

Indonesian Medical Student Journal

JIMKI

Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

VOL 9.1
MAR - JULY 2021



Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan anugerah-Nya JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia Volume 9 Nomor 1 dapat terbit. JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia merupakan sebuah jurnal kesehatan berskala nasional yang telah terakreditasi pada berbagai database jurnal berskala nasional dan internasional, telah terverifikasi pada Open Journal System (OJS) dan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), serta berafiliasi dengan Badan Analisis dan Pengembangan Ilmiah Nasional Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (BAPIN-ISMKI). JIMKI hadir sebagai wadah mahasiswa kedokteran Indonesia dalam berbagi hasil temuan ilmiah berbasis penelitian untuk bidang keilmuan bidang kedokteran.

JIMKI Volume 9 Nomor 1 mencakup seluruh karya ilmiah yang telah melalui proses *peer-review*. Dalam proses penerbitannya, JIMKI bekerjasama dengan Mitra Bestari (Mitbes) yang ahli dalam bidangnya masing-masing dan BAPIN-ISMKI sebagai mitra utama JIMKI. Saya memberikan penghargaan sebesar-besarnya kepada Pimpinan Redaksi, Wakil Pimpinan Redaksi, Penyunting Pelaksana, Pimpinan dan pelaksana Tata Letak-Penyunting Tulisan, Pimpinan dan tim Humas, serta Pimpinan dan pelaksana Publikasi dan Promosi yang telah memberikan upaya yang maksimal dalam penerbitan jurnal ini. Saya juga berterimakasih kepada para mitra besari untuk setiap kontribusi yang sudah diberikan dalam proses penyuntingan artikel-artikel pada jurnal ini. Selain itu, saya mewakili JIMKI mengucapkan terima kasih untuk setiap penulis yang telah memercayai JIMKI sebagai media publikasi karya ilmiah. Semoga kedepannya JIMKI dapat terus menjadi wadah berkarya yang berkualitas bagi mahasiswa kedokteran, khususnya di Indonesia.

JIMKI merupakan sebuah platform jurnal bebas akses yang dapat dimanfaatkan oleh siapapun. Dalam rangka meningkatkan kualitas jurnal yang dapat JIMKI hadirkan kepada para pembaca, kami terbuka untuk setiap kritik dan saran membangun dari seluruh pihak. Semoga dengan hadirnya JIMKI Volume 9 Nomor 1 dapat memberikan manfaat bagi setiap pembaca dan mendorong setiap mahasiswa kedokteran untuk memulai membuat karyanya. Akhir kata, kami tunggu karya-karya terbaik pada edisi-edisi berikutnya. #JIMKInisasi

Ayers Gilberth Ivano Kalaij
Pimpinan Umum JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia

Penanggung Jawab

Muhammad Zuhri Fauzan
Universitas Trisakti

Pimpinan Umum

Ayers Gilberth Ivano Kalaj
Universitas Indonesia

Wakil Pimpinan Umum

Ahmad Razi Maulana
Universitas Sumatera Utara

Sekretaris-Bendahara

Bella Stevanny
Universitas Sriwijaya

Pimpinan Redaksi

Neema Putri Prameswari
Universitas Lampung

Penyunting Ahli

dr. Wendy Marlin Posumah, Sp.KK,
M.Kes
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

dr. Ferryan Sofan, M.Kes, Sp.THT-
KL
Universitas Sumatera Utara

dr. Risal Wintoko, Sp.B
Universitas Lampung

dr. Exsa Hadibrata, Sp.U
Universitas Lampung

dr. Imelda T Pardede, Sp.KK, M.Gizi
Universitas Riau

dr. Pringgodigdo Nugroho, SpPD-
KGGH
Universitas Indonesia

dr. Iswandi Darwis, M.Sc., Sp.PD
Universitas Lampung

dr. Catarina Budyono, Sp.PD
Universitas Mataram

dr. Nyoman Suryawati, M.Kes,
Sp.KK(K), FINSADV, FAADV
Universitas Udayana

Dr. Zainabur Rahmah, M.Si
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

dr. Wahyu Sulistya Affarah, MPH
Universitas Mataram

dr. Herpan Syafi'i Harahap,
M.Biomed, Sp.S
Universitas Mataram

dr. Seto Priyambodo, M.Sc
Universitas Mataram

Dr. dr. Riwanti Estiasari, Sp.S(K)
Universitas Indonesia

Prof. DR. Dr. Aldy Safruddin
Rambe, Sp.S(K)
Universitas Sumatera Utara

Penyunting Pelaksana

Faisal Rohmadhiyaul Haq
Universitas Lampung

Rivaldo Go
Universitas Hasanuddin

Rachma Hermawan
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

Abiyyu Didar Haq
Universitas Mataram

Nathaniel Gilbert Dyson
Universitas Indonesia

Arya Marganda Simanjuntak
Universitas Riau

I Ketut Agus Dharmayasa
Universitas Udayana

Visakha Vidyadevi Wiguna
Universitas Mataram

Nabilah Nurul Fitri
*Universitas Pembangunan Nasional
Veteran Jakarta*

Shafira Dyah Setyawati
Universitas Mataram

Siti Fadilla
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Humas

Valerie Josephine Dirjayanto
Universitas Indonesia

Siti Silvia Nur Shofa
Universitas Padjajaran

Iqlima Hana Salsabila
Universitas Sebelas Maret

Irsyadina Hasana Bharata
Universitas Mataram

Tata Letak

Hanifa Zahra Besri
Universitas Andalas

Rahmalik Valent Miliano
Universitas Gadjah Mada

Natasya Febrilia Yulianti
Universitas Jember

Putri Chalya F
Universitas Sumatera Utara

Publikasi dan Promosi

Muhammad Mikail Athif Asyura,
Universitas Indonesia

Nurin Nur Ali Yuni
Universitas Sriwijaya

Laksono Bagus
Universitas Sumatera Utara

Sambutan Pimpinan Umum	ii
Susunan Pengurus.....	iii
Daftar Isi.....	v

Penelitian

Hubungan Tingkat Stres dan Pemakaian <i>Bb Cream</i> dengan Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta tahun 2021 <i>Ramadhina Tria Sesanti, Ratih Pramuningtyas</i>	1
Efek Radioterapi Terhadap Jumlah Leukosit, Trombosit Dan Hemoglobin Pasien Karsinoma Nasofaring di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Periode 2016-2018 <i>Eddy Zulfikar, Imam Hermansyah, Aton Prasetya Sibala, William Chandra Papendang, Ahmad Fachry Toaha, Yuyun Widaningsih</i>	8

