.1136/bmj.g1799
10. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(1):15–28. doi: 10.1177/2040622314552071
11. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: Review. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:125–39. doi: 10.1100/tsw.2006.25
12. Akyuz G, Sanal-Toprak C, Yagci I, Giray E,

- Kuru-Bektasoglu P. The effect of vitamin D supplementation on pain, quality of life, and nerve conduction studies in women with chronic widespread pain. *Int J Rehabil Res.* 2017;40(1):76–83. doi: 10.1097/MRR.0000000000000211
13. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CMM, Scragg R. Effect of vitamin D supplementation on pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2016;19(7):415–27.
  14. Jung CH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2016;36(2):117–24. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.008
  15. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2170. doi: 10.3390/ijms18102170
  16. Hang H, Yuan S, Yang Q, Yuan D, Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2014;20:1137–45.
  17. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, Atila NS, Kara SP, Yildirim T, et al. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(7):2159–63. doi: 10.1589/jpts.28.2159
  18. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: Vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015;2015:904967.
  19. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011;76(20):1758–65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182166ebe
  20. Ghadiri-Anari A, Mozafari Z, Gholami S, Khodaei SA, Aboutorabi-Zarchi M, Sepehri F, et al. Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):890–3. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.014
  21. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000148. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000148

## Artikel Review: Interaksi Silang Pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ pada Kanker Prostat

Luthfi H. Siwi<sup>1</sup>, Imam A. Wicaksono<sup>2</sup>, Riezki Amalia<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>3</sup>Pusat Unggulan Iptek-Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Pertumbuhan dan perkembangan kanker dapat dipengaruhi oleh perubahan jalur pensinyalan. Dua pensinyalan utama yang mengalami perubahan pada kanker adalah pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ . Pensinyalan Wnt memiliki peran dalam proliferasi dan apoptosis sel, sedangkan pensinyalan TGF- $\beta$  memiliki peran dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan tumor. Interaksi silang kedua pensinyalan ini berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan sel kanker, termasuk kanker prostat. Artikel ini membahas peran pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ , serta interaksi silang antara keduanya pada kanker prostat. Kajian pustaka ini membahas peran pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ , serta interaksi silang antara keduanya pada kanker prostat. Kajian dilakukan terhadap 30 artikel yang didapatkan melalui pencarian artikel dengan kata kunci “*Prostate cancer, Signaling pathways, Wnt in prostate cancer, TGF- $\beta$  in prostate cancer, Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in prostate cancer, TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  in cancer, Androgen Receptor Wnt Prostate Cancer, Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”. Sebagai simpulan bahwa interaksi silang antara Wnt dan TGF- $\beta$  pada kanker prostat terjadi pada jalur kanonik dan non kanonik dengan beberapa protein yang terlibat pada kedua pensinyalan tersebut serta dapat dimediasi oleh beberapa pensinyalan lain seperti PI3K, RAS/MAPK dan AR. Interaksi silang pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  berperan penting dalam perkembangan dan progresi kanker prostat, dan kajian pustaka ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan terapeutik tertarget pada kanker prostat.

**Kata kunci:** Reseptor androgen, interaksi silang, kanker prostat, pensinyalan TGF- $\beta$ , pensinyalan Wnt

## Review Article: Crosstalk Between Wnt And TGF- $\beta$ Signaling in Prostate Cancer

### Abstract

The growth and development of cancer is capable of impact by signaling pathways changes, including the WNT and TGF- $\beta$  primary signaling. Furthermore, WNT signaling influences cell proliferation and apoptosis, while TGF- $\beta$  inhibits tumors progress and advancement, and the cross-interaction of both signaling is associated with expansion of tumor cells, including prostate cancer. This literature study explores the role of WNT and TGF- $\beta$  signaling, and relationship between the two in prostate cancer. The method employed included search for articles with the keywords “*Prostate cancer, Signaling pathways, WNT in Prostate cancer, TGF- $\beta$  in Prostate cancer, Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in Prostate cancer, TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  in cancer, Androgen Receptor WNT Prostate Cancer, Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”. Also, 30 of the 459 articles employed in this research revealed Wnt signaling, TGF- $\beta$  and the connection with prostate cancer. The results indicated crosstalk between Wnt and TGF- $\beta$  in prostate cancer occurs in the canonical and noncanonical pathways with some involved proteins, and is capable of mediation by other signaling including PI3K, RAS/MAPK and AR. Also, the crosstalk of Wnt and TGF- $\beta$  signaling is significant in the growth and progression of prostate cancer, therefore this study is anticipated as the foundation of targeted prostate cancer therapeutic development.

**Keywords:** Androgen receptor, crosstalk, prostate cancer, TGF- $\beta$  signaling, Wnt signaling

**Korespondensi:** Riezki Amalia, PhD., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* riezki.amalia@unpad.ac.id

Naskah diterima: 16 Mei 2020, Diterima untuk diterbitkan: 18 Agustus 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020

## Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh abnormalitas pertumbuhan sel yang berpotensi menyebabkan invasi dan metastasis.<sup>1</sup> Kanker masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan jumlah kematian sekitar 9,5 juta penduduk dunia.<sup>2</sup> Berdasarkan data Global Cancer (2018), prevalensi kanker prostat di dunia menduduki peringkat kedua setelah kanker paru yang mencapai 7,1% kematian penduduk dunia.<sup>2</sup> Di Indonesia pada tahun 2018, kanker prostat menjadi penyebab kematian nomor tiga pada pria dibandingkan jenis kanker lainnya, dengan angka kematian sebesar 5000 jiwa.<sup>2,3</sup>

Pertumbuhan dan perkembangan berbagai jenis kanker dapat dipengaruhi oleh perubahan jalur pensinyalan dengan melalui pengaturan proliferasi sel, motilitas, metabolisme, dan ketahanan sel.<sup>4</sup> Berbagai gen target pensinyalan Wnt telah diidentifikasi dan diketahui terlibat dalam pengaturan proliferasi dan apoptosis sel, sehingga memediasi pertumbuhan dan perkembangan tumor.<sup>5,6</sup> Disregulasi pensinyalan Wnt diketahui dapat menyebabkan beberapa jenis kanker termasuk kanker prostat.<sup>7</sup> Selain pensinyalan Wnt, yang menjadi faktor dalam pertumbuhan dan penghambatan pertumbuhan sel epitel kelenjar prostat yaitu TGF- $\beta$ .<sup>8</sup> Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  diketahui berperan dalam kontrol transduksi sinyal dari membran sel ke nukleus dan bertanggung jawab terhadap berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi, apoptosis, migrasi, serta inisiasi dan perkembangan kanker.<sup>9</sup>

Dari sepuluh jalur pensinyalan yang telah diketahui pada kanker, pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  diketahui berperan dan mengalami perubahan pada sel kanker.<sup>8,10</sup> Pensinyalan Wnt diketahui berinteraksi silang dengan berbagai pensinyalan lain, salah satunya adalah pensinyalan TGF- $\beta$ .<sup>11,12</sup> Interaksi ini berhubungan dengan perkembangan dan pertumbuhan sel kanker prostat.<sup>13,14</sup> Selain itu,

pada prostat *Androgen Receptor* (AR) berperan dalam pengaturan ekspresi *Prostate Specific Antigen* (PSA), promotor pertumbuhan, serta regulasi ekspresi gen dengan berbagai fungsi yang terletak pada regulasi hilir, seperti fusi gen, stimulasi pertumbuhan, faktor transkripsi, serta siklus sel.<sup>15</sup> Hingga saat ini, AR diketahui berperan pada prognosis yang buruk kanker prostat,<sup>16,17</sup> karena itu, artikel *review* ini membahas peran dan interaksi silang pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  pada kanker prostat, serta peran AR pada kedua pensinyalan ini dan interaksi silangnya.

## Metode

Metode yang diterapkan pada penulisan artikel *review* ini adalah dengan mengkaji 30 artikel riset yang tersedia pada *database Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci “*Prostate cancer; Signaling pathways, Wnt in prostate cancer; TGF- $\beta$  in prostate cancer; Crosstalk between TGF- $\beta$  and Wnt in prostate cancer; TCF/LEF and  $\beta$ -catenin, Androgen Receptor Wnt Prostate Cancer; Androgen Receptor TGF- $\beta$  Prostate Cancer*”.

## Kanker Prostat

Prostat merupakan organ genital pria yang terletak didepan rektum, membungkus uretra posterior, dan berfungsi menghasilkan cairan ejakulasi yang keluar bersamaan dengan cairan semen. Pada kanker prostat, sel-sel kelenjar prostat ini bertransformasi menjadi sel kanker. Kelenjar prostat membutuhkan hormon androgen untuk dapat berfungsi dengan baik.<sup>18</sup> Hormon yang termasuk dalam golongan androgen adalah testosteron yang dihasilkan di testis, dehidroepiandrosteron yang diproduksi di kelenjar adrenal, dan dihidrotestosteron yang dikonversi dari testosteron dalam prostat itu sendiri.<sup>15,16,17</sup> Androgen juga bertanggung jawab untuk karakteristik seks sekunder seperti rambut wajah

dan peningkatan massa otot.<sup>18</sup> Kanker prostat diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma atau kanker kelenjar, dan dimulai ketika sel kelenjar prostat normal bertransformasi menjadi sel kanker. Wilayah kelenjar prostat tempat adenokarsinoma paling umum berkembang adalah zona perifer.<sup>18</sup>

Tumor yang terdapat dalam prostat dapat tumbuh, menyerang organ-organ terdekat seperti vesikula seminalis atau rektum, dan kemudian sel-sel tumor ini masuk ke dalam aliran darah dan bermetastasis.<sup>17,18</sup> Kanker prostat paling umum bermetastasis ke tulang, kelenjar getah bening, dan dapat menyerang rektum, kandung kemih, serta ureter yang lebih rendah setelah perkembangan lokal.<sup>18</sup> Perubahan keseimbangan hormon testosteron dengan estrogen memiliki pengaruh terhadap diferensiasi dan proliferasi sel, dan diferensiasi sel yang terganggu menyebabkan terjadinya perubahan materi genetik yang lalu berakibat pada produksi sel stroma dan sel epitel kelenjar prostat yang berlebihan, sehingga menyebabkan terjadinya kanker prostat.<sup>16,18,20</sup>

### Pensinyalan Sel

Pensinyalan sel terjadi karena adanya sinyal eksternal yang diterima reseptor, diproses, dan diterjemahkan menjadi respons seluler spesifik oleh berbagai protein pensinyalan melalui serangkaian peristiwa molekuler.<sup>21</sup> Pensinyalan sel ini berperan dalam pembelahan sel, diferensiasi, pertumbuhan, dan transisi siklus sel.<sup>21</sup> Selain itu, pensinyalan sel juga berperan dalam mengatur neurotransmiter, pengindraan patogen, fagositosis, dan antigen yang dikendalikan oleh jalur pensinyalan spesifik.<sup>5</sup>

Perubahan jalur pensinyalan mengakibatkan aktivasi (amplifikasi atau fusi yang melibatkan onkogen) atau inaktivasi (mutasi berulang, atau mutasi inframe, penghapusan, penghilangan, serta fusi dan hipermetilasi promotor) gen penekan tumor. Telah diteliti mengenai

sepuluh pensinyalan yang berperan dalam perubahan genetik pada tumor, di antaranya siklus sel, pensinyalan Hippo, pensinyalan Myc, pensinyalan Notch, Respon stres oksidatif/ Nrf2, pensinyalan PI-3-Kinase-AKT, pensinyalan (RTK)/RAS/MAP-Kinase, pensinyalan TGF- $\beta$ , pensinyalan p53, dan pensinyalan Wnt.<sup>10</sup> Gambar 1 menjelaskan peran berbagai pensinyalan dan titik perubahan pada jalurnya terhadap tumorigenesis.

