



**-OBESITAS
-DISLIPIDEMIA
-HIPERURICEMIA
-SINDROMA
METABOLIK**

dr. Gerry Permadi,SpPD



OBESITAS



OBESITAS

- Definisi Obesitas berdasarkan WHO → akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan yang dapat mengganggu Kesehatan.
- Penyebab obesitas → ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan.
- Obesitas adalah masalah kesehatan masyarakat global yang semakin lama semakin meningkat.
- Pasien dengan obesitas memiliki risiko terjadinya berbagai komorbiditas, antara lain penyakit kardiovaskular (CVD), gangguan gastrointestinal, diabetes tipe 2 (T2D), gangguan sendi dan otot, masalah pernapasan, dan masalah psikologis, yang secara signifikan dapat mempengaruhi kehidupan sehari-hari serta meningkatkan risiko kematian.

Table 1 Obesity classification according to WHO and Asia-Pacific guidelines

	WHO (BMI)	Asia-Pacific (BMI)
Underweight	<18.5	<18.5
Normal	18.5–24.9	18.5–22.9
Overweight	25–29.9	23–24.9
Obese	≥30	≥25

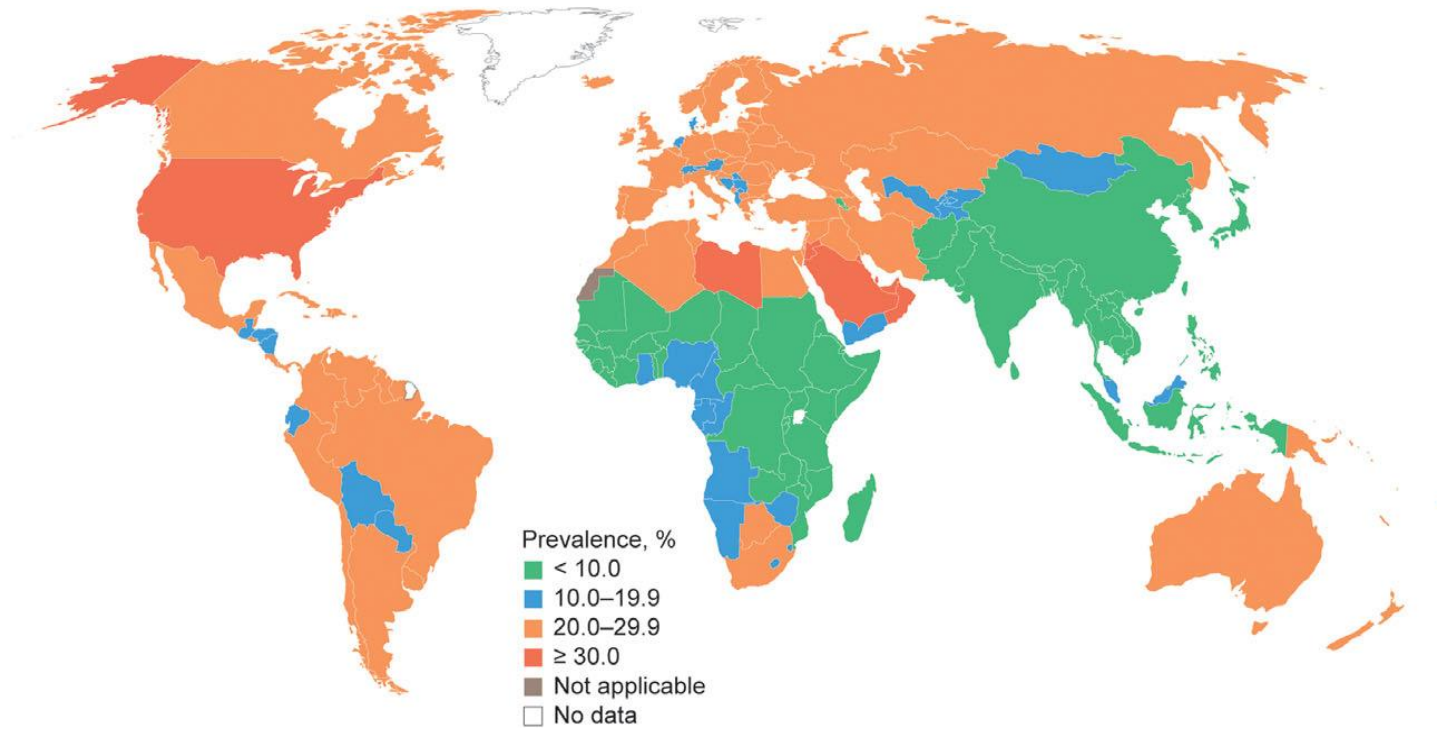
Abbreviations: WHO, World Health Organization; BMI, body mass index.

Table 1

BMI classification of adult weights based on WHO schema (*BMI = weight in kg/height in meters²*).