Tinjauan Pustaka

Hubungan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler Pasien Kanker Payudara Invasif: Telaah Sistematis <i>Yosef Yantamajaya Simbolon, Pimpin Utama Pohan</i>	15
Potensi Chimeric Antigen Receptor T Cell (Car-T Cell) dengan Target Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Termodifikasi CRISPR/Cas9 sebagai Terapi Kanker Prostat <i>Ali Habibi, Siti Zulaikha Risqiyani, Dwi Ari Santi Putri</i>	23
Analisis Potensi Nanopartikel Seng Oksida Sebagai Terapi Alternatif terhadap Uropathogenic Escherichia Coli Penyebab Infeksi Saluran Kemih <i>Kelvin Kohar, Grady Krisandi, Stephanie Amabella Prayogo</i>	38
Faktor-Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi <i>Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)</i>: Sebuah Kajian Literatur <i>Abiyyu Didar Haq, Adli Putra Nugraha, Febby Anggy, Fiana Damayanti, I Komang Gede Andhika Wibisana, Ni Putu Visty Widhiani, R.R Ditya Mutiara Syifa, Cut Warnaini</i>	48
CAR-T-ICI: Kombinasi <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i> Dengan <i>Immune Checkpoint Inhibitor Anti PD-1</i> Selaku Pilihan Terapi Terbaru Kanker Kolorektal <i>Eddy Zulfikar, Imam Hermansyah</i>	56

Fototerapi 405 nm <i>Blue Light Laser</i> sebagai Alternatif Terapi Gonore Koinfeksi Klamidiasis Resisten Antibiotik <i>Alfiani Zukhruful Fitri R, Clara Alverina</i>	69
Potensi Biomarka Metilasi Cell-Free DNA sebagai Modalitas Deteksi Dini Kanker Paru <i>Muhammad Yusuf, Nasim Amar, Shintya Octaviana Baliulina</i>	77
Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Obesitas sebagai Faktor Komorbiditas Utama terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur <i>Luh Ade Dita Rahayu, Jannatul Cahya Admiyanti, Yumna Iftinan Khalda, Fatikha Rudia Ahda, Nur Feby Febiana Agistany, Sastraningsih Setiawati, Nabila Indah Shofiyanti, Cut Warnaini</i>	90
Circulating Micrnas sebagai Novel Biomarker untuk Diagnosis Pasien Acute Ischemic Stroke: Sebuah Kajian Sistematis <i>Arman Caesar Ramadhan, Nur Fatimah Azzahra Latif, Muhammad Ainul Yaqin</i>	98
Potensi Ekstrak Daun <i>Camellia Sinensis</i> sebagai Upaya Preventif terhadap Serangan Asma <i>Angelica Riadi Alim Suprpto</i>	110
Faktor Prediktif Prognosis Pasien Dengan Ensefalopati Hipoglikemia <i>Debby Cinthya D Valentina, Rama Agung Prakasa</i>	117
Hubungan Kebiasaan Merokok dan Konsumsi Kafein dengan Kejadian Osteoporosis pada Usia Lanjut <i>Dwi Nonita Nugraheni, Sri Wahyu Basuki, Anika Candrasari, Budi Hernawan</i>	124
Advertorial	
Potensi Biosuplemen Sinbiotik dalam Soygurt sebagai Terapi Adjuvan pada Pasien Nefropati Diabetik <i>Ratna dwi krismondani</i>	132
Laporan Kasus	
Hemiparesis Alternans: Laporan Kasus <i>Mutia Diah Pratiwi, Fidha Rahmayani</i>	143

HUBUNGAN TINGKAT STRES DAN PEMAKAIAN *BB CREAM* DENGAN KEJADIAN AKNE VULGARIS PADA MAHASISWI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA TAHUN 2021

Ramadhina Tria Sesanti¹, Ratih Pramuningtyas²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Ramadhina Tria Sesanti

Email author:

ramadhina325@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.358

Latar belakang: Akne vulgaris adalah penyakit kulit yang banyak terjadi pada sekitar 80-100% populasi pada usia 15-18 tahun ke atas. Menurut studi *Global Burden of Disease (GBD)*, akne vulgaris mengenai 85% orang dewasa muda berusia 12-25 tahun. Penyakit ini menyebabkan depresi dan kecemasan. Etiologi dari akne belum diketahui secara pasti, tetapi pada usia pubertas dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, yaitu meningkatnya hormon androgen, penggunaan kosmetik, personal hygiene, pola tidur yang buruk dan stres.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan tingkat stres dan pemakaian *BB Cream* terhadap kejadian akne vulgaris pada mahasiswa FK UMS angkatan 2018.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan secara daring dengan menggunakan *google form* dan dilakukan pada bulan Januari 2021 pada mahasiswa FK UMS angkatan 2018. Besar subjek pada penelitian ini adalah 33 responden yang sesuai dengan kriteria restriksi dan pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*. Pengambilan data tingkat stres dan pemakaian *BB Cream* menggunakan kuesioner dan kejadian akne vulgaris dengan diagnosis oleh dokter umum. Data dianalisis menggunakan uji *chi-square* dan uji regresi logistik.