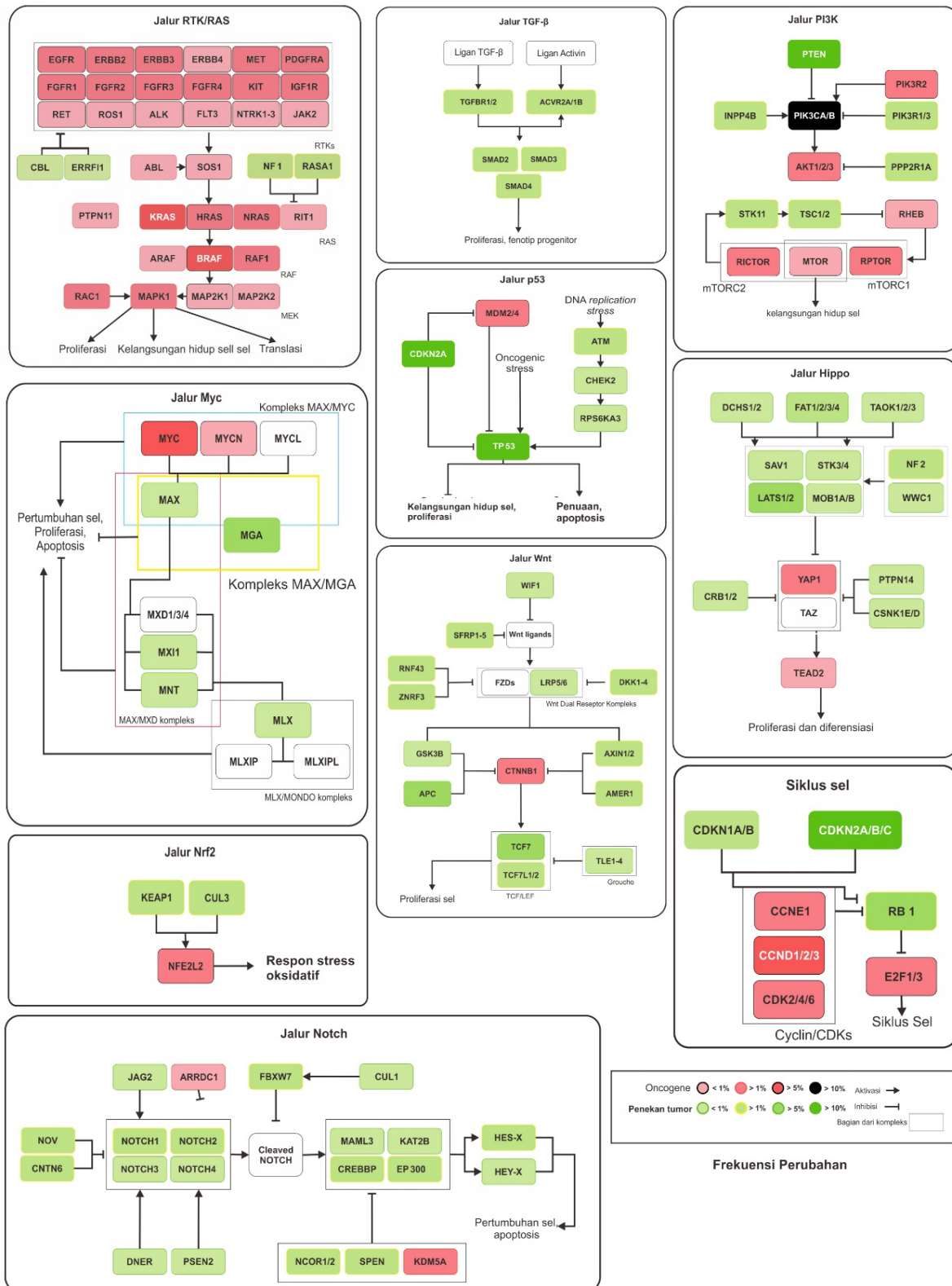
### Pensinyalan Wnt

Protein Wnt merupakan lipoglikoprotein kaya sistein yang berperan dalam proses embrionik dan perkembangan organ melalui pengaturan pertumbuhan, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel.<sup>8</sup> Dalam perannya, pensinyalan Wnt memiliki dua jalur pensinyalan utama yaitu kanonik dan non-kanonik. Pensinyalan kanonik pada jalur Wnt diawali dengan ikatan ligan Wnt dengan reseptor Frizzled (FZD) dan *Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6* (LRP5/6).<sup>22,23</sup> FZD adalah protein dengan tujuh domain transmembran kaya sistein (*Cysteine-Rich Domain*, CRD) pada ujung-N ekstraselular, sedangkan LRP adalah protein dengan domain transmembran tunggal yang difosforilasi oleh beberapa protein kinase termasuk *Glycogen synthase kinase 3* (GSK3) dan *Casein Kinase I* (CK1).<sup>22,24</sup>

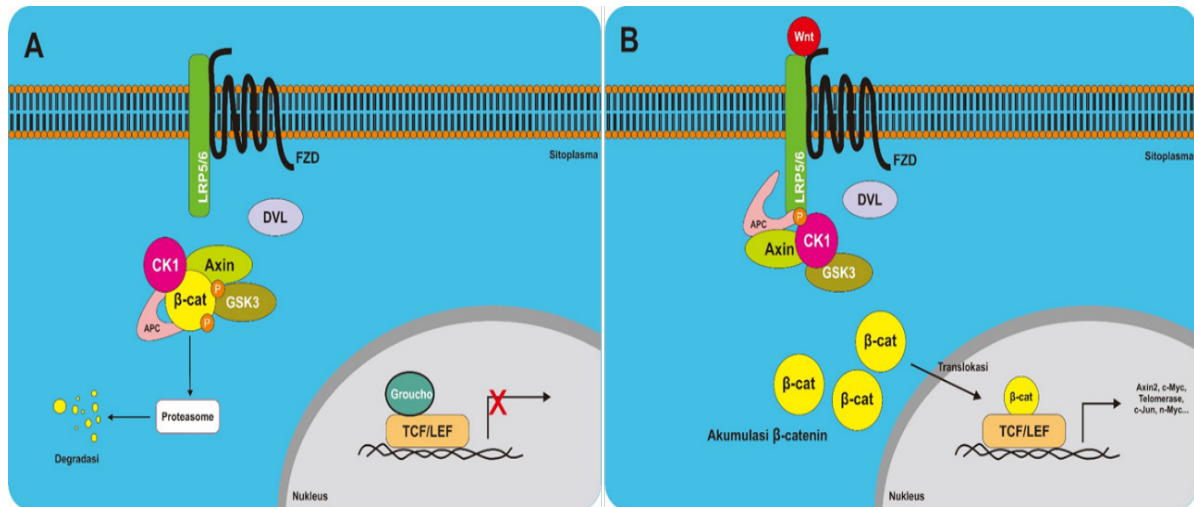
Setelah berikatan dengan reseptor FZD dan LRP5/6 maka stabilisasi protein *Disheveled* (Dsh) terjadi, mengakibatkan akumulasi  $\beta$ -catenin pada sitoplasma dan terjadinya translokasi ke nukleus, untuk kemudian menggantikan represor protein Groucho untuk mengaktifkan faktor transkripsi *T-cell factor* (TCF) atau protein *lymphoid enhancer-binding factor* (LEF) yang mengaktifkan transkripsi gen target pensinyalan Wnt, seperti Axin2, c-Myc, Telomerase, c-Jun, n-Myc, seperti dijelaskan pada Gambar 2.<sup>22,25</sup>

Pensinyalan non-kanonik Wnt terbagi menjadi dua jalur utama, yaitu polaritas sel





**Gambar 1 Perubahan pada Jalur Pensinyalan dan Hubungannya dengan Tumorigenesis<sup>10</sup>**  
 Berbagai jalur pensinyalan berperan dalam tumorigenesis (intensitas warna menunjukkan frekuensi rata-rata perubahan yang terjadi) dengan berbagai aktivasi onkogenik (merah) dan inaktivasi penekan tumor (hijau). Perubahan somatik ini diakibatkan perubahan genetik atau penekanan epigenetik.

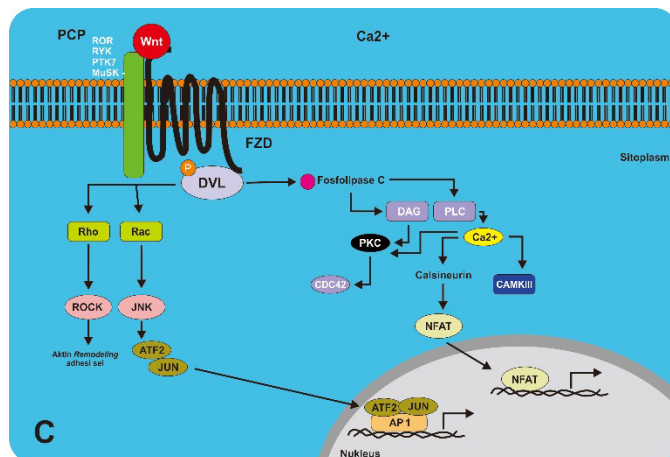


**Gambar 2 Pensinyalan Kanonik Wnt**

(A) Ketidakhadiran ligan Wnt menyebabkan β-catenin berinteraksi dengan kompleks destruksi dan terdegradasi oleh proteasome, (B) Interaksi ligan Wnt dengan FZD dan LRP5/6 menyebabkan β-catenin terakumulasi di sitoplasma dan tertranslokasi ke nukleus menggantikan groucho dan terjadi aktivasi ekspresi gen target yaitu *Axin2*, *c-Myc*, *Telomerase*, *c-Jun*, *n-Myc*.

planar (*Planar Cell Polarity*, PCP) dan Wnt- $Ca^{2+}$ .<sup>26</sup> Jalur non-kanonikal diaktifkan setelah Wnt mengikat reseptor FZD dan ko-reseptor, seperti tirosin kinase, menghasilkan pengerahan dan aktivasi protein *dishevelled* (DVL). Jalur PCP memiliki dua jalur yang melibatkan GTPase yaitu protein Rho yang mengaktifkan protein *Rho-related kinase* (ROCK), protein Rac yang terkait dengan protein *c-Jun-N-terminal kinase* (JNK), dan pensinyalan oleh faktor transkripsi yaitu protein aktivator 1 (*activator protein 1*, AP1). Perubahan

sitoskeletal dan proses transkripsi yang terkait dengan GTPase mengatur adhesi dan migrasi sel. Aktivasi jalur Wnt/ $Ca^{2+}$  menstimulasi pelepasan  $Ca^{2+}$  dari retikulum endoplasma, mendorong aktivasi protein-G, protein kinase-C (PKC), dan protein  $Ca^{2+}$ /*dependent kinase* tipe II (CaMKII). Peristiwa ini juga dapat mengakibatkan aktivasi faktor transkripsi, seperti faktor inti sel T teraktivasi (NFAT), yang mendorong pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, invasi, dan angiogenesis (Gambar 3).<sup>26-28</sup>



**Gambar 3 Pensinyalan Non-Kanonik Wnt**

Pensinyalan non-kanonik Wnt dimulai dengan aktivasi GTPase dan berbagai kinase, mobilisasi  $Ca^{2+}$  dan pengaktifan keluarga *activator protein 1* (AP1) dan *nuclear factor of activator T-cells* (NFAT), serta CAMKIII dan PKC yang berperan dalam migrasi dan adhesi sel.