Classification	BMI (kg/ m²)	Risk of co-morbidities
B2.5 Underweight	<18.5	Low (but risk of other clinical problems increased)
Normal weight	18.5–24.9	Average
Overweight	25.0–29.9	Mildly increased
Obese	≥30	
Obese I	30.0–34.9	Moderate
Obese II	35.0–39.9	Severe
Obese III	≥40	Very severe

Klasifikasi Obesitas berdasarkan BMI



Prevalensi Obsitas tahun 2015 di berbagai negara

- Prevalensi Obesitas di dunia: 105 juta (1975) → 641 juta (2014)



Faktor Penyebab Obesitas

Table 1 Morbidities associated with obesity (Hamdy, 2016; Petry, Barry, Pietrzak, & Wagner, 2008; Pi-Sunyer, 2009; Sakai et al., 2005; Smith, Hulseley, & Goodnight, 2008; Yosipovitch, DeVore, & Dawn, 2007)

Class of event	Comorbidities associated with obesity
Cancer/malignancy	Postmenopausal breast, endometrial, colon and rectal, gallbladder, prostate, ovarian, endometrial renal cell, esophageal adenocarcinoma, pancreatic, and kidney cancer
Cardiovascular	Coronary artery disease, obesity-associated cardiomyopathy, essential hypertension, left ventricular hypertrophy, cor pulmonale, accelerated atherosclerosis, pulmonary hypertension of obesity, dyslipidemia, chronic heart failure (CHD), left ventricular hypertrophy (LVH), cardiomyopathy, pulmonary hypertension, lymphedema (legs)
Gastrointestinal (GI)	Gall bladder disease (cholecystitis, cholelithiasis), gastroesophageal reflux disease (GERD), reflux esophagitis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), fatty liver infiltration, acute pancreatitis
Genitourinary	Stress incontinence
Metabolic/endocrine	Type 2 diabetes mellitus, prediabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, and dyslipidemia
Musculoskeletal/orthopedic	Pain in back, hips, ankles, feet and knees; osteoarthritis (especially in the knees and hips), plantar fasciitis, back pain, coxavera, slipped capital femoral epiphyses, Blount disease and Legg-Calvé-Perthes disease, and chronic lumbago
Neurological and central nervous system (CNS)	Stroke, dementia idiopathic intracranial hypertension, and meralgia paresthesia
Obstetric and perinatal	Pregnancy-related hypertension, fetal macrosomia, very low birthweight, neural tube defects, preterm birth, increased cesarean delivery, increased postpartum infection and pelvic dystocia, preeclampsia, hyperglycemia, gestational diabetes (GDM)
Skin	Keratosis pilaris, hirsutism, acanthosis nigricans, and acrochondons, psoriasis, intertrigo (bacterial and/or fungal), and increased risk for cellulitis, venous stasis ulcers, necrotizing fasciitis, and carbuncles
Psychological	Depression, anxiety, personality disorder, and obesity stigmatization
Respiratory/pulmonary	Obstructive sleep apnea (OSA), Pickwickian syndrome (obesity hypoventilation syndrome), higher rates of respiratory infections, asthma, hypoventilation, pulmonary emboli risk
Surgical	Increased surgical risk and postoperative complications, deep venous thrombosis, including wound infection, pulmonary embolism, and postoperative pneumonia
Reproductive (Women)	Anovulation, early puberty, polycystic ovaries, infertility, hyperandrogenism, and sexual dysfunction
Reproductive (Men)	Hypogonadotropic hypogonadism, polycystic ovary syndrome (PCOS), decreased libido, and sexual dysfunction
Extremities	Venous varicosities, lower extremity venous and/or lymphatic edema

TATALAKSANA

- Target penurunan berat badan sebesar 5% -10% → terbukti secara signifikan memberikan hasil signifikan untuk mengurangi resiko Diabetes tipe 2, perbaikan dislipidemia, hiperglikemia, osteoarthritis, inkontinensia stres, GERD, hipertensi, dan PCOS.
- NAFLD dan OSA, setidaknya 10% penurunan berat badan diperlukan untuk mendapatkan perbaikan klinis.