Hasil: Hasil uji *chi-square* didapatkan tingkat stres $p=0,001$, pemakaian *BB Cream* $p=0,003$. Hasil uji regresi logistik pada stres menunjukkan nilai $p = 0,010$ dan pemakaian *BB cream* $p = 0,027$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Tingkat stres dan pemakaian *BB cream* mempengaruhi kejadian timbulnya akne vulgaris.

Kata Kunci: Akne Vulgaris, *BB Cream*, Tingkat Stres

THE RELATIONSHIP OF STRESS AND USE *BB CREAM* OF THE OCCURRENCE OF ACNE VULGARIS IN STUDENT AT UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SURAKARTA FORCES MEDICAL 2018

ABSTRACT

Introduction: *Acne vulgaris* is a skin disease that is prevalent in approximately 80-100 % of the population aged 15-18 years and over. Based on *Global Burden of Disease (GBD)*, *acne vulgaris* affects 85% of young adults aged 12-25 years. This disease causes depression and anxiety. The etiology of *acne* is not known with certainty, but at puberty it is influenced by several risk factors, namely increased androgen hormones, use of cosmetics, personal hygiene, poor sleep patterns and stress.

Objective: To determine the relationship between stress levels and use of BB Cream on the incidence of acne vulgaris on students of FK UMS 2018.

Methods: The study design used a cross sectional study and it was conducted in January 2021 on students of FK UMS 2018. The subjects in this study were 33 respondents who fit the restriction criteria and the sampling used purposive sampling technique. Stress level data and use of BB Cream using a questionnaire. Data on the incidence of acne vulgaris with diagnosis by a general practitioner. The data were analyzed using the test chi-square and logistic regression test.

Results: Chi-square test result obtained stress level $p=0.001$, use bb cream $p=0.003$. The results of the logistic regression test on stress showed the value of $p = 0.010$ and the use of BB cream $p = 0.027$ ($p<0.05$).

Conclusion: Stress levels and the use of BB cream affect the occurrence of acne vulgaris.

Keywords: Acne Vulgaris, BB Cream , Stress Level

1. PENDAHULUAN

Akne Vulgaris (AV) adalah peradangan kronik dari kelenjar pilosebacea dengan gambaran klinis berupa kelainan *polimorfik* dari kulit yang terdiri dari komedo, pustul, nodul dan jaringan parut, baik jaringan parut yang hipertrofik ataupun hipotrofik.^[1] Akne vulgaris bukan merupakan penyakit yang bersifat gawat darurat, namun penyakit ini cukup mengkhawatirkan karena berhubungan dengan kejadian depresi dan kecemasan yang dapat mempengaruhi kepribadian dari seseorang. Kejadian AV dapat dialami baik oleh remaja, dewasa bahkan sampai tua.^[2]

Pada wanita kejadian AV lebih sering dialami dari usia 14-15 tahun ke atas.^[3] Menurut studi *Global Burden of Disease (GBD)*, akne vulgaris mengenai 85% orang dewasa muda berusia 12–25 tahun. Penelitian di Jerman menemukan 64% usia 20-29 tahun dan 43% usia 30-39 tahun menderita akne vulgaris.^[4] Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat tercatat ada 69% kejadian AV pada usia 15-18 tahun. Penelitian yang dilakukan di Asia, menunjukkan prevalensi kejadian AV yang cukup tinggi. Penelitian di Jepang, kejadian AV pada remaja prevalensinya sebesar 58,6%. Di Cina, tepatnya di Distrik Zhou Hai Provinsi Guangdong, didapatkan prevalensi sebesar 53,5% AV pada remaja. Sementara itu di Indonesia, pada catatan KSDKI (Kelompok Sudi Dermatologi Kosmetika Indonesia) menunjukkan sebanyak 83-85% penderita AV adalah perempuan usia 14- 17 tahun dan laki-laki pada usia 16-19 tahun.^[5] Data instalasi rawat jalan

pada RSUD Dr. Soetomo Surabaya Jawa Timur menunjukkan bahwa kasus AV adalah kasus yang mendominasi yaitu sebanyak 1.376 pasien.^[6]

Etiologi dari AV belum di ketahui dengan pasti, tetapi kejadian AV pada usia pubertas dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, yaitu meningkatnya hormon androgen, penggunaan kosmetik, personal hygiene yang buruk, pola tidur yang tidak baik seperti tidur larut malam dan stres.^[7] Stres adalah suatu keadaan adanya ketidaksesuaian antara tuntutan yang diterima dan kemampuan untuk mengatasinya.^[8]

Kondisi psikis atau keadaan jiwa dapat berupa stres, dan stres tersebut dapat mengakibatkan eksaserbasi AV. Eksaserbasi ini disebabkan oleh meningkatnya produksi hormon androgen dari kelenjar adrenal dan sebum yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya penyumbatan pada kelenjar sebacea dan terbentuk mikrokomedo.^[9] Pada penelitian terakhir di California didapatkan 67% dari 215 mahasiswa yang telah lulus dari fakultas kedokteran mempercayai bahwa stres sangat berperan terhadap timbulnya akne. Selain itu 74% dari pasien dengan AV dan teman ataupun saudara mempercayai bahwa kecemasan merupakan faktor timbulnya akne.^[10]

Selain stres, AV juga dapat terjadi karena pemakaian dari kosmetik. Salah satu bentuk kosmetik yang sering digunakan di masyarakat adalah *BB Cream (Blemish Balm Cream)*. *BB Cream* adalah produk yang terdiri dari pelembab, tabir surya, penyamar noda dan alas bedak yang di racik dalam

bentuk *Cream*. *BB Cream* berfungsi untuk meratakan warna kulit wajah, mencerahkan,

melembabkan, melindungi dari sinar matahari dan menyamarkan kerutan. *BB Cream* berkaitan dengan kejadian AV jika mengandung bahan zat pengawet dan zat pewarna seperti *Ascorbyl glucoside*, *Nylon-12*, *Isononyl isononanoate* yang cenderung dapat menutup pori-pori dan dapat menyebabkan timbulnya akne.^[11]