**Pensinyalan Wnt pada Kanker Prostat**

Regulasi pensinyalan Wnt telah diamati terjadi pada berbagai jenis kanker, dan disregulasi

pensinyalan ini pada kanker prostat telah banyak diteliti (Tabel 1).<sup>8</sup> Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, Wnt11 diketahui berperan selama perkembangan

**Tabel 1 Disregulasi Jalur Pensinyalan Wnt**

Komponen Jalur Wnt	Perubahan	Tingkatan Penyakit	Efek pada Pensinyalan Wnt, dan/atau pada Sel Kanker Prostat	Sel
$\beta$ -catenin (CTNNB1)	Aktivasi mutasi	<i>Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)</i> <sup>53</sup>	Perkembangan penyakit (pada tikus)	<i>Cell primary</i>
APC	Inaktivasi mutasi <i>Single nucleotide polymorphim (SNPs)</i>	CRPC <sup>54,55</sup> Kanker prostat stadium lanjut	Perkembangan penyakit (pada tikus) Mengurangi kadar PSA	LNCaP, MDA-PCa-2B, DU145 <sup>54</sup> , <i>Cell primary</i> <sup>55</sup>
<b>Ligan</b>				
Wnt5A	Regulasi hulu	<i>Circulating tumor cells (CTCs)</i> pasien dengan CPRC atau yang menerima <i>Androgen deprivation therapy (ADT)</i> dan kanker dengan metastasis lokal <sup>56</sup>	Nonkanonik: meningkatkan pertumbuhan CRPC, metastasis tulang. Meningkatkan kelangsungan hidup sel	LNCaP-AD ( <i>androgen-dependent</i> ), LNCaP-AI ( <i>androgen-independent</i> ), PC-3, DU145
Wnt7B	Regulasi hulu	Pasien tumor CTCs yang menerima ADT <sup>57</sup>	Non-kanonik: induksi respon osteoblas pada tulang	DU145, LNCaP, PC-3, VCaP
Wnt11	Regulasi hulu	ADT, metastases <sup>8</sup>	Non-kanonik: promotor invasi dan diferensiasi	PC-3
Wnt16B	Regulasi hulu	Tumor stroma <sup>8</sup>	Kanonikal: resistensi terapi	PC-3
<b>Reseptor</b>				
FZD2	Regulasi hulu	CRPC	Pengulangan/kambuh <sup>58</sup>	LNCaP
FZD4	Regulasi hulu	<i>ETS-related gene (ERG)</i> -positif tumor <sup>59</sup>	Kanonik dan non-kanonik: <i>Epithelial-mesenchymal transition (EMT)</i>	<i>Cell primary</i>
FZD5	Regulasi hulu	Tumor <sup>8</sup>	Non-kanonik	PC-3
FZD8	Regulasi hulu	Tumor <sup>8,14</sup>	Kanonik dan non-kanonik	PC-38, LNCaP, C4-2B, PC-3M, DU14514
<i>Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1)</i>	Regulasi hulu	Tumor <sup>60</sup>	Non-kanonik: belum diketahui	<i>Cell primary</i>
<b>Regulator</b>				
<i>Dickkopf-related 1 (DKK1)</i>	Regulasi hulu	Tumor <sup>61</sup>	Meningkatkan pertumbuhan tumor, metastasis tulang dan lesi osteolitik pada tikus, progresi buruk pada pasien	PC-3, LNCaP, DU145
<i>Dickkopf-related 3 (DKK3)</i>	Regulasi hilir	Tumor <sup>62</sup>	Menginhibisi pertumbuhan tumor dan metastasis	<i>Cell primary</i>

embrio, dan sering dikaitkan dengan berbagai jenis kanker lainnya.<sup>14</sup> Selain itu, level mRNA Wnt11 pada *high-grade prostate neoplasia intraepithelial* (PIN) meningkat dan Wnt11 memiliki pengaruh terhadap model xenograf *Castration-Resistant Prostate Cancer* (CRPC) juga metastasis tumor.<sup>14,28</sup>

Terdapat berbagai protein permukaan dapat berikatan dengan ligan Wnt, termasuk FZD, dan kadar mRNA FZD8 pada regulasi hulu (*upregulation*) kanker prostat diketahui sangat tinggi.<sup>14</sup> Pada penelitian sebelumnya, interaksi antara Wnt11 dan FZD8 memberi efek pada pensinyalan yang bergantung pada level *activating transcription factor* (ATF2) yang merupakan komponen kompleks AP1 dan Wnt11, serta berperan dalam pengaturan pensinyalan AP1.<sup>29</sup> Selain itu, penekanan FZD8 pada level gen diketahui menurunkan ekspresi ATF1, namun tidak berpengaruh terhadap *Axin2* yang merupakan gen target pensinyalan yang melibatkan  $\beta$ -catenin/TCF. Hal ini membuktikan bahwa FZD8 memiliki peran dalam pensinyalan Wnt non-kanonik.<sup>14,28,30</sup>

TCF/LEF dapat mengaktifkan transkripsi gen target hilir, serta terlibat dalam regulasi sel seperti diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis.<sup>31</sup> Keempat anggota keluarga protein TCF/LEF diekspresikan dengan berbagai level pada sel prostat dan tumor prostat. Selain itu, LEF1 juga menjadi fokus berbagai penelitian karena diregulasi pada tumor dengan androgen. LEF1 adalah gen target Wnt/ $\beta$ -catenin dan transkripsi (ERG), yang diregulasi oleh sekitar 50% tumor prostat. Kadar  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada *prostat tumor microarray* (TMA) menunjukkan peningkatan proporsi sel yang mengekspresikan  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada kanker prostat yang terlokalisasi dan metastasis. Hal ini menunjukkan peran  $\beta$ -catenin dan LEF1 pada transformasi malignansi dan metastasis kanker prostat.<sup>32,33</sup> Selain itu, meskipun TCF/LEF1 bergantung pada Wnt/ $\beta$ -catenin, faktor transkripsi lain

juga berinteraksi dengan  $\beta$ -catenin seperti halnya AR pada kanker prostat.<sup>34</sup> Interaksi antara AR,  $\beta$ -catenin, dan TCF/LEF dapat dipengaruhi oleh keadaan aktivasi AR, yang mengarahkan  $\beta$ -catenin ke TCF4, dan mengaktifkan pensinyalan Wnt/  $\beta$ -catenin.<sup>34</sup> Hal ini membuktikan peran pensinyalan Wnt pada perkembangan kanker prostat melalui jalur kanonik dan non-kanonik.

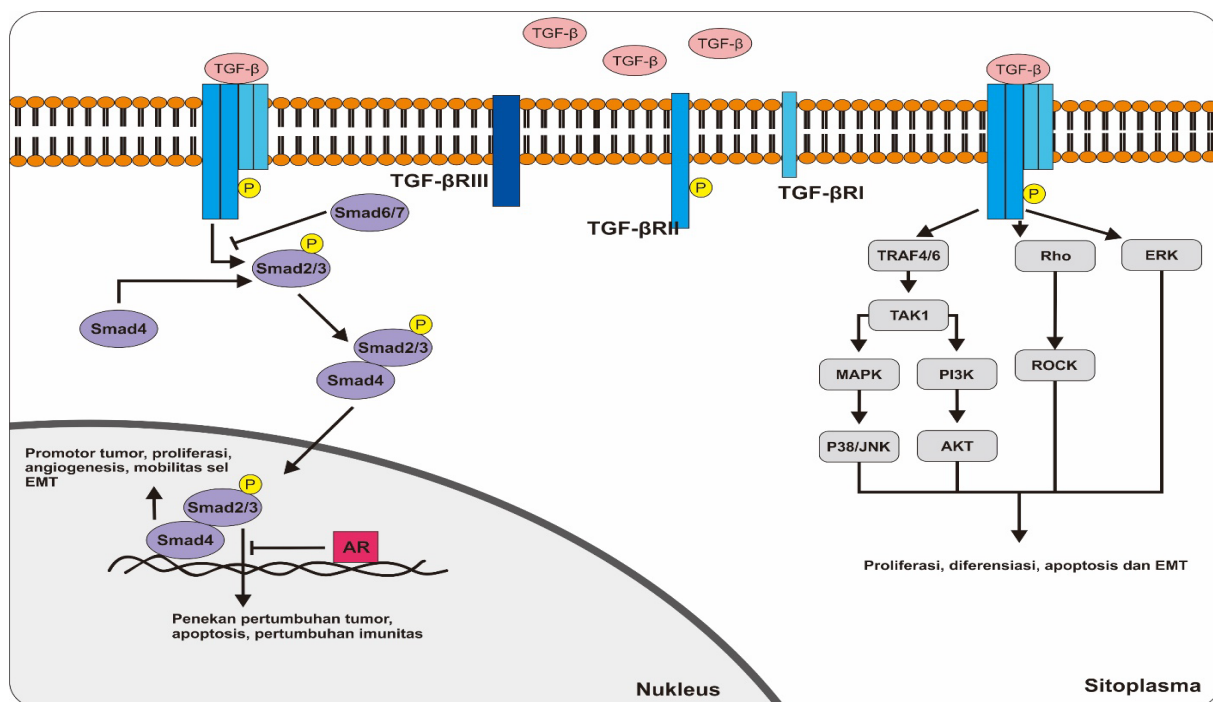
### Pensinyalan TGF- $\beta$

Pensinyalan *transforming growth factor*- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) terlibat pada banyak proses seluler, baik pada organisme dewasa, embrio yang sedang berkembang, serta terlibat dalam proses pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis, homeostasis, proliferasi, dan fungsi seluler lainnya.<sup>35</sup> Beberapa penyakit yang disebabkan oleh malfungsi dari pensinyalan TGF- $\beta$ , di antaranya yang banyak diteliti adalah kanker. Lebih dari 30 protein telah diidentifikasi dan termasuk ke dalam keluarga TGF- $\beta$ , di antaranya adalah TGF- $\beta$ s, activins, inhibins, *growth differentiation factors* (GDFs), dan *bone morphogenetics proteins* (BMPs).<sup>35,36</sup>

Pada pensinyalan TGF- $\beta$ , ligan TGF- $\beta$  berikatan dengan dua tipe reseptor kinase serin/treonin tipe I dan tipe II, dengan mediator intraseluler spesifik yaitu protein Smad. BMPRII, ActRIIA, ActRIIB dan T $\beta$ RII termasuk ke dalam reseptor tipe II, dan ALK3, ALK6, ALK4, ALK5, T $\beta$ RI termasuk ke dalam reseptor tipe I.<sup>8,35</sup> Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  terbagi menjadi pensinyalan kanonikal (Smad-dependen) dan non-kanonikal (Smad-independen). Dalam pensinyalan kanonik TGF- $\beta$ , reseptor kinase tipe I memfosforilasi Smad2/3 sebagai pembawa pesan intraseluler dan Smad2/3-terfosforilasi membentuk kompleks dengan Smad4, kemudian kompleks Smad ini tertranslokasi ke dalam nukleus dan mengatur ekspresi gen berkerjasama dengan berbagai faktor transkripsi (Gambar 4).<sup>37</sup>

Meskipun banyak bukti menunjukkan





**Gambar 4 Jalur Kanonik dan Non-Kanonik Pensinyalan TGF-β**

Hadirnya ligan Tgf-β mengaktifasi smad2/3 dan membentuk kompleks dengan smad4, kemudian kompleks ini tertranslokasi ke dalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi, proses yang dipengaruhi juga oleh promotor dan penekan tumor. Hadirnya AR dalam pensinyalan TGF-β menginhibisi aktivasi transkripsi Smad3, yang berakibat pensinyalan Tgf-β menjadi promotor tumorogenesis pada fase akhir perkembangan tumor. Selain itu, TGF-β dapat mengaktifkan protein lain yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, apoptosis dan transkripsi EMT.

bahwa jalur Smad-dependen sangat penting untuk pensinyalan superfamili TGF-β, hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa jalur Smad-independen juga merupakan jalur yang penting, yakni saat aktivasi fibronectin dan penghambatan pertumbuhan pada jalur Tgf-β-dependen dapat dimediasi oleh jalur Smad-independen.<sup>38</sup> TGF-β juga mengaktifkan protein *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), protein *extracellular regulated kinase* (ERK), protein (JNKs), dan p38 kinase.<sup>35,36</sup> Beberapa pustaka lain juga menyatakan bahwa aktivasi pensinyalan TGF-β juga bergantung pada jalur pensinyalan PI-3-Kinase/AKT dan RhoA yang mengatur proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, transkripsi mesenkim epitelial (EMT), dan perombakan aktin (Gambar 4).<sup>6,39,40</sup>

**Pensinyalan Tgf-β pada Kanker Prostat**

Pada sel epitel prostat normal, pensinyalan

TGF-β merupakan regulator negatif yang menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis, dan mengatur migrasi sel, adhesi, diferensiasi. Selama tahap awal pertumbuhan tumor prostat, pensinyalan TGF-β berfungsi sebagai penekan tumor dengan menginduksi siklus sel dan apoptosis. TGF-β telah ditetapkan sebagai regulator fisiologis pertumbuhan prostat disebabkan kemampuannya untuk menginduksi apoptosis (Tabel 2).<sup>41,42</sup>

Setelah aktivasi, Smads tertranslokasi ke nukleus, kemudian terlibat dalam aktivasi transkripsi gen target, siklus sel, dan apoptosis. Pensinyalan TGF-β terlibat dalam regulasi silang dengan jalur pensinyalan lainnya, seperti AR, dan juga berkontribusi terhadap regulasi, diferensiasi, siklus sel, dan apoptosis. Regulasi silang antara AR dan TGF-β berkontribusi pada regulasi androgen melalui β-catenin dan follistatin. Dalam kanker prostat, overekspresi AR menghambat fungsi kontrol pensinyalan