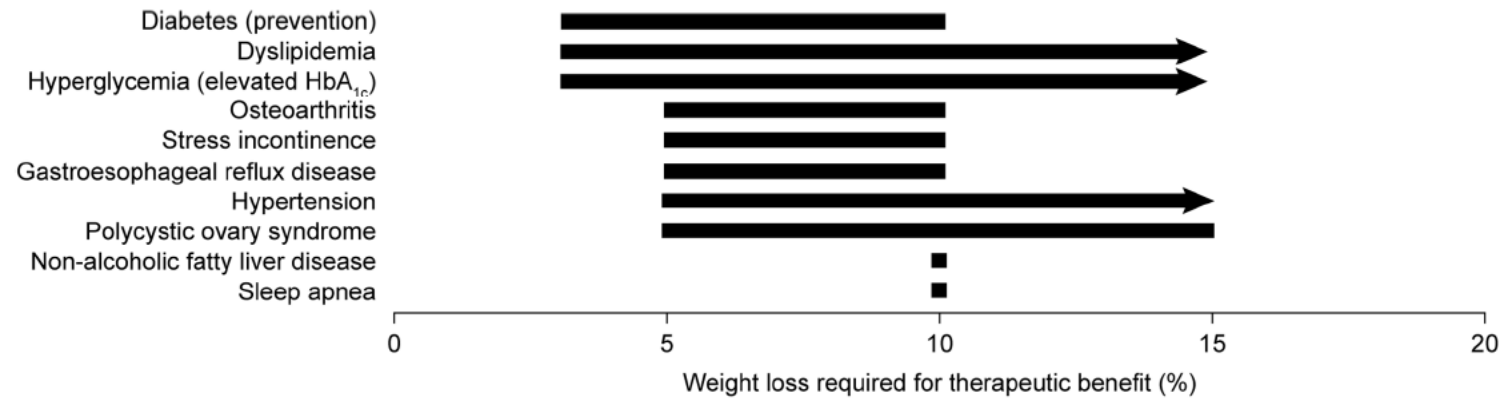


Figure 3 Benefits of modest weight loss. Lines demonstrate the ranges in which weight loss has been investigated and shown to have clinical benefits. Arrows indicate that additional benefits may be seen with further weight loss.
 Source. Figure adapted from Cefalu et al. (2015).

Diet

Mengurangi rata-rata 600 kalori per hari

Diet sehat yang terdiri dari:

- Buah dan sayur
- Karbohidrat kentang, roti, nasi, pasta, dan makanan bertepung lainnya (idealnya gandum utuh)
- Susu dan makanan olahan susu
- Protein berupa daging, ikan, telur, kacang-kacangan dan sumber protein non-susu lainnya
- Hanya sedikit makanan dan minuman yang tinggi lemak dan gula



OLAHRAGA

- Olahraga dibutuhkan untuk mempertahankan berat badan yang sehat
- Orang dewasa harus melakukan aktivitas intensitas sedang minimal 150 menit seminggu, dapat dibagi dalam beberapa kali kegiatan
- Aktivitas intensitas sedang adalah aktivitas yang meningkatkan detak jantung dan pernapasan namun masih dapat berbicara, detak jantung maksimal 64-77% detak jantung maksimal berdasarkan usia, seperti Jalan Cepat, Bersepeda, Berenang, Senam.

Table 2 Lifestyle factors associated with achieving and maintaining weight loss

Action	Percentage
Modified food intake	98
Increased physical activity ^a	94
Exercised on average for 1 h each day	90
Ate breakfast every day	78
Weighed themselves weekly	75
Watched less than 10 h of television weekly	62
Lost weight with the help of a weight-loss program	55

Note. Data from (NWCR, 2016).

^aWalking was the most common activity undertaken.



DISLIPIDEMIA




DISLIPIDEMIA

- Dislipidemia didefinisikan sebagai lipid plasma yang tidak normal, terjadi peningkatan trigliserida plasma yang abnormal, kolesterol total dan kolesterol LDL, serta penurunan kolesterol HDL.
- Dislipidemia adalah faktor risiko potensial utama untuk terjadinya penyakit kardiovaskular
- Prevalensi dislipidemia meningkat seiring bertambahnya usia.
- Pada tahun 2005-2008 diperkirakan 33,5% orang dewasa AS yang berusia > 20 tahun memiliki kadar LDL-C yang tinggi.

Tabel 3. Klasifikasi kadar lipid plasma^(6,9)

Kolesterol Total (mg/dl)	
• Diinginkan	<200
• Sedikit tinggi (borderline)	200-239
• Tinggi	≥240
Kolesterol LDL (mg/dl)	
• Optimal	<100
• Mendekati optimal	100-129
• Sedikit tinggi (borderline)	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat tinggi	≥190
Kolesterol HDL (mg/dl)	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60
Trigliserid (mg/dl)	
• Normal	<150
• Sedikit tinggi (borderline)	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat tinggi	≥500

- 
- Dislipidemia diklasifikasikan menjadi dislipidemia primer (genetik & paling umum pada anak-anak) atau sekunder (karena gaya hidup & umum pada orang dewasa).
 - Penyebab dislipidemia primer adalah mutasi gen tunggal atau ganda yang mengakibatkan kelebihan produksi atau gangguan pembersihan kolesterol TG & LDL, & produksi yang kurang atau pembersihan HDL yang berlebihan.
 - Penyebab paling penting dari dislipidemia sekunder adalah konsumsi alkohol yang berlebihan, gaya hidup yang tidak aktif dengan asupan makanan yang berlebihan dari lemak jenuh, kolesterol, & lemak trans.
 - Beberapa kondisi medis yang ditemukan terkait dengan dislipidemia sekunder → diabetes mellitus, penyakit ginjal kronis, sirosis bilier primer dan penyakit hati kolestatik

Tabel 5. Penyebab dislipidemia Sekunder⁽¹⁴⁾

Kelainan lipid	Kondisi Penyakit
K- Total dan LDL-K ↑	<ul style="list-style-type: none">• Hipotiroid• Sindroma nefrotik• Disgammaglobulinemia (Lupus, multiple myeloma)• Progestin atau terapi steroid anabolic• Penyakit kolestatik hati (primary biliary cirrhosis)• Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)
TG dan VLDL ↑	<ul style="list-style-type: none">• Gagal ginjal kronik• DM tipe 2• Obesitas• Konsumsi alkohol tinggi• Hipotiroid• Obat anti hipertensi (thiazide dan beta-blocker)• Terapi kortikosteriod• Kontrasepsi oral, estrogen atau kondisi hamil• Terapi inhibitor protease (untuk infeksi HIV)