Kosmetik yang mengandung bahan komedogenik yang dapat menutup pori-pori selain *BB Cream* adalah *foundation*. Kandungan yang terdapat pada *foundation* seperti lanolin mengandung minyak yang akan bertindak sebagai minyak alami dan mengakibatkan produksi sebum meningkat. Hal tersebut dikarenakan bahan-bahan kimia yang terkandung dalam *foundation* dapat menyumbat pori-pori.^[5] Perbedaan dari *BB Cream* dengan *foundation* adalah tekstur dari keduanya. *Blemish Balm Cream* mempunyai tekstur yang lebih ringan daripada *foundation* sehingga lebih cocok digunakan untuk dasar makeup sehari-hari.^[12]

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Andriana (2014) menyatakan terdapat hubungan antara penggunaan *BB Cream* terhadap kejadian AV dengan didapatkan hasil yang bermakna, yaitu ($p\text{-value} < 0,05$) dan didapatkan nilai OR sebesar 32. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tooy *et al.*, 2019 didapatkan hasil yang berkebalikan yaitu tidak terdapat hubungan antara penggunaan *BB Cream* terhadap kejadian AV pada mahasiswa FK Sam Ratulangi angkatan 2015 dan 2016 dengan hasil uji *Chi-Square* menunjukkan Exact Sig. (0.267).^[13]

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sutrisno, 2020 dengan judul Hubungan Tingkat Stres Dengan Keparahan AV yang dilakukan di Klinik Rawat Jalan Dermatologi dan Venereologi RSUD Universitas Sumatera Utara dari bulan Oktober sampai dengan Desember 2019 didapatkan hasil yang bermakna, yaitu dari total 100 sampel yang diperiksa, mayoritas penderita akne vulgaris berusia 17-25 tahun (71%) dan

sebagian besar berjenis kelamin perempuan (68%). Mayoritas subjek penelitian diklasifikasikan dengan akne vulgaris sedang (45%), diikuti oleh ringan (43%) dan berat (12%). Skala stres rendah (44%) paling banyak ditemukan pada penelitian ini, diikuti oleh skala stres sedang (29%) dan tinggi (27%). Ada hubungan positif antara skala stres dengan beratnya akne vulgaris ($r = 0,456$; $p = 0,001$).^[14] Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui "Hubungan Tingkat Stres dan Pemakaian *BB Cream* terhadap Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta Angkatan 2018". Berdasarkan literatur yang ditemukan belum ada yang meneliti Hubungan Tingkat Stres dan Pemakaian *BB Cream* terhadap Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMS Angkatan 2018.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Metode penelitian ini digunakan untuk melihat hubungan antara stres dan pemakaian *BB cream* sebagai variabel bebas dengan kejadian akne vulgaris sebagai variabel terikat dalam satu waktu. Penelitian ini dilakukan secara *online* dengan melakukan pengisian kuesioner menggunakan *google form*. Waktu pelaksanaannya adalah bulan Januari 2021. Subjek dari penelitian ini adalah Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta sebanyak 33 responden dan telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UMS dengan nomor 3437/B.1/KEPK-FKUMS/III/2021. Kriteria restriksi pada penelitian ini mencakup kriteria inklusi yang terdiri dari : Mahasiswa FK UMS angkatan 2018, bersedia untuk menyetujui *inform consent*, dan sedang mengalami AV baik ringan, sedang dan berat. Kriteria eksklusi terdiri dari : Mahasiswa yang sedang menjalani terapi AV, menggunakan obat-obatan *kortikostereoid* baik oral ataupun topikal mahasiswa yang memiliki riwayat AV dalam keluarga dan dalam fase

menstruasi (bagi perempuan). Responden pada penelitian ini dipilih dengan teknik *purposive sampling*. Pengambilan data stres menggunakan kuesioner DASS 42, data BB cream dengan kuesioner penggunaan *BB cream*, dan data akne vulgaris dengan dilakukan diagnosis oleh dokter umum melalui media daring. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer. Analisis bivariat menggunakan *chi-square*. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik. Penelitian ini telah mendapat persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Variabel	Jumlah	Present ase (%)
Stres		
Tidak stres	18	54,5
Stres	15	45,5
BB cream		
Tidak	15	45,5
Menggunakan		
Menggunakan	18	54,5
akne vulgaris Tidak	17	51,5
akne vulgaris	16	48,5
Akne vulgaris		

3. HASIL PENELITIAN

3.1 Karakteristik Responden

Tabel 2. Hasil Analisis Bivariat Stres dan Akne Vulgaris

Akne vulgaris			Nilai P	Nilai OR			
Stress	Normal	N	14	4	18	0,001	14,000
		%	42,4%	12,1%	54,5%		
	Stres	N	3	12	15		
		%	9,1%	36,4%	45,5%		
	Total	N	17	16	33		
		%	51,5%	48,5%	100%		

Tabel 3. Hasil Analisis Bivariat Stres dan Akne Vulgaris

Akne Vulgaris			Nilai P	Nilai OR			
BB cream	Tidak	N	12	3	15	0,003	10,400
		%	36,4%	9,1%	45,5%		
	Ya	N	5	13	18		
		%	15,2%	39,4%	54,5%		
	Total	N	17	16	33		
		%	51,5%	48,5%	100%		

Data dari tabel 1 menunjukkan jumlah responden dalam penelitian adalah sebanyak 33 mahasiswa. Mayoritas mahasiswa tidak stres sebanyak 18 (54,5%) mahasiswa, yang menggunakan BB cream sebanyak 18 (54,5%) dan yang tidak mengalami aknevulgaris sebanyak 17 (51,5%) mahasiswa.