**Tabel 2 Pensinyalan Tgf- $\beta$  pada Kanker Prostat**

Komponen	Peran pada Kanker Prostat
Smad	Proliferasi, induksi apoptosis, dan mengatur migrasi sel, adhesi, diferensiasi. Penekan pertumbuhan tumor prostat pada tahap awal <sup>41,42</sup>
AR dengan Smad	Mengakibatkan resistensi TGF- $\beta$ 1 <sup>43,44</sup>
TGF- $\beta$ 1	Mengakibatkan EMT <sup>45</sup>

TGF- $\beta$ /Smad, dan meskipun TGF- $\beta$  sebagai penekan tumor, ketika terjadi ekspresi berlebih pada AR akan menyebabkan resistensi pada TGF- $\beta$ 1, bahkan tanpa adanya androgen. TGF- $\beta$ 1 mampu menginduksi EMT pada jaringan epitel tumor prostat sel.<sup>43-45</sup> Smad3 merupakan protein yang menghubungkan AR dan pensinyalan TGF- $\beta$ , melalui ikatan AR dengan Smad3, tetapi tidak dengan Smads 2 atau 4 (Gambar 4), yang memediasi penghambatan atau peningkatan respons androgenik, terutama kontrol transkripsi yang bergantung pada AR.<sup>6,16,43</sup>

### Interaksi Silang Wnt dan TGF- $\beta$

Regulasi silang yang terjadi antara jalur pensinyalan memiliki peran penting dalam pengaturan berbagai respon biologis. Berbagai tingkatan dalam pensinyalan memungkinkan terjadinya regulasi silang seperti perubahan ekspresi dan aktivitas ligan, antagonis, reseptor, serta komponen pensinyalan yang berdampak pada ekspresi gen.<sup>13</sup> TGF- $\beta$  dan Wnt mengatur banyak proses perkembangan, diferensiasi, dan proliferasi.<sup>6,35</sup> Pada vertebrata, faktor-faktor yang terlibat pada pensinyalan TGF- $\beta$  dan Wnt sangat penting untuk menentukan bentuk tubuh selama proses gastrulasi.<sup>44,45</sup> Regulasi silang antara jalur TGF- $\beta$  dan Wnt telah dibuktikan oleh berbagai hasil penelitian melalui interaksi antara Axin dengan Smad2/3 yang diatur pensinyalan TGF- $\beta$ .<sup>13</sup> Smad3 dapat membentuk kompleks dengan Axin dan protein glikogen sintase kinase (GSK)-3 $\beta$ , Smad3 difosforilasi oleh GSK-3 $\beta$  dan kemudian terdegradasi. Smad3 juga

memfasilitasi translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan kompleks  $\beta$ -catenin dan TCF/LEF1 pada promotor gen target yang mengandung situs pengikatan TCF/LEF1 dan untuk mengatur ekspresi gen target.<sup>13</sup> Zhang *et al.* (2010) menyatakan bahwa Smad3 mencegah degradasi  $\beta$ -catenin.<sup>46</sup> Selain itu, data co-immunoprecipitasi menunjukkan interaksi langsung antara Smad3 dan  $\beta$ -catenin.<sup>47</sup>

### Interaksi Silang Pensinyalan Wnt dan Tgf- $\beta$ pada Kanker Prostat

Interaksi silang antara pensinyalan TGF- $\beta$  dan Wnt telah dipelajari dipelajari secara luas dan telah diteliti dalam beberapa penelitian (Tabel 3). Penelitian oleh Xu *et al.* (2018) menunjukkan pengaktifan PKC $\epsilon$  (PKC $\epsilon$  adalah bagian dari keluarga PKC yang terkait dengan kinasenya secara struktural dengan beragam fungsi biologis),<sup>64</sup> meningkatkan glikolisis yang dimediasi Smad2/3, dengan demikian mempromosikan proliferasi sel dalam sel kanker prostat.<sup>63</sup> PKC $\epsilon$  berinteraksi dengan dan memfosforilasi wilayah tautan dari Smad3, mengikat glikolitik promotor gen untuk meningkatkan regulasi ekspresi gen glikolitik dengan memediasi TGF- $\beta$  non-kanonik.<sup>63</sup> Penghambatan PKC $\epsilon$  menghambat proliferasi sel tumor dan mengurangi serapan glukosa dan produksi laktat, dan ektopik ekspresi pembalik Smad3 proses ini, dan akibatnya meningkatkan glikolisis aerob dan proliferasi.<sup>63</sup> Selain itu, keluarga dari PKC, berperan dalam pensinyalan Wnt pada jalur kanonikal. Namun penelitian yang dilakukan oleh Dupasquier *et al.* (2019) menunjukkan

**Tabel 3 Interaksi Silang pada Pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  pada Berbagai Lini Sel**

Lini Sel	Interaksi
DU145, PC3, PC3M	PKC $\epsilon$ dengan Smad2/3 <sup>63-65</sup>
DU145, PC3	FZD8 dengan EMT <sup>14,49</sup>
LNCaP	SOX9 dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>66,67</sup>
PC3, DU145, LNCaP	CD82/KAI1 menekan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>68</sup>
PC3, DU145	PI3K dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>69</sup>
PC3, MDA-PCa-2b dan C4-2B	RAS/MAPK dengan Wnt dan TGF- $\beta$ <sup>70,71</sup>
PC-3	Smad3 dengan Wnt/ $\beta$ -catenin <sup>13,52,72</sup>
PC3, LNCaP, DU145	AR, TGF- $\beta$ dan Wnt <sup>6,8</sup>

PKC memiliki peran dalam Wnt/ $\beta$ -catenin meskipun pada kanker yang lain.<sup>65</sup>

Selanjutnya, studi Murillo-Garzón *et al.* (2018) menunjukkan bahwa FZD8 terekspresi tinggi pada kanker prostat, dan Wnt11 terlokalisasi kuat pada FZD8.<sup>14</sup> Selain itu, penekanan gen FZD8 diketahui mengurangi aktivitas pensinyalan Tgf- $\beta$  Smad-dependen meski tidak sepenuhnya. Selain itu penekanan gen FZD8 juga mengurangi ekspresi dari *matrix metalloproteinase 9* (MMP9).<sup>14,49</sup> Hal ini menunjukkan bahwa FZD8 berperan dalam invasi sel dengan mediasi TGF- $\beta$  TGF- $\beta$  adalah regulator utama EMT yang diketahui mengatur ekspresi SNAIL/TWIST/ZEB yang mengontrol perubahan perubahan cadherin, *matrix metalloproteinases* (MMPs), *inhibitor activator plasminogen 1* (PAI1), dan vimentin (VIM).<sup>14</sup> Hal ini membuktikan bahwa Wnt memiliki hubungan interaksi silang dengan TGF- $\beta$  dengan berperan dalam regulator EMT.<sup>14,50,51</sup>

Studi Khurana *et al.* (2019) menyebutkan bahwa SOX9 (anggota dari SOX atau *Sex-Determining Region Y(Sry)-related high-mobility group (HMG) box*) memiliki interaksi dengan Wnt ketika SOX9 berikatan dengan  $\beta$ -catenin dalam nukleus yang mengarah pada peningkatan transkripsi dan terjemahan gen target TCF/LEF.<sup>66</sup> Pada sisi lain, TGF- $\beta$  diketahui memiliki interaksi dengan menstabilkan protein SOX9.<sup>67</sup> Hal ini menjadi bukti bahwa SOX9 menjadi

mediasi antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$ . Penelitian lain menunjukkan interaksi Wnt dan TGF- $\beta$  dapat dimediasi oleh CD82/KAI1. Seperti dalam penelitian Lee *et al.* (2015) menunjukkan CD82/KAI1 berperan dalam menekan TGF- $\beta$ 1 dan Wnt yang menginduksi EMT di sel kanker prostat dengan menghambat TGF- $\beta$ 1/Smad dan Wnt/ $\beta$ -catenin.<sup>68</sup>

Seperti yang sudah diketahui sebelumnya bahwa PI3K terlibat dalam jalur pensinyalan TGF- $\beta$  non-kanonikal. Penelitian Moreno *et al.* (2010) menunjukkan PI3K mengaktifkan  $\beta$ -catenin yang mana PI3K diaktifkan oleh TGF- $\beta$  pada jalur non-kanonik.<sup>69</sup> Selain PI3K, RAS (yang diaktifkan oleh TGF- $\beta$  non-kanonikal)<sup>35,36</sup> dapat mengaktifkan pensinyalan lain seperti Wnt. Dalam studi Lin *et al.* (2020) dan Browne *et al.* (2016) disebutkan bahwa RAS dapat meregulasi ekspresi DKK-1, yang menghambat ekspresi Wnt3a (anggota dari Wnt) dan mengurangi osteoblastogenesis dalam fenotip osteolitik tumor PCa.<sup>70,71</sup>

Interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  juga dapat terjadi melalui Smad-dependen dengan fasilitasi translokasi  $\beta$ -catenin ke nukleus dan pembentukan kompleks  $\beta$ -catenin dengan TCF/LEF1.<sup>13,52</sup> Namun, dengan tidak hadirnya TGF- $\beta$ , Smad3 akan mengalami degradasi oleh GSK3 sehingga ekspresi Smad terhambat. Penelitian lain yang dilakukan Ekman *et al.* (2012) menunjukkan Smad7 membentuk kompleks dengan APC dan bertindak sebagai protein adaptor untuk

p38 dan GSK-3 $\beta$  kinases untuk memfasilitasi inaktivasi GSK-3 $\beta$  yang bergantung pada TGF- $\beta$ /p38, akumulasi  $\beta$ -catenin, dan rekrutmen APC ke mikrotubulus dalam migrasi sel kanker prostat.<sup>72</sup>

Terakhir, interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  dapat dihubungkan dengan pensinyalan AR, yakni AR mengakibatkan peningkatan ekspresi gen target Wnt/ $\beta$ -catenin dan juga resistensi TGF- $\beta$ 1 pada pensinyalan TGF- $\beta$  yang berperan sebagai promotor tumor.<sup>6,8</sup> Hal ini menjadi hipotesis utama bahwa AR dapat memediasi interaksi silang antara Wnt dan TGF- $\beta$ , yang berkaitan dengan perkembangan kanker prostat. Namun letak terjadinya interaksi silang pensinyalan Wnt, TGF- $\beta$  dan AR belum banyak diteliti dan memerlukan penelitian lebih lanjut dengan berbagai model interaksi. Selain itu, mengingat pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  memiliki banyak peran dalam pensinyalan lain pada kanker prostat, juga memiliki peran saling berlawanan antara keduanya yaitu meningkatkan dan menghambat pertumbuhan kanker prostat, sehingga pensinyalan ini sangat penting dalam perkembangan dan pertumbuhan sel kanker prostat.

### Simpulan

Interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  dapat terjadi pada jalur kanonik dan non-kanonik dengan beberapa protein yang terlibat pada kedua pensinyalan tersebut. Selain itu, interaksi silang antara kedua pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  juga dapat dimediasi oleh beberapa pensinyalan lain seperti PI3K, RAS/MAPK dan AR. Namun keterlibatan AR dalam memediasi interaksi silang antara pensinyalan Wnt dan TGF- $\beta$  masih menjadi hipotesis dan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui protein-protein yang terlibat. Hal ini menjadi penting untuk pengembangan pengobatan kanker prostat yang efektif dan tertarget.

### Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini didanai oleh Universitas Padjadjaran Hibah Internal Unpad-Percepatan Lektor Kepala tahun 2020 yang diberikan kepada RA dengan nomor kontrak 1427/UN6.3.1/LT/2020.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Cancer. [Diakses pada: 6 Maret 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi penyakit kanker. 2018. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
4. Amalia R, Abdelaziz M, Puteri MU, Hwang J, Anwar F, Watanabe Y, et al. TMEPAI/PMEPA1 inhibits Wnt signaling by regulating  $\beta$ -catenin stability and nuclear accumulation in triple negative breast cancer cells. *Cell Signal.* 2019;59: 24–33. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.03.016
5. Li R, Quan Y, Xia W. SIRT3 inhibits prostate cancer metastasis through regulation of FOXO3A by suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Exp Cell Res.* 2018;364(2):143–51. doi: 10.1016/j.yex

- cr.2018.01.036
6. Murillo-Garzón V, Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2017;14(11):683–96. doi: 10.1038/nru.2017.144
  7. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(1):11–26. doi: 10.1038/nrc3419
  8. Cao Z, Kyprianou N. Mechanisms navigating the TGF- $\beta$  pathway in prostate cancer. *Asian J Urol.* 2015;2(1):11–8. doi: 10.1016/j.ajur.2015.04.011
  9. Ahel J, Hudorović N, Vičić-Hudorović V, Nikles H. TGF- $\beta$  in the natural history of prostate cancer. *Acta Clin Croat.* 2019; 58(1):128–38. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.17
  10. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A, La KC, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. *Cell.* 2018;173(2): 321–73. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.035
  11. Schneider JA, Logan SK. Revisiting the role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;462(Pt A):3–8. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.008
  12. Pelullo M, Zema S, Nardoza F, Checquolo S, Screpanti I, Bellavia D. Wnt, notch, and TGF- $\beta$  pathways impinge on hedgehog signaling complexity: An open window on cancer. *Front Genet.* 2019;10:711. doi: 10.3389/fgene.2019.00711
  13. Luo K. Signaling cross talk between TGF- $\beta$ /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(1):a022137. doi: 10.1101/cshperspect.a022137
  14. Murillo-Garzón V, Gorroño-Etxebarria I, Åkerfelt M, Puustinen MC, Sistonen L, Nees M, et al. Frizzled-8 integrates Wnt-11 and transforming growth factor- $\beta$  signaling in prostate cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):1747. doi: 10.1038/s41467-018-04042-w
  15. Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: A review. *World J Mens Health.* 2019;37(3):288–95. doi: 10.5534/wjmh.180040
  16. Tindall D, Lonergan P. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog.* 2011;10(1):20. doi: 10.4103/1477-3163.83937
  17. 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. doi: 10.1038/onc.2013.206
  18. Humphrey PA. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(10):a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411
  19. Jung ME, Ouk S, Yoo D, Sawyers CL, Chen C, Tran C, et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem.* 2010;53(7):2779–96. doi: 10.1021/jm901488g
  20. Malinowski B, Wiciński M, Musiała N, Osowska I, Szostak M. Previous, current, and future pharmacotherapy and diagnosis of prostate cancer: A comprehensive review. *Diagnostics.* 2019;9(4):161. doi: 10.3390/diagnostics9040161
  21. Nair A, Chauhan P, Saha B, Kubatzky KF. Conceptual evolution of cell signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3292. doi: 10.3390/ijms20133292
  22. Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell.* 2017;169(6): 985–99. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.016
  23. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(12):a007880. doi: 10.1101/cshperspect.a007880

24. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, Garcia KC. Structural basis of Wnt recognition by frizzled. *Science*. 2012;337(6090):59–64. doi: 10.1126/science.1222879
25. Tauriello DVF, Jordens I, Kirchner K, Slootstra JW, Kruitwagen T, Bouwman BAM, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling requires interaction of the dishevelled DEP domain and C terminus with a discontinuous motif in Frizzled. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(14):5154–5. doi: 10.1073/pnas.1114802109
26. Krishnamurthy N, Kurzrock R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2018;62:50–60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002
27. van Amerongen R. Alternative Wnt pathways and receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(10):a007914. doi: 10.1101/cshperspect.a007914
28. Uysal-Onganer P, Kawano Y, Caro M, Walker MM, Diez S, Darrington RS, et al. Wnt-11 promotes neuroendocrine-like differentiation, survival and migration of prostate cancer cells. *Mol Cancer*. 2010; 9:55. doi: 10.1186/1476-4598-9-55
29. Uysal-Onganer P, Kypta RM. Wnt11 in 2011—the regulation and function of a non-canonical Wnt. *Acta Physiol*. 2012; 204(1):52–64. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02297.x
30. Volante M, Tota D, Giorcelli J, Bollito E, Napoli F, Vatrano S, et al. Androgen deprivation modulates gene expression profile along prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2016;56:81–8. doi: 10.1016/j.humpath.2016.06.004
31. Li Z, Xu Z, Duan C, Liu W, Sun J, Han B. Role of TCF/LEF transcription factors in bone development and osteogenesis. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1415–22. doi: 10.7150/ijms.26741
32. Wu L, Zhao JC, Kim J, Jin HJ, Wang CY, Yu J. ERG is a critical regulator of Wnt/LEF1 signaling in prostate cancer. *Cancer Res*. 2013;73(19):6068–79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0882
33. Bauman TM, Vezina CM, Ricke EA, Halberg RB, Huang W, Peterson RE, et al. Expression and colocalization of  $\beta$ -catenin and lymphoid enhancing factor-1 in prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2016;51:124–33. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.024
34. Kypta RM, Waxman J. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2012;9(8):418–28. doi: 10.1038/nrurol.2012.116
35. Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(10):616–30. doi: 10.1038/nrm3434
36. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873
37. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- $\beta$  receptors: In and beyond TGF- $\beta$  signaling. *Cell Signal*. 2018;52:112–20. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002
38. Fei T, Xia K, Li Z, Zhou B, Zhu S, Chen H, et al. Genome-wide mapping of SMAD target genes reveals the role of BMP signaling in embryonic stem cell fate determination. *Genome Res*. 2010;20(1):36–44. doi: 10.1101/gr.092114.109
39. Chen X-F, Zhang H-J, Wang H-B, Zhu J, Zhou W-Y, Zhang H, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep*. 2012;39(4):3549–56. doi: 10.1007/s11033-011-1128-0
40. Korol A, Taiyab A, West-Mays JA. RhoA/ROCK signaling regulates TGF $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition of lens



- epithelial cells through MRTF-A. *Mol Med*. 2016;22(1):713–23. doi: 10.2119/molmed.2016.00041
41. Vo BT, Morton D, Komaragiri S, Millena AC, Leath C, Khan SA. TGF- $\beta$  effects on prostate cancer cell migration and invasion are mediated by PGE2 through activation of PI3K/AKT/mTOR pathway. *Endocrinology*. 2013;154(5):1768–79. doi: 10.1210/en.2012-2074
42. Jones E, Pu H, Kyprianou N. Targeting TGF- $\beta$  in prostate cancer: Therapeutic possibilities during tumor progression. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(2):227–34. doi: 10.1517/14728220802705696
43. Tindall DJ. Prostate cancer: Biochemistry, molecular biology and genetics. *J Carcinogenesis*. 2013;1–522 doi: 10.1007/978-1-4614-6828-8
44. Kjolby RAS, Harland RM. Genome-wide identification of Wnt/ $\beta$ -catenin transcriptional targets during *Xenopus* gastrulation. *Dev Biol*. 2017;426(2):165–75. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.03.021
45. Zinski J, Tajer B, Mullins MC. TGF- $\beta$  family signaling in early vertebrate development. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(6):a033274. doi: 10.1101/cshperspect.a033274
46. Zhang M, Wang M, Tan X, Li TF, Zhang YE, Chen D. Smad3 prevents  $\beta$ -catenin nuclear translocation in chondrocytes. *J Biol Chem*. 2010;285(12):8703–10. doi: 10.1074/jbc.M109.093526
47. Zhou S. TGF- $\beta$  regulates  $\beta$ -catenin signaling and osteoblast differentiation in human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2011;112(6):1651–60. doi: 10.1002/jcb.23079
48. Attisano L, Wrana JL. Signal integration in TGF- $\beta$ , WNT, and Hippo pathways. *F1000Prime Rep*. 2013;5:17. doi: 10.12703/P5-17
49. Mandel A, Larsson P, Sarwar M, Semenas J, Syed Khaja AS, Persson JL. The interplay between AR, EGF receptor and MMP-9 signaling pathways in invasive prostate cancer. *Mol Med*. 2018;24(1):34. doi: 10.1186/s10020-018-0035-4
50. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461–73. doi: 10.1038/onc.2016.304
51. Freese JL, Pino D, Pleasure SJ. Wnt signaling in development and disease. *Neurobiol Dis*. 2010;38(2):148–53. doi: 10.1016/j.nbd.2009.09.003
52. Cheruku HR, Mohamedali A, Cantor DI, Tan SH, Nice EC, Baker MS. Transforming growth factor- $\beta$ , MAPK and Wnt signaling interactions in colorectal cancer. *EuPA Open Proteomics*. 2015;8:104–15. doi: 10.1016/j.euprot.2015.06.004
53. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol*. 2013;63(5):920–6. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.053
54. Grasso CS, Wu Y, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2012;487(7406):239–43. doi: 10.1038/nature11125
55. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;162(2):454. doi: 10.1016/j.cell.2015.06.053
56. Chen C-L, Mahalingam D, Osmulski P, Jadhav RR, Wang C-M, Leach RJ, et al. Single-cell analysis of circulating tumor cells identifies cumulative expression patterns of EMT-related genes in metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2013;73(8):813–26. doi: 10.1002/pros.22625
57. Miyamoto DT, Zheng Y, Wittner BS, Lee RJ, Zhu H, Broderick KT, et al.

- RNA-Seq of single prostate CTCs implicates noncanonical Wnt signaling in antiandrogen resistance. *Science*. 2015; 349(6254):1351–6. doi: 10.1126/science.aab0917
58. Sandsmark E, Hansen AF, Selnæs KM, Bertilsson H, Bofin AM, Wright AJ, et al. A novel non-canonical Wnt signature for prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(6):9572–86. doi: 10.18632/oncotarget.14161
59. Gupta S, Iljin K, Sara H, Mpindi JP, Mirtti T, Vainio P, et al. FZD4 as a mediator of ERG oncogene-induced WNT signaling and epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2010;70(17):6735–45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0244
60. Zhang S, Chen L, Wang-Rodriguez J, Zhang L, Cui B, Frankel W, et al. The onco-embryonic antigen ROR1 is expressed by a variety of human cancers. *Am J Pathol*. 2012;181(6):1903–10. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.024
61. Thiele S, Rauner M, Goettsch C, Rachner TD, Benad P, Fuessel S, et al. Expression profile of WNT molecules in prostate cancer and its regulation by aminobisphosphonates. *J Cell Biochem*. 2011;112(6):1593–600. doi: 10.1002/jcb.23070
62. Kumon H, Ariyoshi Y, Sasaki K, Sadahira T, Araki M, Ebara S, et al. Adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 gene: Neoadjuvant intraprostatic injection for high-risk localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Cancer Gene Ther*. 2016;23(11):400–9. doi: 10.1038/cgt.2016.53
63. Xu W, Zeng F, Li S, Li G, Lai X, Wang QJ, et al. Crosstalk of protein kinase C  $\epsilon$  with Smad2/3 promotes tumor cell proliferation in prostate cancer cells by enhancing aerobic glycolysis. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(24):4583–98. doi: 10.1007/s00018-018-2914-9
64. Garg R, Benedetti LG, Abera MB, Wang H, Abba M, Kazanietz MG. Protein kinase C and cancer: What we know and what we do not. *Oncogene*. 2014;33(45):5225–37. doi: 10.1038/onc.2013.524
65. Dupasquier S, Blache P, Picque Lasorsa L, Zhao H, Abraham J-D, Haigh JJ, et al. Modulating PKC $\alpha$  activity to target Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling in colon cancer. *Cancers*. 2019;11(5):693. doi: 10.3390/cancers11050693
66. Khurana N, Sikka SC. Interplay between SOX9, Wnt/ $\beta$ -catenin and androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2066. doi: 10.3390/ijms20092066
67. Chavez RD, Coricor G, Perez J, Seo H-S, Serra R. SOX9 protein is stabilized by TGF- $\beta$  and regulates PAPSS2 mRNA expression in chondrocytes. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25(2):332–40. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.007
68. Lee M, Lee J, Kim Y, Lee H. The metastasis suppressor CD82/KAI1 represses the TGF- $\beta$  1 and Wnt signalings inducing epithelial-to-mesenchymal transition linked to invasiveness of prostate cancer cells. *Prostate*. 2019;79(12):1394–405. doi: 10.1002/pros.23837
69. Moreno CS. The sex-determining region Y-box 4 and homeobox C6 transcriptional networks in prostate cancer progression. *Am J Pathol*. 2010;176(2):518–27. doi: 10.2353/ajpath.2010.090657
70. Lin S-R, Mokgautsi N, Liu Y-N. Ras and Wnt interaction contribute in prostate cancer bone metastasis. *Molecules*. 2020; 25(10):2380. doi: 10.3390/molecules25102380
71. Browne AJ, Göbel A, Thiele S, Hofbauer LC, Rauner M, Rachner TD. p38 MAPK regulates the Wnt inhibitor Dickkopf-1 in osteotropic prostate cancer cells. *Cell Death Dis*. 2016;7(2):e2119. doi: 10.1038/cdd.2016.119