TANDA DAN GEJALA

- Gejala klinik dan keluhan dislipidemia pada umumnya tidak ada
- Manifestasi klinik yang timbul biasanya merupakan komplikasi dari dislipidemia itu sendiri seperti PJK, Stroke atau Neuropati.
- Kadar TG yang tinggi (> 1000 mg/dL) dapat menyebabkan pankreatitis akut.
- Hipertrigliseridemia berat (> 2000 mg/dL) dapat menyebabkan arteri & vena retina tampak putih susu (lipemia retinalis).
- Tingkat lipid yang sangat tinggi juga dapat memberikan tampilan laktescent (seperti susu) pada plasma darah

TATALAKSANA

- Tatalaksana awal ialah modifikasi gaya hidup (Diet, aktivitas fisik, berhenti merokok)
- Statin → menghambat secara kompetitif enzim HMGCoA reductase contoh: Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin
- Fibrat → menurunkan sintesis TG di hati dan mengaktifkan enzim lipoprotein lipase. Contoh: Gemfibrozil, Fenofibrat
- Niacin → Menghambat enzim *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa
- Bile acid sequestrants → Menghambat absorpsi asam empedu pada sirkulasi enterohepatik. Contoh: cholestyramine, colestipol, colsevelam
- Asam Lemak Omega-3 → Menurunkan kadar trigliserida
- Ezetimibe → Menghambat absorpsi kolesterol oleh usus halus
- Inhibitor PCSK9 → Menginaktivasi Proprotein Convertase Subtilisin-kexin type 9 yang berperan dalam proses degradasi reseptor LDL. Contoh: Alirocumab dan Evolocumab yang diinjeksi setiap 2 atau 4 minggu secara subkutan

Tabel 7. Obat-obat hipolipidemik (14,16,24,25,26)

Golongan obat	Efek terhadap lipid	Efek Samping	Kontraindikasi
Statin	LDL ↓ 18-55 % HDL ↑ 5-15 % TG ↓ 7-30 %	Miopati, Peningkatan enzim hati	Absolut: penyakit hati akut atau kronik Relatif: penggunaan bersama obat tertentu
Bile acid sequestrant	LDL ↓ 15-30 % HDL ↑ 3-5 % TG tidak Beubah	Gangguan pencernaan, flatulen, konstipasi, Penurunan absorpsi obat lain	Absolut: Disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dl Relatif: TG > 200 mg/dL
Asam nikotinat	LDL ↓ 5-25 % HDL ↑ 15-35 % TG ↓ 20-50 %	Flushing, gout, hiperglikemia, hiperuricemia Gangguan pencernaan, hepatotoksitas	Absolut: penyakit liver kronik, penyakit gout yang berat Relatif: diabetes, hiperuricemia, ulkus peptikum
Fibrat	LDL ↓ 5%– 20%, HDL ↑ 10-20%, TG ↓ 30-50%	Dispepsia, batu empedu, miopati	Absolut: penyakit ginjal dan hati yang berat
Ezetemibe	LDL ↓ 10%– 18%, Apo B ↓ 11-16%,	Pada umumnya dapat ditoleransi oleh pasien	Penyakit hati atau peningkatan enzim hati
Inhibitor PCSK9	LDL ↓ 48-71%, non-HDL ↓ 49- 58%, Total K ↓ 36-42%, ApoB ↓ 42-55%	Faringitis, influenza, ISK, diare, bronkitis, mialgia, gatal	Belum ada data keamanan penggunaan obat ini untuk jangka panjang (lebih dari 3 tahun)
		pada daerah suntikan	
Asam lemak Omega-3	TG ↓ 27-45%, Total K ↓ 7- 10%, VLDL ↓ 20-42%, Apo B ↓ 4%, non- HDL ↓ 8-14%	Peningkatan LDL- K, pemanjangan waktu perdarahan, peningkatan enzim hati, gangguan saluran cerna	Pasien yang mendapat terapi anti koagulan, gangguan fungsi hati

Tabel 9. Klasifikasi Statin menurut ACC/AHA berdasarkan kemampuan menurunkan K-LDL (23,28)

Terapi statin High intensity	Terapi statin moderate intensity	Terapi statin low intensity
Memiliki rerata kemampuan menurunkan K-LDL \geq 50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan K- LDL 30 % - < 50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan kolesterol LDL < 30%
Atorvastatin 40 -80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10 - 20 mg Rosuvastatin 5 - 10 mg Simvastatin 20 - 40 mg Pravastatin 40 - 80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg (2x1) Pitavastatin 1- 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 - 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 - 40 mg