3.2 Analisis Bivariat Stres dan Akne Vulgaris

Pada tabel 2 menunjukkan data bahwa dari 18 responden yang tidak mengalami stres terdapat 14 responden yang tidak mengalami akne vulgaris (42,4%). Dari 15 responden yang mengalami stres terdapat 12 responden yang mengalami akne vulgaris (36,4%). Pada uji statistik menunjukkan adanya hubungan antara stres terhadap

timbulnya akne vulgaris yang signifikan ditunjukkan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) dan nilai OR sebesar 14,000 yang artinya bahwa responden yang mengalami stres memiliki kemungkinan 14 kali lebih mungkin terhadap timbulnya akne vulgaris.

Pada tabel 3 menunjukkan data bahwa dari 15 responden yang tidak menggunakan BB cream terdapat 12 responden yang tidak mengalami akne vulgaris (36,4%). Dari 18 responden yang menggunakan BB cream terdapat 13 responden yang mengalami akne vulgaris (39,4%). Pada uji statistik menunjukkan adanya hubungan antara stres terhadap timbulnya akne vulgaris yang signifikan ditunjukkan dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) dan nilai OR sebesar 10,400 yang artinya bahwa responden yang menggunakan BB cream memiliki kemungkinan 10,4 kali lebih mungkin terhadap timbulnya akne

vulgaris.

3.3 Analisis Bivariat Pemakaian BB cream dan Akne Vulgaris

Pada tabel 3 menunjukkan data bahwa dari 15 responden yang tidak menggunakan BB cream terdapat 12 responden yang tidak mengalami akne vulgaris (36,4%). Dari 18 responden yang menggunakan BB cream terdapat 13 responden yang mengalami akne vulgaris (39,4%). Pada uji statistik menunjukkan adanya hubungan antara stres terhadap timbulnya akne vulgaris yang signifikan ditunjukkan dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) dan nilai OR sebesar 10,400 yang artinya bahwa responden yang menggunakan BB cream memiliki kemungkinan 10,4 kali lebih mungkin terhadap timbulnya akne vulgaris

Tabel 4. Hasil Analisis Multivariat

Variabel	Koefisien	Nilai p	Exp (B)	95.% C.I for EXP (B)	
				Minimal	Maximal
Stres	2,465	0,010	11,766	1,783	77,625
BB Cream	2,146	0,027	8,548	1,274	57,365
Konstanta	-2,389	0,008	0,092		

3.4 Analisis Multivariat

Pada tabel 4 menunjukkan hasil uji regresi logistik pada variabel stres menunjukkan nilai $p = 0,010$ ($p < 0,05$) yang menyatakan ada hubungan antara stres dan timbulnya akne vulgaris dan pada variabel *BB cream* menunjukkan nilai $p = 0,027$ ($p < 0,05$) yang menyatakan ada hubungan antara penggunaan *BB cream* dan timbulnya akne vulgaris. Nilai OR (exp.B) variabel tingkat stres sebesar 11,766 yang artinya bahwa responden yang mengalami stres memiliki kemungkinan 11,766 kali lebih mungkin terhadap timbulnya akne vulgaris. Nilai OR (exp.B) variabel *BB cream* sebesar 8,548 sehingga responden responden yang menggunakan *BB cream* memiliki kemungkinan sebesar 8,548 kali terhadap timbulnya akne vulgaris.

bivariat dengan menggunakan *chi-square* didapatkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) dan nilai OR sebesar 14,000 yang berarti bahwa H1 terhadap penelitian ini diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat stres dengan kejadian akne vulgaris. Hal ini sejalan dengan penelitian bahwa terdapat hubungan positif yang signifikan antara hubungan timbulnya akne vulgaris dengan tingkat stres pada mahasiswa tingkat III Fakultas Kedokteran Islam Bandung dengan didapatkan nilai p sebesar 0,01 ($p < 0,05$)^[15]. Stres berhubungan erat dengan sekresi hormon-hormon, neuropeptides, dan sitokin inflamasi yang dapat mempengaruhi eksaserbasi akne vulgaris dengan mengubah aktivitas unit *pielosebacea*. Ketika mengalami stres maka sistem saraf akan mengaktifkan saraf simpatis untuk menstimulasi sekresi dari hormon adrenalin dan kortisol yang akan

4. PEMBAHASAN

Pembahasan hasil analisis

mengaktifkan hormon lain salah satunya adalah hormon androgen. Hormon androgen dapat menstimulasi hiperproliferasi keratinosit dan mempengaruhi sekresi dari sebum. Sebum yang dihasilkan akan dipecah oleh bakteri *P.acne* menjadi asam lemak bebas yang akan menjadi tempat pertumbuhan bakteri *P.acne* yang akan menyebabkan inflamasi. Kolonisasi dari *P.acne* yang terus menerus akan menyebabkan perluasan pada unit folikular, sehingga dapat merusak dinding folikular yang akan menimbulkan tanda inflamasi bahkan menimbulkan scar^[16].

Hasil analisis bivariat dengan menggunakan *Chi Square* didapatkan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) dan nilai OR sebesar 10,400 yang berarti bahwa H1 terhadap penelitian ini diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian *BB cream* dengan kejadian akne vulgaris. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya menunjukkan hubungan yang signifikan antara penggunaan *BB cream* terhadap kejadian akne vulgaris pada remaja putri di SMA Negeri 10 Bandar Lampung (OR=32 dan $p=0,002$)^[13].