- 8/cddis.2016.32
72. Ekman M, Mu Y, Lee SY, Edlund S, Kozakai T, Thakur N, et al. APC and Smad7 link TGF $\beta$  type I receptors to the microtubule system to promote cell migration. *Mol Biol Cell*. 2012;23(11): 2109–21. doi: 10.1091/mbc.e10-12-1000

## Analisis Efektivitas Lensa Intraokular Hidrofilik dan Hidrofobik terhadap *Posterior Capsule Opacification* Pascaoperasi Katarak

Linda Dimiyati<sup>1</sup>, Tri M. Andayani<sup>2</sup>, Ika P. Sari<sup>2</sup>, Rinanto Prabowo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, <sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia,

<sup>3</sup>Rumah Sakit Mata “Dr.Yap”, Yogyakarta, Indonesia

### Abstrak

Komplikasi yang sering terjadi pascaoperasi katarak dengan implantasi lensa intraokular (LIO) adalah *posterior capsule opacification* (PCO) yang menyebabkan penurunan tajam penglihatan. PCO dapat terjadi beberapa bulan sampai beberapa tahun pascaoperasi. Perkembangan material, desain LIO dan teknik bedah katarak efektif untuk menurunkan angka kejadian atau memperlambat terjadinya PCO. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas LIO akrilik hidrofilik dibandingkan LIO akrilik hidrofobik dalam meningkatkan tajam penglihatan, menurunkan kejadian PCO dan Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd:YAG) laser 3 tahun pascaoperasi katarak. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien pascaoperasi katarak dengan implantasi LIO akrilik hidrofilik dan hidrofobik di RS Mata “Dr.Yap” Yogyakarta pada periode Juni 2016–Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pengukuran efektivitas terapi dilakukan melalui peningkatan tajam penglihatan, angka kejadian PCO, dan angka Nd:YAG laser menggunakan uji komparasi *Chi-Square*, *independent t-test* (distribusi normal) dan *Mann-Whitney* (distribusi tidak normal). Hasil menunjukkan bahwa tajam penglihatan tanpa koreksi pascaoperasi katarak mengalami peningkatan sebesar  $0,68\pm 0,44$  pada kelompok LIO hidrofobik dan  $0,56\pm 0,35$  pada LIO hidrofilik. Tidak ada perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok LIO ( $p=0,111$ ). Angka kejadian PCO kelompok LIO hidrofobik sejumlah 12 (19,7%) dan LIO hidrofilik yaitu 32 (52,5%) dengan  $p=0,022$ , sedangkan angka kejadian Nd:YAG laser pada LIO hidrofobik 3 (4,18%) dan LIO hidrofilik 15 (24,59%) dengan  $p=0,040$ . Dapat disimpulkan bahwa kedua LIO sama-sama efektif dalam meningkatkan tajam penglihatan, LIO akrilik hidrofobik lebih efektif dalam menurunkan kejadian PCO dan Nd:YAG laser dibandingkan LIO akrilik hidrofilik.

**Kata kunci:** Hidrofilik, hidrofobik, katarak, lensa intraokular, *posterior capsule opacification*

## Effectiveness Analysis of Hydrophilic and Hydrophobic Intraocular Lens on Posterior Capsule Opacification After Cataract Surgery

### Abstract

Posterior capsule opacification (PCO) is a frequent complication from cataract surgery with intraocular lens (IOL) implantation, is capable of affecting visual acuity (VA), and arises possibly months or years after operation. Furthermore, this is efficiently mitigated with material and design developments of IOL and surgical techniques. This study aimed at comparing the effectiveness of hydrophilic to hydrophobic acrylic IOL to enhance VA and mitigate PCO and Nd:YAG laser occurrence within 3 years after cataract surgery. This research employed analytic observational method and retrospective cohort design. Also, the subjects had experienced cataract surgery and the IOL implantation at “Dr.Yap” Eye Hospital Yogyakarta between June 2016 and December 2018, met the inclusion and exclusion criteria, and gave consent. The effectivity parameters included VA, the PCO incidence, and Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd: YAG) laser, analyzed using the Chi-Square test and t-test (normal distribution) and Mann-Whitney test (non-normal distribution). The result indicated hydrophobic and hydrophilic IOL possessed VA elevation of  $0.68\pm 0.44$  and  $0.56\pm 0.35$  respectively, with no significant difference between both groups ( $p=0.111$ ). Also, the PCO occurrence in hydrophobic IOL 12 (19.7%) was significantly lower compared to hydrophilic IOL at 32 (52.5%) ( $p=0.022$ ), while Nd:YAG laser in hydrophobic IOL was 3 (4.18%) lesser than the hydrophilic IOL, 15 (24.59%) ( $p=0.040$ ). However, although both IOLs were effective in enhancing VA, hydrophobic IOL was better in mitigating PCO and Nd:YAG laser occurrences compared to hydrophilic IOL.

**Keywords:** Cataract, hydrophilic, hydrophobic, intraocular lens, posterior capsule opacification

**Korespondensi:** apt. Linda Dimiyati, S.Si., MM., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281, Indonesia, *email:* linda\_dim@yahoo.com  
Naskah diterima: 6 Juni 2020, Diterima untuk diterbitkan: 7 Oktober 2020, Diterbitkan: 9 Desember 2020

## Pendahuluan

Katarak merupakan penyakit degeneratif yang menyebabkan kekeruhan pada lensa yang ditandai dengan penurunan fungsi penglihatan dan merupakan penyebab utama kebutaan di dunia. Kebutuhan karena katarak di seluruh dunia berubah dari 12,3 juta pada tahun 1990 menjadi 20 juta pada tahun 2010. Proporsi kebutaan karena katarak berkisar antara 12,7% di Amerika Utara dan 42 % di Asia Tenggara.<sup>1</sup> Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan data gangguan penglihatan karena katarak secara nasional sebesar 1,8%. Di Jawa Tengah, prevalensi katarak sebesar 2,4%, sedangkan di Daerah Istimewa Yogyakarta sendiri sebanyak 2,0%.<sup>2</sup>

Operasi katarak dengan implantasi lensa intraokular (LIO) paling optimal untuk mengembalikan segera fungsi penglihatan. Komplikasi yang sering terjadi pascaoperasi katarak adalah kekeruhan pada kapsul posterior (PCO) yang sering disebut sebagai katarak sekunder yang menjadi masalah medis utama karena dapat menurunkan ketajaman penglihatan. Kejadian PCO dilaporkan sebesar 3–50% pada pasien 5 tahun pascaoperasi katarak.<sup>3</sup> Penanganan PCO saat ini yang paling efektif adalah dengan Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd:YAG) laser. Prosedur ini relatif aman, mudah, dan cepat tetapi memiliki risiko terjadinya komplikasi. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah LIO berlubang,<sup>4</sup> peningkatan tekanan intraokular, iritis, silau, dan *floater vitreus*.<sup>5</sup> Saat ini, belum semua fasilitas pelayanan kesehatan memiliki fasilitas Nd:YAG laser kapsulotomi sehingga perlu dilakukan upaya untuk mencegah kejadian PCO.

Perkembangan material, desain LIO, dan perbaikan teknik operasi katarak memegang peranan penting dalam memperbaiki tajam penglihatan dan menurunkan angka kejadian atau memperlambat terjadinya PCO.<sup>6</sup> Saat

ini, LIO yang paling banyak digunakan dan diproduksi adalah LIO dengan bahan akrilik. Biokompatibilitasnya yang baik, kejernihan lensa dengan kemudahan pembuatan dan penanganan serta kemudahan implantasi telah menjadikan bahan akrilik sebagai pilihan sebagian besar LIO.<sup>7</sup> Sifatnya yang mudah dilipat (*foldable*) menyebabkan LIO akrilik lebih mudah dimasukkan pada sayatan yang sangat kecil (mikroinsisi).<sup>3</sup> LIO akrilik yang dapat dilipat tersedia dalam dua jenis, yaitu hidrofilik dan hidrofobik.<sup>3,7,8</sup> LIO akrilik hidrofilik dan LIO akrilik hidrofobik yang diproduksi produsen yang berbeda memberi perbedaan keunggulan masing-masing.<sup>7</sup>

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa angka kejadian PCO dan angka kejadian Nd:YAG laser lebih rendah pada kelompok LIO akrilik hidrofobik apabila dibandingkan dengan kelompok LIO akrilik hidrofilik pascaoperasi katarak.<sup>9–14</sup> Sebuah meta-analisis yang membandingkan LIO hidrofilik dan hidrofobik dengan desain optik *sharp edged* menunjukkan bahwa LIO hidrofobik menurunkan secara signifikan angka PCO dan angka Nd:YAG laser kapsulotomi.<sup>15</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas LIO akrilik hidrofilik dibandingkan dengan LIO akrilik hidrofobik dalam meningkatkan tajam penglihatan dan menurunkan kejadian PCO dan Nd: YAG laser dalam 3 tahun pascaoperasi katarak. Penelitian ini penting untuk dilakukan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan LIO yang dapat menurunkan kejadian PCO pascaoperasi katarak.

## Metode

Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Subjek penelitian adalah berdasarkan jumlah mata yang dilakukan operasi katarak dalam 3 tahun dengan



implantasi LIO akrilik hidrofobik dan akrilik hidrofilik di RS Mata “Dr.Yap” Yogyakarta. Sumber data diambil dari rekam medis pasien bulan Juni 2016–Desember 2018. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni 2019–Maret 2020.

#### Populasi dan sampel

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi: pasien dengan katarak senilis dengan usia >45 tahun, berdomisili DIY dan Jawa Tengah, teknik operasi katarak dengan menggunakan metode fakoemulsifikasi dengan implantasi LIO Auroflex FH 5600SQ (akrilik hidrofilik) dan Acrysoft IQ SN60WF (akrilik hidrofobik) yang dilakukan oleh satu orang dokter spesialis mata. Kriteria eksklusi yaitu: pasien dengan penyakit mata lain, riwayat operasi mata sebelumnya, komplikasi intraoperatif, komplikasi postoperatif, dan kelainan retina atau penyakit retina lain.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi pada periode penelitian dihubungi untuk diminta kesediaannya sebagai partisipan dalam penelitian dan datang untuk memeriksakan mata ke RS Mata “Dr.Yap”. Subjek diambil dari jumlah mata pasien sampai dengan jumlah sampel terpenuhi. Besaran sampel dihitung dengan menggunakan rumus uji dua proporsi satu arah dengan tingkat kesalahan sebesar 5% dan  $\beta$  sebesar 20% diperoleh jumlah sampel minimal untuk setiap kelompok sejumlah 22 mata.

#### Metode pengumpulan data

Efektifitas terapi merupakan respon klinik pasien terkait keberhasilan operasi yang diukur adalah peningkatan tajam penglihatan (visus), kejadian PCO yang ditandai dengan ada atau tidaknya PCO (skor PCO>0) dan kejadian Nd:YAG laser. Tajam penglihatan diukur menggunakan optotipe *Snellen* dengan jarak 6 meter pada saat sebelum operasi dan setelah operasi. Data visus dinyatakan dengan

notasi metrik, dengan nilai berkisar antara 6/6–6/120 atau lebih buruk dan dikonversi ke dalam skala logMAR (*logarithm of the minimum angle of resolution*) dengan kisaran nilai 0,00–1,30. Tajam penglihatan diukur tanpa dan dengan koreksi terbaik (*Best Corrected Visual Acuity/BCVA*).

Angka kejadian Nd:YAG laser dilihat dari ada tidaknya diagnosis dan atau tindakan Nd:YAG laser yang tertulis dalam rekam medis sebelum pemeriksaan PCO dilakukan. Waktu kejadian Nd:YAG laser berdasarkan pada waktu pasien didiagnosis PCO dan direkomendasikan untuk dilakukan Nd:YAG laser. Kriteria dilakukan Nd: YAG laser jika terjadi PCO dengan visus 6/7,5 atau kurang dengan disertai adanya keluhan gangguan penglihatan seperti silau, fotofobia, diplopia, dan atau halo.