Tabel 8. Target terapi menurut panduan NCEP-ATP III ⁽²⁰⁾

Kelompok Risiko	Target Primer =K- LDL	Mulai terapi statin	Target sekunder= Non-HDL (bila kadar TG≥200)
Very high	<70	≥70	>100
High -PVK atau risiko yang disamakan PKV	<100	≥100	<130
Moderately High -non PKV namun ≥2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun 10-20%	<130	≥130	<160
Moderate - non PJK dengan ≥ 2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun <10%	<130	≥160	<160
Lower - non PKV dengan ≤1 faktor risiko	<160	≥190	<190





HIPERURISEMIA



HIPERURISEMIA

- Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar serum asam urat > 7 mg/dL
- Terjadi peningkatan kristalisasi asam urat serum pada kadar >6.8 mg/dL
- Hiperurisemia dapat diklasifikasikan sebagai simtomatis/bergejala (bila disertai gejala asam urat, urolitiasis atau nefropati urat akut), atau asimtomatik/tanpa gejala.
- Asam Urat diketahui memiliki hubungan dalam berbagai gangguan kesehatan.
- Peningkatan kadar serum UA dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan meningkatkan risiko beberapa penyakit seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas, sindrom metabolik, diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan penyakit gagal ginjal kronis (CKD)

- 
- Asam urat adalah asam lemah yang dihasilkan sebagai produk akhir metabolisme purin, yang merupakan partikel biologis penting seperti DNA, RNA, ATP, GTP, c-AMP dan NADH.
 - Sebagian besar serum UA berasal dari sumber endogen (misalnya pemecahan asam nukleat dan biosintesis purin de novo).
 - Produksi purin endogen harian diperkirakan berjumlah sekitar 500-600 mg, sedangkan asupan purin eksogen dengan diet kira-kira 100-200 mg per hari.
 - Produk makanan yang kaya purin termasuk daging (terutama jeroan seperti hati dan ginjal), ikan teri, kacang-kacangan, sarden, ragi, dan bir.

- 
- Ginjal memainkan peran kunci dalam menjaga keseimbangan metabolisme UA.
 - Hiperurisemia disebabkan oleh ketidakcukupan ekskresi ginjal pada sekitar 90% kasus dan 10% lainnya disebabkan oleh produksi berlebihan.
 - Ginjal mengekskresi sekitar 2/3 dari UA yang diproduksi setiap hari dan sisanya 1/3 dikeluarkan melalui saluran pencernaan.

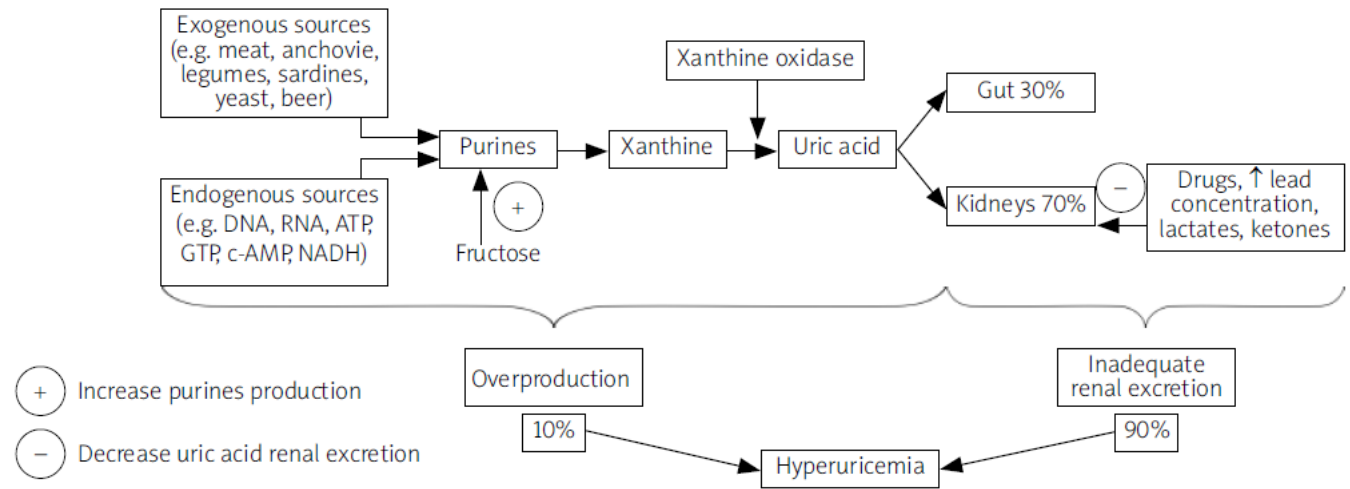


Fig. 1. Causes of hyperuricemia.