Penggunaan *BB cream* yang terus menerus dapat menjadi faktor risiko timbulnya akne vulgaris karena berhubungan dengan kadar minyak serta aktivitas kelenjar sebum yang meningkat. Hal ini disebabkan oleh kandungan yang ada pada *BB cream* seperti lanolin, petrolatum, minyak tumbuh-tumbuhan, dan bahan-bahan kimia (butil stearat, lauril alkohol, dan asam oleic) yang terdapat pada foundation, pelembap dan tabir surya. *BB cream* merupakan kesatuan dari ketiga produk tersebut^[17]. Patogenesis lain yang berperan dalam penyebab terjadinya akne vulgaris adalah unsur minyak yang terkandung dalam *BB cream*. Unsur minyak ini dapat menyumbat pori-pori sehingga akan menyebabkan sumbatan pada muara kelenjar sebacea yang merupakan patogenesis dari akne vulgaris. Sumbatan pada muara kelenjar sebacea ini disebabkan oleh isononyl isononanoate, nylon-12, dan ascorbyl glucoside yang merupakan zat yang terkandung dalam *BB cream* yang

berfungsi sebagai zat pewarna^[11]. Selain itu kandungan anti kerut yang terkandung dalam *BB cream*, seperti cyclohexasiloxane, magnesium aluminium silicate, dan ascorbyl glucoside dapat menyumbat pori-pori sehingga menginatkan produksi dan dapat menyebabkan akne vulgaris^[17].

Setelah dilakukan analisis bivariat pada penelitian ini dan telah memenuhi syarat untuk dilanjutkan dengan analisis multivariat maka kemudian peneliti melakukan analisis multivariat dengan logistik dengan hasil variabel tingkat stres didapatkan nilai $p = 0,010$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat stres dan akne vulgaris serta nilai OR sebesar 11,766 yang artinya bahwa responden yang mengalami stres memiliki kemungkinan 11,766 kali lebih mungkin terhadap timbulnya akne vulgaris. Sedangkan hasil uji regresi logistik variabel motivasi belajar didapatkan nilai $p = 0,027$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan *BB cream* dan akne vulgaris, serta nilai OR sebesar 8,548 sehingga responden yang menggunakan *BB cream* memiliki kemungkinan sebesar sebesar 8,548 kali terhadap timbulnya akne vulgaris.

5. SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat stres dan pemakaian *BB cream* terhadap kejadian akne vulgaris.

6. SARAN

Pada penelitian selanjutnya di harapkan pada pemakaian *BB cream* ini lebih dijelaskan pada berapa lama masa penggunaan dalam satu hari. Selain itu, pada penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan umum pada masyarakat yang khususnya mempunyai kulit yang mudah berjerawat agar dapat mempertimbangkan jenis skincare yang digunakan dan pengendalian factor stress yang harus diperhatikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sitohang IBS, Wasitatmadja SM. Akne vulgaris. Dalam: Menaldi SLSW, penyunting. *Ilmu penyakit*

- kulit dan kelamin*. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. hlm. 288-91.
2. Wolff K, Johnson R, Saavedra A, Roh E. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. 7th ed. [New York]: McGraw-Hill Education; 2017.
 3. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063.
 4. Sirajudin A, Tarigan S, Indria AD. Prevalensi dan Gambaran Epidemiologi Akne Vulgaris di Provinsi Lampung. *JK Unila*.2019;3(2):1.
 5. Afriyanti NR. Akne Vulgaris pada Remaja. *Medical journal of Lampung University*.2015;4(6).
 6. Ayudianti P, Indramaya MD. *Faktor Pencetus Akne Vulgaris : Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*. 2014;26(1).
 7. Hardianti SH, Billy JK, Sefty SR. Hubungan Pola Makan Dengan Kejadian Acne Vulgaris pada Mahasiswa Semester V(Lima) Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Samratulangi Manado. *Jurnal keperawatan*. 2015;3(1).
 8. Kurnia DF, Rihadini DMR. Perbedaan Kejadian Stress Antara Remaja Putra dan Putri dengan Obesitas di SMA Negeri 1 Wonosari, Klaten. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*. 2012;1(1).
 9. Gautama S, Nadeak K. Gambaran Tingkat Stress dan Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Angkatan 2009. *Jurnal fakultas kedokteran USU*. 2013;1(1)
 10. Jusuf MI, Paramata N, Abudi R. Studi Epideiologi Stress, Toleransi Stress dan Stressor Psikososial pada Pelajar Sekolah Lanjutan Atas di Kota Gorontalo. *Jurnal Keperawatan*.2012;5(2).
 11. Baldecchi T, Lage JZ, Bai R, Wu S, Zhuang J, Witte GP, Flucker W. From BB to CC Creams Innovative Formulation of Multitasking Care. *International journal for Applied Science*. 2012;138(9): 1-7.
 12. Saputra, FE. Pengaruh Penggunaan BB Cream (Blemish Balm Cream) Terhadap Kejadian Dan Tingkat Keparahan Klinis Akne Vulgaris pada Siswi SMK Negeri 4 Surakarta. Skripsi. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2017.
 13. Andriana R, Effendi A, Berawi KN. Hubungan Antara Penggunaan Kosmetik Wajah Terhadap Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *Medical journal of Lampung University*. 2014;3(1).
 14. Sutrisno AR, Jusuf NK, Putra IB. Korelasi antara Skala Stres dan Keparahan Akne Vulgaris. *Jurnal Medis Bali (Bali Med J)*.2020;9(1): 376-379.
 15. Muhammad B, Himawati D, Yasmina M. *Hubungan Tingkat Stress terhadap Akne Vulgaris pada Mahasiswa Tingkat III Fakultas Kedokteran*.2018;4(2).
 16. Silvia E, Panosih RN, Rhavika DR. Perbandingan Tingkat Stres Akne Vulgaris Ringan Dengan Akne Vulgaris Berat pada Mahasiswa Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*.2019;6(1).
 17. Astriyani M. *Pengaruh BB Cream (Blemish Balm Cream) Terhadap Kejadian Akne Vulgaris pada Mahasiswi*. Skripsi. Semarang: Universitas Diponegoro. 2014.