Skor PCO diukur secara subjektif dan mandiri oleh satu orang dokter operator menggunakan alat slitlamp SL 120 dengan pupil dibuat midriasis menggunakan tetes mata mydriatil 1% dan efrisel 10%. Pengukuran menggunakan skor 0–10 dengan interval 0,5. Kapsul yang sangat jernih diberi skor 0 dan kapsul yang tertutup atau keruh secara menyeluruh diberi skor 10. Subjek dikatakan PCO jika nilai skor PCO>0.

Derajat keparahan katarak menggunakan klasifikasi Buratto, ditentukan dengan melihat dari hasil pemeriksaan visus pasien sebelum dilakukan operasi katarak. *Grade 1*: visus lebih baik dari 6/12, *grade 2*: visus antara 6/12–6/30, *grade 3*: visus 6/30–3/60, *grade 4*: visus antara 3/60–1/60, dan *grade 5*: visus 1/60 atau lebih buruk. Tekanan intraokular diukur dengan menggunakan alat tonometer non kontak Topcon CT-80.

#### Analisis data

Hasil data yang diperoleh dilakukan analisis statistik deskriptif. Uji normalitas masing-masing variabel menggunakan uji *Saphiro Wilk*. Analisis komparasi menggunakan

*Chi-Square* untuk data kategorikal dan *independent t-test* untuk data numerikal jika sebaran data berdistribusi normal dan analisis menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk data ordinal dengan distribusi tidak normal. Data menggunakan taraf kepercayaan 95% dengan  $\alpha=0,05$ . Hasil dinyatakan signifikan apabila nilai  $p<0,05$ . Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik dan Hukum RS Mata “Dr. Yap” Yogyakarta No. 16/KEH/EC/VI/2019. Persetujuan pasien untuk terlibat dalam penelitian ditandai dengan penandatanganan lembar persetujuan pasien (*informed consent*).

## Hasil

### Karakteristik pasien dan LIO

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sebanyak 464 pasien (360 dengan LIO hidrofilik dan 104 LIO hidrofobik) dan 16 pasien (16 mata) telah dilakukan dilakukan Nd:YAG laser. Pasien yang menyatakan bersedia sebanyak 36 pasien (41 mata) LIO hidrofilik dan 22 pasien (25 mata) LIO

hidrofobik dieksklusi sebanyak 20 mata, yaitu 1 mata post keratoplasti, 4 mata glaukoma, 1 mata edema makula, 3 mata subluksasi lensa, 2 mata post vitrektomi, 7 mata mengalami retinopati diabetik, dan 2 mata mengalami degenerasi makula. Pada saat dilakukan pemeriksaan, diketahui 2 mata pada kelompok LIO hidrofilik dan satu mata pada kelompok LIO hidrofobik didiagnosis PCO dengan keluhan adanya gangguan penglihatan dan direkomendasikan untuk dilakukan Nd:YAG. Total diperoleh subjek sebanyak 61 mata memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti yang terdiri dari kelompok LIO akrilik hidrofilik sejumlah 39 mata (24 mata non Nd:YAG laser dan 15 mata dengan Nd:YAG laser) dan kelompok LIO akrilik hidrofobik sejumlah 22 mata (19 mata non Nd:YAG laser dan 3 mata dengan Nd:YAG laser). Karakteristik pasien dan LIO dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2. Berdasarkan Tabel 1, diketahui bahwa tidak ada perbedaan signifikan karakteristik pasien pada kedua kelompok LIO ( $p>0,05$ ).

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian dan Uji Komparasi Kelompok LIO Hidrofilik dan LIO Hidrofobik**

Karakteristik Subjek	LIO Hidrofilik (n=39)	LIO Hidrofobik (n=22)	Nilai-p
<b>Jenis Kelamin</b>			0,153
Laki-laki (n,%)	16 (41,0%)	14 (63,6%)	
Perempuan (n,%)	23 (59,0%)	8 (36,4%)	
<b>Usia</b>			1,000
<65 tahun	17 (43,6%)	9 (40,9%)	
≥65 tahun	22 (56,4%)	13 (59,1%)	
Rentang (min-maks)	(48–83)	(53–83)	
<b>Derajat Katarak</b>			0,608
Grade 1 (n,%)	1 (2,6%)	2 (9,09%)	
Grade 2 (n,%)	12 (30,77%)	2 (9,09%)	
Grade 3 (n,%)	11 (28,21%)	9 (40,91%)	
Grade 4 (n,%)	6 (15,38%)	4 (18,18%)	
Grade 5 (n,%)	9 (23,68%)	5 (22,73%)	
Median	3	3	
Rentang (min-maks)	1–5	1–5	
<b>Diabetes Melitus</b>			0,196
Ada	7 (17,9%)	8 (36,4%)	
Tidak ada	32 (82,1%)	14 (63,6%)	

LIO=Lensa intraokular

**Tabel 2 Karakteristik LIO Hidrofilik dan Hidrofobik**

Karakteristik	Acrysoft IQ SN60WF	Auroflex FH 5600SQ
Material optik	Akrilik hidrofobik	Akrilik hidrofilik
Desain optik	360° <i>square edge</i>	360° <i>square edge</i>
Tipe lensa	1-piece	1-piece
Panjang (mm)	13,0 mm	12,00 mm
Dimeter optik (mm)	6,00 mm	6,00 mm
Tipe optik	Bikonvek, Asferik	Equiconvex, asferik
Desain haptik	0 derajat angulasi	0 derajat angulasi

LIO=Lensa intraokular

**Peningkatan tajam penglihatan**

Peningkatan tajam penglihatan pascaoperasi katarak (Tabel 3) menunjukkan hasil rata-rata peningkatan tajam penglihatan keseluruhan subjek pada kelompok LIO hidrofobik adalah 0,68±0,44 dan kelompok LIO adalah hidrofilik 0,56±0,35. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara LIO hidrofilik dan LIO hidrofobik dalam meningkatkan tajam penglihatan dalam 3 tahun pascaoperasi katarak (p>0,05). Berdasarkan perbandingan rata-rata tajam penglihatan dengan koreksi terbaik (BCVA) pascaoperasi subjek tanpa Nd:YAG laser, dapat dilihat kelompok LIO hidrofobik 0,01±0,05 lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan kelompok LIO hidrofilik 0,08±0,13 dengan nilai p=0,021 (p<0,05).

**Kejadian PCO**

Tabel 4 menunjukkan bahwa angka kejadian PCO kelompok LIO hidrofobik sejumlah 12 (19,7%) dan pada LIO hidrofilik sejumlah

32 (52,5%) dengan p=0,022 (p<0,05), dan waktu kejadian PCO LIO hidrofobik lebih tinggi (18,04±6,61) meskipun secara statistik tidak signifikan dibandingkan LIO hidrofilik (15,15±7,50) dengan p=0,137 (p>0,05).

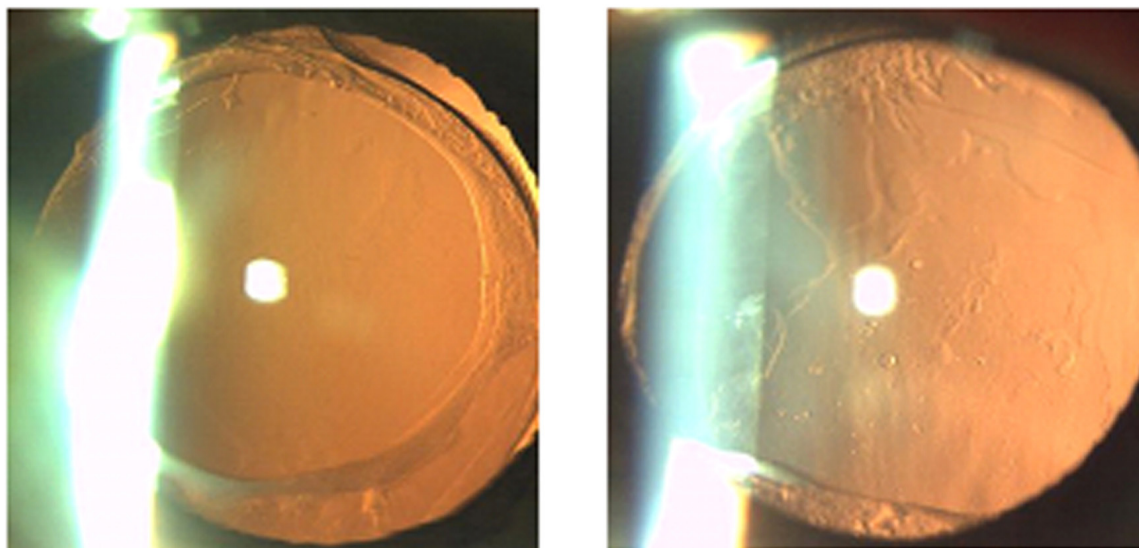
Perbandingan skor PCO pada subjek tanpa Nd:YAG laser pada LIO hidrofobik (0,4±0,70) jika dibandingkan LIO hidrofilik (1,54±1,90) dengan rentang 0,0–7,0 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dengan (p<0,05) dan tidak terdapat perbedaan secara signifikan (p=0,104) antara waktu kejadian PCO pada LIO hidrofobik (21,57±6,67 bulan) dengan waktu kejadian PCO pada LIO hidrofilik (18,45±3,53 bulan) pada α=0,05. Subjek tanpa PCO (skor PCO=0) dan dengan PCO (skor PCO=7) ditunjukkan pada Gambar 1.

Tabel 4 menunjukkan bahwa angka kejadian Nd: YAG laser pada LIO hidrofobik yaitu 3 (4,18%) lebih rendah secara signifikan dibandingkan angka kejadian Nd:YAG laser pada LIO hidrofilik yaitu 15 (24,59%) dengan p=0,040 (p<0,05) dan secara signifikan tidak

**Tabel 3 Perbandingan Peningkatan Tajam Penglihatan (Visus) Kelompok LIO Hidrofilik dan LIO Hidrofobik**

Variabel Outcomes	Statistik	Jenis Lensa Intraokular		Nilai-p
		Hidrofilik	Hidrofobik	
Peningkatan Visus				
Keseluruhan subjek	$\bar{X} \pm SD$	0,56±0,35	0,68±0,44	0,111
Non Nd: YAG	$\bar{X} \pm SD$	0,57±0,37	0,72±0,44	0,116
Nd:YAG	$\bar{X} \pm SD$	0,55±0,32	0,50±0,46	0,401
BCVA (non Nd: YAG)	$\bar{X} \pm SD$	0,08±0,13	0,01±0,05	0,021

LIO=Lensa intraokular; BCVA=Best Corrected Visual Acuity, SD=Standar Deviasi



**Gambar 1a) Subjek Tanpa PCO (Skor PCO=0); dan b) Subjek dengan PCO (skor PCO=7)**  
 PCO=Posterior capsule opacification

terdapat perbedaan antara waktu kejadian Nd:YAG laser pada LIO hidrofobik (16,57 ±13,24 bulan) dengan waktu kejadian Nd:YAG laser pada LIO hidrofilik (11,11±8,80 bulan).

**Pembahasan**

Peningkatan tajam penglihatan sebelum dan setelah operasi pada kelompok LIO hidrofilik dan LIO hidrofobik menunjukkan bahwa LIO hidrofobik lebih efektif dalam meningkatkan tajam penglihatan dibandingkan dengan LIO hidrofilik, meskipun secara statistik tidak

signifikan ( $p>0,05$ ) baik pada pasien secara keseluruhan, pasien tanpa Nd:YAG laser, dan dengan Nd:YAG laser ( $p>0,05$ ). Jika dilihat berdasarkan perbandingan tajam penglihatan dengan koreksi terbaik (BCVA) tanpa Nd:YAG laser pascaoperasi, kelompok LIO hidrofobik lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok LIO hidrofilik dengan nilai  $p=0,021$  ( $p<0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa hasil BCVA setelah operasi katarak kelompok hidrofobik secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan kelompok LIO hidrofilik. Hasil penelitian oleh Iwase *et al.* (2011)<sup>9</sup> menunjukkan bahwa

**Tabel 4 Perbandingan Kejadian PCO Kelompok LIO Hidrofilik dan LIO Hidrofobik**

Variabel Outcomes	Statistik	Jenis Lensa Intraokular		Nilai-p
		Hidrofilik	Hidrofobik	
<b>Angka Kejadian PCO</b>				
Keseluruhan subjek				
Angka kejadian PCO	n (%)	32 (52,5%)	12 (19,7%)	0,022*
Waktu kejadian PCO	$\bar{X}\pm SD$	15,15±7,50	18,04±6,61	0,137
<b>Skor PCO (Tanpa Nd:YAG Laser)</b>				
Skor PCO	$\bar{X}\pm SD$	1,54±1,90	0,40±0,70	0,008
Waktu pengukuran	$\bar{X}\pm SD$	18,45±3,53	21,57±6,67	0,104
<b>Angka Kejadian Nd:YAG</b>				
Angka kejadian Nd:YAG	n (%)	15 (24,59%)	3 (4,18%)	0,040*
Waktu kejadian Nd:YAG	$\bar{X}\pm SD$	11,11±8,80	16,57±13,24	0,157

PCO=Posterior capsule opacification; LIO=Lensa intraokular; SD=Standar Deviasi; \*)= $p<0,005$

tajam penglihatan grup hidrofobik lebih baik secara signifikan dibandingkan hidrofilik 18–24 bulan pascaoperasi katarak.