TATALAKSANA

- Modifikasi gaya hidup (mengurangi konsumsi daging merah, alkohol, minuman manis dan kopi)
- Obat penurun asam urat lini pertama: inhibitor xantin oksidase (seperti: allopurinol dan febuxostat). Obat-obatan ini memblokir transformasi prekursor UA menjadi UA. Yang paling umum digunakan obat adalah allopurinol, penghambat purin-selektif xanthine oxidase. Dosis awal yang biasa adalah 100 mg/hari.
- Uricosuric (contoh: URAT1 inhibitor: Probenecid) dosis awal 2x500 mg
- Obat lini kedua: Uricases seperti rasburicase atau pegloticase. Penggunaannya terbatas pada gout parah dan berulang. Uricases harus diberikan hanya sebagai monoterapi, dalam kasus inefisiensi obat lini pertama

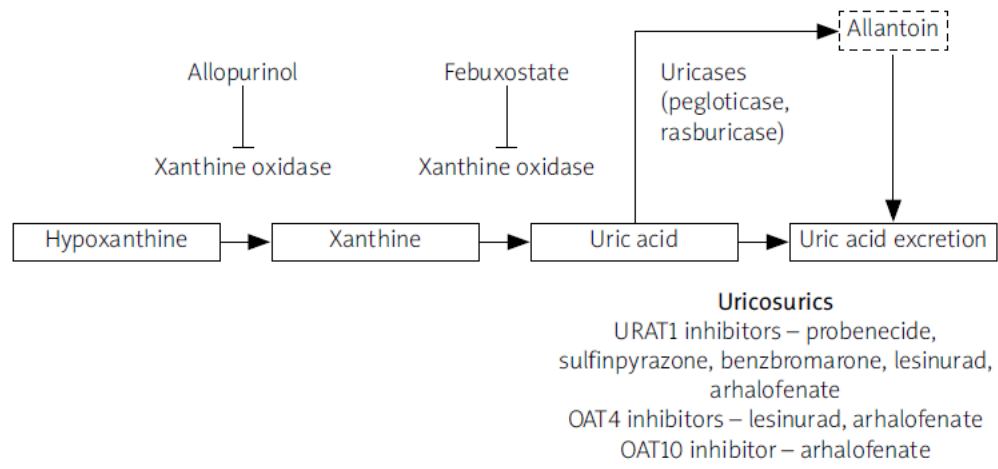
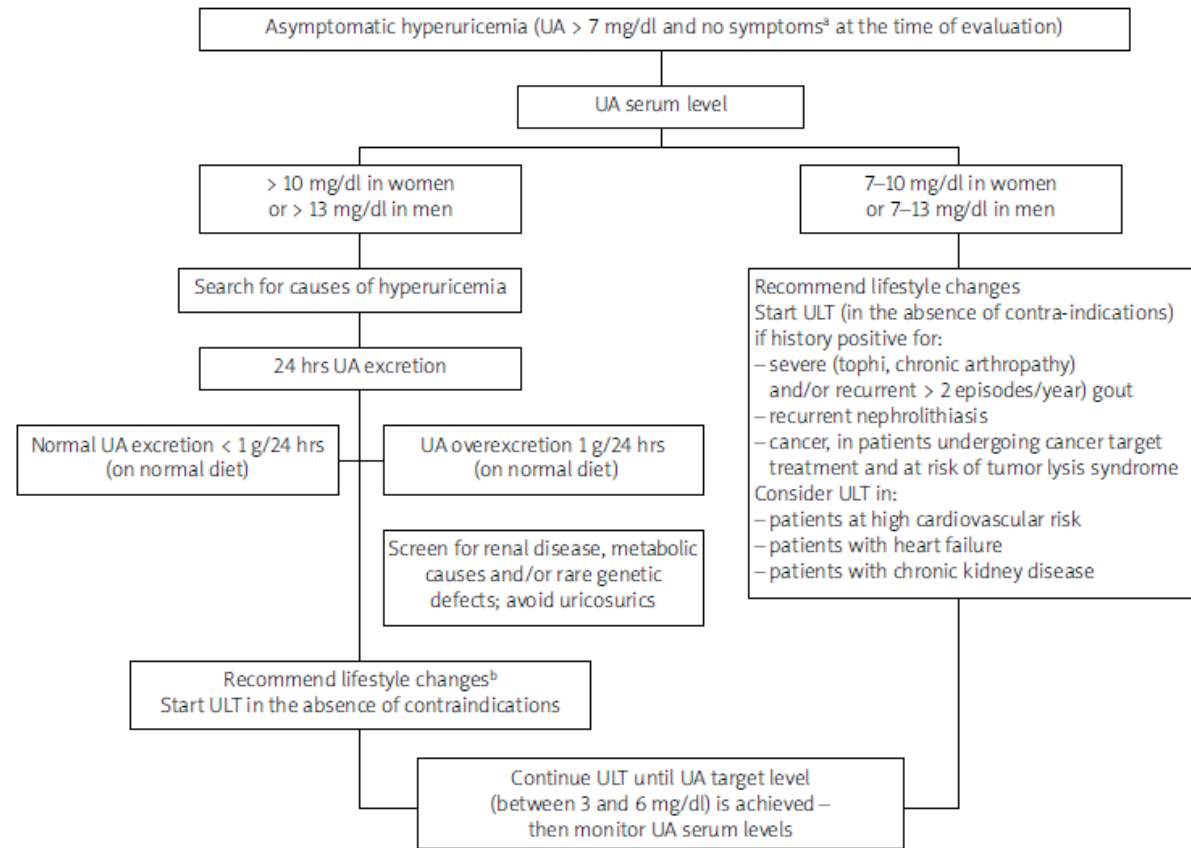


Fig. 2. Mechanism of action of urate-lowering drugs.