EFEK RADIOTERAPI TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT, TROMBOSIT DAN HEMOGLOBIN PASIEN KARSINOMA NASOFARING DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE 2016-2018

Eddy Zulfikar¹, Imam Hermansyah¹, Aton Prasetya Sibala¹, William Chandra
Papendang¹, Ahmad Fachry Toaha¹, Yuyun Widaningsih²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Imam Hermansyah

Email author:

imamher5@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.361

Pendahuluan: Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu keganasan regio kepala dan leher yang paling sering ditemukan di dunia. Hingga saat ini, radioterapi masih menjadi terapi pilihan utama untuk penderita KNF. Radioterapi dapat memberikan efek samping terhadap sistem hematopoietik, sehingga pemeriksaan darah lengkap merupakan prosedur yang wajib dilakukan sebelum, selama, dan setelah radioterapi. Sayangnya, data penelitian terkait efek radioterapi terhadap parameter darah lengkap pasien KNF di Indonesia masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek radioterapi terhadap sistem hematopoietik pada penderita KNF dengan melihat jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasca radioterapi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan data rekam medik penderita KNF yang menjalani radioterapi siklus lengkap di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin periode 2016-2018. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji hipotesis Friedman.

Hasil: Dari 41 pasien yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi, perbedaan rata-rata yang signifikan pada parameter darah lengkap pasca radioterapi hanya ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p < 0,05$), dibandingkan dengan variabel hemoglobin dan trombosit yang perubahannya tidak begitu bermakna ($p > 0,05$).

Pembahasan: Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca hematopoietik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi. Berdasarkan tingkat sensitifitas terhadap radioterapi, leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit kemudian eritrosit.

Kesimpulan: Radioterapi memberikan efek yang signifikan terhadap perubahan jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring.

Kata kunci: Hemoglobin, Leukosit, Karsinoma nasofaring, Radioterapi, Trombosit

THE EFFECT OF RADIOTHERAPY ON LEUKOCYTE, HAEMOGLOBIN AND PLATELET COUNT IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT HASANUDDIN UNIVERSITY HOSPITAL 2016-2018

ABSTRACT

Introduction: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignancies in the head and neck. Recently, radiotherapy remain to be the treatment of choice for NPC. However, radiotherapy may cause side effect on the hematopoietic system, which has made complete blood count (CBC) tests mandatory for NPC patient that undergo radiotherapy treatment. Unfortunately, data regarding the effect of radiotherapy on CBC parameter of NPC patients are limited in Indonesia. Therefore, this study aims to analyse the effect of radiotherapy on the hematopoietic system in NPC patient based on the leukocyte and platelet count, and haemoglobin concentration,

Method: This study was an observational analytic study with cross sectional design using medical records of NPC patients that undergo full cycle of radiotherapy at the Hospital of Hasanuddin University in 2016-2018. The collected data analysed by using Friedman method.

Results: Of the 41 patients included in this study, the mean significant difference on CBC parameter post-radiotherapy was only found in the leukocyte count ($p < 0,05$) compared to the haemoglobin and platelet count variable ($p > 0,05$).

Discussion: Radiation on the bone marrow will cause a depression in the number of blood cells due to the destruction of hematopoietic stem cells and progenitor which are very sensitive to radiation. Based on the level of sensitivity to radiotherapy, leukocytes are the most radiosensitive, followed by platelets then erythrocytes.

Conclusion: Radiotherapy has a significant effect on the changes of leukocyte count in patients with NPC.

Keywords: Haemoglobin, Leukocyte, Nasopharyngeal carcinoma, Platelet, Radiotherapy.

1. PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu keganasan regio kepala dan leher yang paling sering ditemukan di dunia^[1]. KNF tercatat memiliki distribusi geografis yang cukup khas, yakni terkonsentrasi di benua Asia dan Afrika. Sekitar 81% dari seluruh kasus baru KNF terjadi di Asia, utamanya regio Asia Tenggara yang menyumbang sekitar 67% dari total beban KNF di dunia^[2]. Walaupun demikian, dari seluruh kasus kanker, KNF termasuk keganasan yang jarang ditemukan dengan insidensi kurang dari satu per 100.000 populasi tiap tahunnya^[3].

Indonesia merupakan negara dengan kasus KNF kedua tertinggi di dunia setelah Cina dengan total 13.084 kasus, mengalahkan Vietnam, India, dan Malaysia^[4]. Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak keempat setelah kanker payudara, kanker serviks, dan kanker paru^[5]. Walaupun data terkait KNF di Indonesia masih kurang lengkap oleh karena belum sempurnanya sistem pendataan kasus kanker, namun diperkirakan Insiden KNF di Indonesia lebih tinggi jika dibandingkan dengan data global, yakni sekitar 5,7 per 100.000 penduduk untuk pria dan 1,9 per 100.000 penduduk untuk wanita^[6].

Karsinoma nasofaring merupakan tumor ganas yang berasal dari sel epitel pada nasofaring yang terletak di belakang *cavum nasi*, di atas *palatum molle* dan *tonsilla pharyngeal* pada dinding posterior^[7]. Hingga saat ini, radioterapi masih menjadi terapi pilihan utama untuk penderita KNF, terutama jenis KNF loko-regional yang belum metastasis jauh. Tujuan radioterapi adalah mengeradikasi tumor *in vivo* dengan memberikan sejumlah dosis radiasi yang diperlukan secara tepat pada daerah target radiasi tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya, dengan harapan dapat memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang angka kelangsungan hidup penderita^[8].