Angka kejadian PCO kelompok LIO hidrofobik (19,7%) lebih rendah secara signifikan dibandingkan kejadian PCO pada LIO hidrofilik (52,5%) dengan nilai  $p=0,022$  ( $p<0,05$ ) dan dengan waktu kejadian PCO kelompok LIO hidrofobik lebih tinggi jika dibandingkan LIO hidrofilik, meski secara statistik tidak signifikan ( $p>0,05$ ). Dengan kata lain, kelompok LIO hidrofobik menyebabkan kejadian PCO lebih rendah dengan waktu terjadinya PCO lebih lama dibandingkan LIO hidrofilik. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Iwase *et al.* (2011)<sup>9</sup> yang menyatakan bahwa kejadian PCO pada kelompok hidrofilik meningkat secara signifikan dengan bertambahnya waktu dibandingkan dengan kelompok hidrofobik pada 18 dan 24 bulan setelah operasi. Hasil penelitian Ayuningtyas dan Gondhowiardjo (2015)<sup>16</sup> menyatakan bahwa kejadian PCO pada kelompok LIO akrilik hidrofobik lebih rendah (6,2%) secara signifikan dibandingkan kelompok LIO akrilik hidrofilik (10,7%) 3 tahun pascaoperasi katarak.

Angka kejadian Nd:YAG laser menunjukkan bahwa kelompok LIO akrilik hidrofobik lebih rendah dibandingkan dengan kelompok LIO akrilik hidrofilik 3 tahun pascaoperasi katarak. Perbandingan angka kejadian Nd:YAG laser pada kelompok LIO hidrofobik 4,18% lebih rendah secara signifikan dibandingkan LIO hidrofilik yaitu 24,59% dengan  $p=0,040$ . Penelitian Vasavada *et al.* (2011)<sup>10</sup> menunjukkan angka kejadian Nd:YAG laser pada kelompok LIO hidrofilik sebanyak 12,9% sedangkan pada kelompok LIO hidrofobik tidak ada kejadian Nd:YAG laser pada 3 tahun pascaoperasi katarak. Penelitian sejenis juga menunjukkan kejadian Nd:YAG laser pada kelompok LIO hidrofilik sebesar 49% lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan LIO hidrofobik 34%.<sup>13</sup>

Penelitian meta-analisis dari 11 penelitian yang membandingkan LIO hidrofilik dan hidrofobik dalam mencegah PCO setelah operasi katarak menyatakan bahwa skor PCO dan kejadian Nd:YAG laser kapsulotomi dipengaruhi oleh biomaterial lensa intraokular. LIO hidrofobik secara keseluruhan unggul dalam menurunkan skor PCO dan kejadian Nd:YAG laser kapsulotomi.<sup>17</sup> Berdasarkan karakteristik bahan LIO, PCO terjadi lebih sering pada LIO hidrofilik dibandingkan LIO hidrofobik karena permukaan hidrofilik menyediakan dasar untuk proliferasi dan migrasi sel epitel lensa, sedangkan permukaan hidrofobik melekat erat ke posterior kapsul karena sifatnya yang sangat bioadhesif yang lebih banyak berikatan dengan fibronektin sehingga sel epitel lensa lebih sulit untuk bermigrasi.<sup>9,10,18,19</sup>

Selain faktor material, faktor lain yang berpengaruh terhadap kejadian PCO adalah desain, sifat permukaan panjang, diameter optik, tepi optik, desain haptik, bahan haptik, dan ukuran insisi.<sup>20</sup> Menurut Phai *et al.* (2019),<sup>21</sup> LIO dengan desain permukaan 3600 *square edged* secara signifikan dapat menurunkan kejadian PCO jika dibandingkan tanpa 3600 *square edged*. Penelitian Leydolt *et al.* (2013)<sup>22</sup> yang membandingkan 2 LIO hidrofobik yang memiliki desain serupa *single piece* dengan tepi tajam (*sharp edged*) dan sifat material berbeda menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dalam menurunkan kejadian PCO dan Nd:YAG laser 3 tahun pascaoperasi katarak. Desain tepi optik persegi (*square edged*) dan tajam (*sharp edged*) dapat menghambat migrasi sel epitel lensa ke sumbu visual sehingga dapat menghambat terjadinya PCO.<sup>21,22</sup>

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak memperhitungkan faktor lain selain material LIO. Beberapa faktor desain LIO telah disamakan antara kedua LIO dan hasil menunjukkan bahwa kejadian PCO dan Nd:YAG laser lebih tinggi pada kelompok



LIO akrilik hidrofilik dibandingkan LIO akrilik hidrofobik. LIO akrilik hidrofilik memiliki sifat yang mudah menyerap air (18–38%).<sup>3</sup> Sifatnya yang banyak mengandung air menyebabkan LIO hidrofilik tidak mudah melekat pada kapsul posterior sehingga memberikan peluang bagi sel epitel lensa untuk berproliferasi dan migrasi ke kapsul posterior yang menyebabkan terjadinya PCO.<sup>3,7,8</sup> LIO akrilik hidrofobik menyerap sangat sedikit air (<1%)<sup>3</sup> dan lebih banyak berikatan dengan fibronectin dibandingkan LIO hidrofilik. Bahan LIO hidrofobik yang berikatan dengan fibronectin menyebabkan LIO hidrofobik dapat melekat kuat pada kapsul dan menghambat proses migrasi sel epitel lensa sehingga dapat menurunkan kejadian PCO.<sup>19</sup>

### Simpulan

LIO akrilik hidrofilik dan LIO akrilik hidrofobik secara signifikan dapat meningkatkan tajam penglihatan, meskipun BCVA kelompok hidrofobik lebih baik apabila dibandingkan dengan kelompok LIO hidrofilik. LIO akrilik hidrofobik secara signifikan lebih baik apabila dibandingkan dengan LIO akrilik hidrofilik dalam menurunkan kejadian PCO, yaitu 19,7% dan 52,5% dengan waktu kejadian PCO LIO hidrofobik secara signifikan lebih lama dibandingkan LIO hidrofilik ( $p < 0,05$ ). Angka kejadian Nd:YAG laser pada LIO hidrofobik yaitu 4,18% lebih rendah secara signifikan dibandingkan pada LIO hidrofilik yaitu 24,59% dalam 3 tahun pascaoperasi katarak.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada atas dana penelitian yang diberikan. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh civitas

hospitalia RS Mata “Dr.Yap” Yogyakarta atas kesempatan, izin, dukungan dan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini.

### Pendanaan

Penelitian ini memperoleh dana dari hibah penelitian tesis dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

### Daftar Pustaka

1. Lindfield R, Kocur I, Limburg H, dan Foster A. Global initiative for the elimination of avoidable blindness, In: The epidemiology of eye disease. London: Imperial College Press; 2012.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
3. Nguyen J, Werner L. Intraocular lenses for cataract Surgery. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2017.
4. Khan B, Alam M, Shah MA, Bashir B, Iqbal A, Alam A. Complications of Nd: YAG laser capsulotomy. Pak J Ophthalmol. 2014;30(3):133–6. doi: 10.36351/pjo.v30i3.216
5. Kumar DJ, Pratap V, Chaubey P, Sharma J. Role of Nd: Yag Laser in the management of posterior capsular opacification. IOSR J Dental Med Sci. 2017;16(12):14–20. doi: 10.9790/0853-1612041420.

6. Findl O, Buehl W, Bauer P, Sycha T. Interventions for preventing posterior capsule opacification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2(3):CD003738 doi: 10.1002/14651858.CD003738.pub2
7. Argal S. Newer intraocular lens materials and design. *J Clin Ophthalmol Res*. 2013; 1(2):113. doi: 10.4103/2320-3897.112180
8. ÖzyolP, ÖzyolE, KarelF. Biocompatibility of intraocular lenses. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2017;47(4):221–5. doi: 10.4274/tjo.10437.
9. Iwase T, Nishi Y, Oveson BC, Jo YJ. Hydrophobic versus double-square-edged hydrophilic foldable acrylic intraocular lens: Effect on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1060–8. doi:10.1016/j.jcrs.2010.12.059
10. Vasavada AR, Raj SM, Shah A, Shah G, Vasavada V. Comparison of posterior capsule opacification with hydrophobic acrylic and hydrophilic acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1050–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.060
11. Gangwani V, Hirschall N, Koshy J, Crnej A, Nishi Y, Maurino V, et al. Posterior capsule opacification and capsular bag performance of a microincision intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(11):1988–92. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.05.035
12. Khurana AK, Raj A, Bahadur H. Comparison of posterior capsular opacification with hydrophilic and hydrophobic acrylic posterior chamber intraocular lens after cataract surgery. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(10):13–6. doi: 10.7860/JCDR/2017/28243.10761
13. Schriebl SM, Leydolt C, Stifter E, Menapace R. Posterior capsular opacification and Nd:YAG capsulotomy rates with the iMics Y-60H and Micro AY intra-ocular lenses: 3-year results of a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(4):342–34. doi: 10.1111/aos.12543
14. Jorge PdA, Jorge D, Ventura CV, Ventura BV, Lira W, Ventura MC, et al. Incidence of posterior capsule opacification following the implantation of a foldable hydrophilic acrylic intraocular lens: A 4 year follow-up study. *Arq Bras Oftalmol*. 2014;77(4):222–4. doi: 10.5935/0004-2749.20140057
15. Chang A, Kugelberg M. Posterior capsule opacification 9 years after phacoemulsification with a hydrophobic and a hydrophilic intraocular lens. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):164–8. doi: 10.5301/ejo.5000831
16. Ayuningtyas SP, Gondhowiardjo TD. Incidence and associated factors of posterior capsule opacification in pseudophakic patients at Cipto Mangunkusumo Hospital. *Med J Indones*. 2015;24(3):176–82. doi: 10.13181/mji.v24i3.1199
17. Li Y, Wang J, Chen Z, Tang X. Effect of hydrophobic acrylic versus hydrophilic acrylic intraocular lens on posterior capsule opacification: Meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e77864. doi: 10.1371/journal.pone.0077864
18. Zhao Y, Yang K, Li J, Huang Y, Zhu S. Comparison of hydrophobic and hydrophilic intraocular lens in preventing posterior capsule opacification after cataract surgery: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(44):e8301. doi: 10.1097/MD.00000000000008301
19. Huang Y-S, Bertrand V, Bozukova D, Pagnouille C, Labrugere C, et al. RGD surface functionalization of the hydrophilic acrylic intraocular lens material to control posterior capsular opacification. *PLoS One*. 2014;9(12):e114973. doi: 10.1371/journal.pone.0114973
20. Wu S, Tong N, Pan L, Jiang X, Li Y, Guo M, et al. Retrospective analyses of

- 
- potential risk factors for posterior capsule opacification after cataract surgery. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9089285. doi: 10.1155/2018/9089285
21. Pai HV, Pathan A, Kamath Y. A comparison of posterior capsular opacification after implantation of three different hydrophobic square edge intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(9):1424–7. doi: 10.4103/ijo.IJO\_219\_19
22. Leydolt C, Schriebl S, Stifter E, Haszcz A, Menapace R. Posterior capsule opacification with the iMics1 NY-60 and AcrySof SN60WF 1-piece hydrophobic acrylic intraocular lenses: 3-year results of a randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):375–81. doi: 10.1016/j.ajo.2013.04.007