OAT4 – organic anion transporter 4, OAT10 – organic anion transporter 10, URAT1 – urate transporter 1.



^aSymptoms of gout, nephrolithiasis, acute uric nephropathy

^bLifestyle changes such as low-purine diet for all patients and gradual weight loss for obese patients

Fig. 4. Algorithm for management of asymptomatic hyperuricemia.

UA – uric acid, ULT – urate-lowering therapy.

Table II. ACR (2020), 3E Initiative (2014) and EULAR (2016) recommendations for management of hyperuricemia in patients with acute and chronic gout – differences [25–28]

Parameters	ACR	3E Initiative	EULAR
Maximum colchicine dose in the first 24 hours of an acute gout attack	1.8 mg	2.0 mg	1.5 mg
Indications for ULT	≥ 1 tophi; radiographic damage due to gout; ≥ 2 episodes/year; conditionally in coexisting chronic renal disease stage III–V or nephrolithiasis or UA > 9 mg/dl or infrequent recurrence (< 2 episodes/year)	Tophi; chronic gouty arthropathy	Tophi; chronic gouty arthropathy; > 2 episodes/year; diagnosis at the age of < 40; UA > 8 mg/dl; nephrolithiasis or other comorbidities
Initial allopurinol dose and mode of escalation	Initially 50–100 mg; adding 100 mg every 2–5 weeks	Initially 50–100 mg; adding 100 mg every 2–4 weeks	Initially 100 mg; adding 100 mg every 2–4 weeks
UA target level	< 6 mg/dl	< 6 mg/dl; < 5 mg/dl in the presence of tophi or chronic gouty arthropathy	< 6 mg/dl; < 5 mg/dl in the presence of tophi or chronic gouty arthropathy or > 2 episodes/year
Duration of secondary gout prophylaxis with small-dose colchicine or NSAIDs	At least 3–6 months	Depending on physician's judgement	6 months

3E – Evidence, Expertise, Exchange, ACR – American College of Rheumatology, EULAR – European League Against Rheumatism, NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug, UA – uric acid, ULT – urate-lowering therapy.



SINDROM METABOLIK

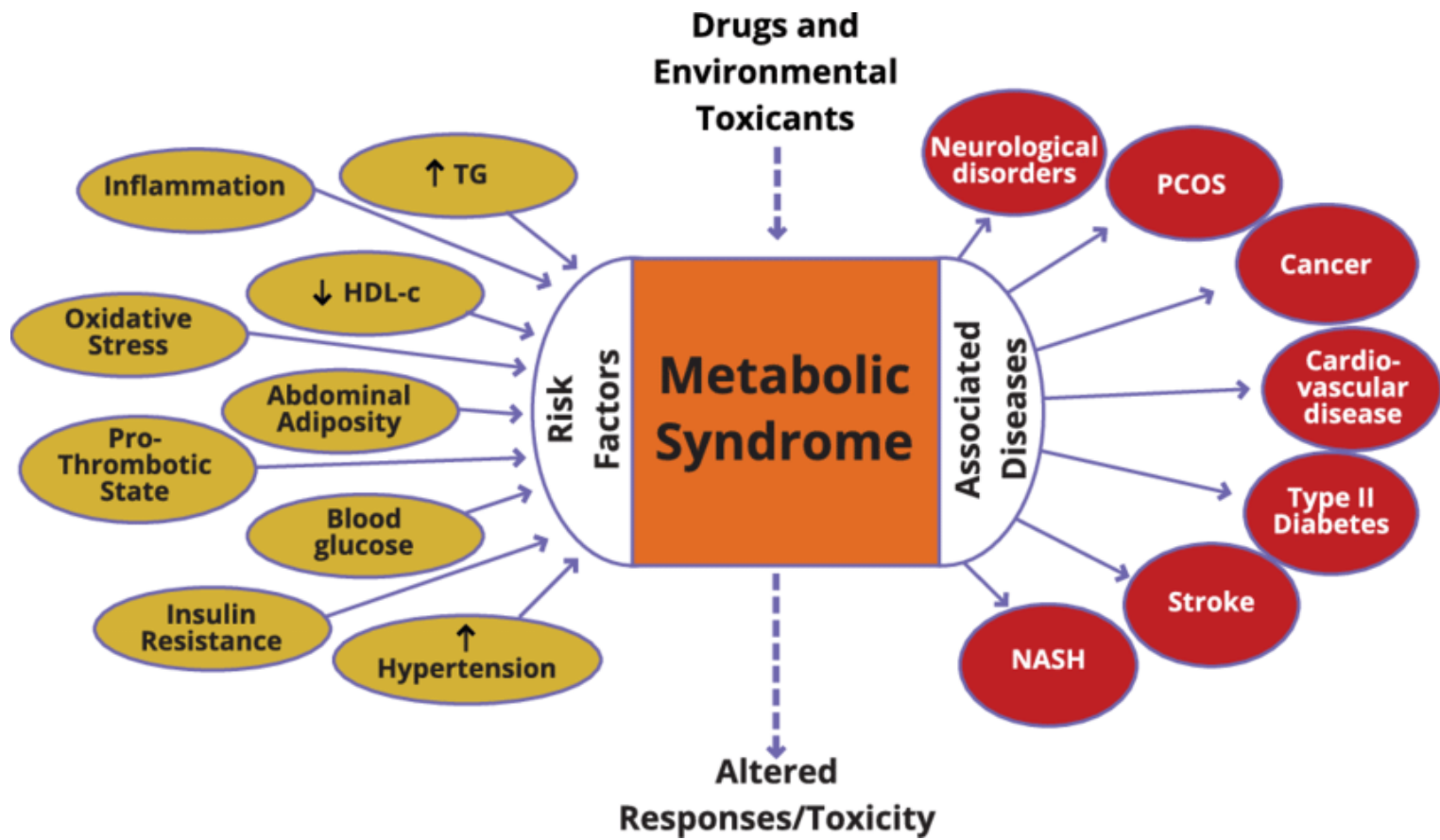


SINDROM METABOLIK

- Sindrom metabolik adalah akumulasi dari beberapa gangguan, yang bersama-sama meningkatkan risiko seseorang menderita penyakit kardiovaskular aterosklerotik, resistensi insulin, diabetes mellitus, dan komplikasi vaskular dan neurologis seperti penyakit serebrovaskular.
- Gangguan metabolisme menjadi sindrom metabolic jika pasien memiliki tiga hal berikut:
 - Lingkar pinggang lebih dari 40 inci pada pria dan 35 inci pada wanita
 - Trigliserida yang meningkat 150 mg/dL atau lebih besar
 - Penurunan kolesterol high-density lipoprotein (HDL) kurang dari 40 mg/dL pada pria atau kurang dari 50 mg/dL pada wanita
 - Peningkatan glukosa puasa 100 mg/dL atau lebih
 - Nilai tekanan darah sistolik 130 mmHg atau lebih tinggi dan/atau diastolik 85 mmHg atau lebih tinggi

FAKTOR RESIKO

- Faktor risiko penyebab sindrom metabolik adalah sebagai berikut:
 - Riwayat orangtua dengan penyakit kardiovaskular atau diabetes melitus tipe-2 (DMT2)
 - Riwayat diabetes melitus pada ibu selama kehamilan
 - Pola makan
 - Gaya hidup kurang gerak (*sedentary lifestyle*)
 - Faktor genetik dan lingkungan
 - Etnisitas
 - Paparan asap rokok




ETIOLOGI

- Etiologi yang mendasari sindrom metabolik adalah kelebihan berat badan/obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan kecenderungan genetik.
- Inti dari sindrom metabolik adalah penumpukan jaringan adiposa dan disfungsi jaringan yang pada gilirannya menyebabkan resistensi insulin.
- Sitokin proinflamasi seperti TNF, leptin, adiponektin, plasminogen activator inhibitor, dan resistin, dilepaskan dari jaringan adiposa, yang mengubah dan berdampak buruk pada sensitivitas insulin.
- Kerusakan jalur sinyal, defek reseptor insulin, dan defek sekresi insulin dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin.
- Seiring waktu, puncaknya ialah terjadi sindrom metabolik yang muncul sebagai kerusakan vaskular dan otonom



PREVALENSI

- Di Amerika Serikat, prevalensi sindrom metabolik pada orang dewasa 18 tahun dan lebih tua meningkat signifikan.
- Prevalensi terjadinya sindrom metabolic di Amerika Serikat berkisar 24% pada pria dan 23% pada wanita

- 
- Sindrom metabolik berdampak buruk pada beberapa sistem tubuh.
 - Resistensi insulin → kerusakan mikrovaskular → disfungsi endotel, resistensi vaskular, hipertensi, dan inflamasi dinding pembuluh darah.
 - Kerusakan endotel → penyakit aterosklerotik dan hipertensi.
 - Hipertensi → peningkatan resistensi dan kekakuan pembuluh darah yang menyebabkan penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung struktural seperti hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati, dan menyebabkan gangguan ginjal.
 - Akumulasi efek disfungsi endotel dan hipertensi akibat sindrom metabolik dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik.
 - Dislipidemia yang terkait dengan sindrom metabolik dapat mendorong proses aterosklerotik yang menyebabkan penyakit jantung iskemik simtomatik

TATALAKSANA

- Tatalaksana ditargetkan untuk mengobati kondisi yang berkontribusi terjadinya sindrom metabolik dan mengurangi faktor risiko.
- Diet dan olahraga
- Farmakoterapi:
 - Dislipidemia → Statin
 - Hipertensi → Obat anti hipertensi (CCB, ARB, B-blocker, ACE-i)
 - Resistensi Insulin/DM → OAD (SU, Biguanide, Insulin, GLP1-agonis, DPP4-inhibitor)



TERIMA KASIH