Radioterapi yang diberikan dapat memberikan efek samping terhadap sistem hematopoietik. Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca

hematopoietik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi^[9]. Sensitifitas terhadap radioterapi pada setiap sel hematopoietik berbeda-beda. Leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit lalu eritrosit^[10]. Depresi pada leukosit dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi pasca penanganan kanker, sedangkan penurunan jumlah eritrosit yang dinilai dari kadar hemoglobin dapat menurunkan kemampuan oksigenasi pasien kanker. Begitu pula dengan penurunan jumlah trombosit yang dapat memicu terjadinya perdarahan^[11]. Penelitian terkait karsinoma nasofaring di Indonesia masih terbatas, khususnya yang meninjau efek radioterapi terhadap komponen sel hematologis. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dibahas mengenai pengaruh radioterapi terhadap sistem hematopoietik pada penderita KNF dengan melihat jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasca radioterapi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* yang menggunakan data rekam medik periode 2016-2018 di Instalasi Radioterapi RS Universitas Hasanuddin dan telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor 195/UN4.6.4.5.31/PP36/2019. Subjek penelitian ialah pasien karsinoma nasofaring yang menjalani radioterapi periode 2016-2018. Kriteria inklusi adalah pasien KNF yang menjalani siklus lengkap radioterapi dan telah dilakukan evaluasi laboratorium sebelum dan setelah radioterapi minimal hingga post siklus keenam. Kriteria eksklusi adalah pasien KNF yang sedang atau telah menjalani kemoterapi dan pasien dengan data rekam medis tidak lengkap.

Penelitian ini mencakup data demografi pasien berupa usia dan jenis kelamin serta data evaluasi laboratorium seperti jumlah leukosit, jumlah trombosit, dan kadar hemoglobin yang disajikan dalam bentuk $mean \pm SD$ dan dianalisis menggunakan metode analisis deskriptif dan uji hipotesis Friedman pada aplikasi IBM SPSS 23. Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

3. HASIL PENELITIAN

Dari 91 pasien karsinoma nasofaring yang menjalani radioterapi, terdapat 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian. Berdasarkan karakteristik umur pada **tabel 1**, pasien karsinoma nasofaring terbanyak ditemukan pada kelompok usia masa lansia awal (46-55 tahun), yaitu sebanyak 14 orang. Sedangkan dari segi jenis kelamin diketahui bahwa sampel didominasi oleh laki-laki sebanyak 30 orang dibandingkan perempuan yang hanya sebanyak 11 orang.

Berdasarkan **tabel 2**, didapatkan bahwa secara umum rata-rata kadar hemoglobin, jumlah leukosit dan jumlah trombosit pasien karsinoma nasofaring pasien kanker nasofaring mengalami fluktuasi dengan nilai yang cenderung menurun pasca menjalani radioterapi. Berdasarkan Uji Friedman, perbedaan rata-rata yang signifikan hanya ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p < 0,05$), dibandingkan dengan variable hemoglobin dan trombosit yang walaupun mengalami penurunan namun perubahannya tidak begitu bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	N=41 N(%)
Usia	
Masa Dewasa Awal (26-36 Tahun)	4 (9,8)
Masa Dewasa Akhir (36 – 45 Tahun)	8 (19,5)
Masa Lansia Awal (46 – 55 Tahun)	14 (34,1)
Masa Lansia Akhir (56 – 65 Tahun)	9 (22)
Masa Manula (Diatas 65 Tahun)	6 (14,6)
Jenis Kelamin	
Laki- laki	30 (73)
Perempuan	11 (27)

4. PEMBAHASAN

Sensitifitas terhadap radioterapi pada setiap sel hematopoietik berbeda-beda. Leukosit merupakan sel darah yang paling radiosensitif, diikuti oleh trombosit lalu eritrosit^[10]. Pada penelitian ini, ditemukan perbedaan yang bermakna pada rata-rata jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah radioterapi ($p < 0,05$) yang secara umum mengalami penurunan, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar hemoglobin serta jumlah trombosit sebelum dan setelah radioterapi ($p > 0,05$) selama 6 minggu. Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Romdhoni, *et. al* (2020) yang mengevaluasi efek radioterapi terhadap parameter pemeriksaan sel darah lengkap di RSUP dr. Soetomo Surabaya. Dalam penelitiannya, dari 105 pasien karsinoma nasofaring yang menjalani siklus lengkap radioterapi, Romdhoni, *et. al* menemukan bahwa terjadi penurunan jumlah leukosit total dan limfosit yang bermakna ($p < 0,05$), serta penurunan rata-rata kadar hemoglobin yang tidak bermakna ($p > 0,05$) setelah pasien menjalani siklus lengkap radioterapi^[11]. Walaupun demikian, hasil yang berbeda ditemukan untuk parameter jumlah trombosit yang ditemukan secara bermakna juga mengalami penurunan ($p < 0,05$) seperti halnya leukosit^[12].

Tabel 2. Jumlah leukosit, kadar hemoglobin, dan jumlah trombosit pasien KNF pre dan pasca radioterapi

Waktu	Hb (%) ± SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	12,44 ± 1,77	p=0,90 (p>0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	12,24 ± 1,93	
Post-Radioterapi Minggu II	12,20 ± 1,72	
Post-Radioterapi Minggu III	12,24 ± 1,66	
Post-Radioterapi Minggu IV	12,14 ± 1,75	
Post-Radioterapi Minggu V	11,97 ± 1,92	
Post-Radioterapi Minggu VI	12,05 ± 1,82	
Waktu	Leukosit (sel/μL) ± SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	7.456 ± 2.305	p=0,000 (p<0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	8.257 ± 3.552	
Post-Radioterapi Minggu II	6.704 ± 1.907	
Post-Radioterapi Minggu III	6.279 ± 1.726	
Post-Radioterapi Minggu IV	6.664 ± 1.870	
Post-Radioterapi Minggu V	6.275 ± 1.983	
Post-Radioterapi Minggu VI	6.164 ± 1.901	
Waktu	Trombosit (sel/μL) ± SD	Nilai p
Pra-Radioterapi	291.853 ± 87.658	p=0,581 (p>0,05)
Post-Radioterapi Minggu I	288.682 ± 87.904	
Post-Radioterapi Minggu II	303.458 ± 131.887	
Post-Radioterapi Minggu III	277.170 ± 83.534	
Post-Radioterapi Minggu IV	277.707 ± 85.490	
Post-Radioterapi Minggu V	282.756 ± 80.533	
Post-Radioterapi Minggu VI	282.902 ± 74.545	

Di sisi lain, penelitian Kadiyala dan Brundha (2018) yang khusus mengevaluasi perubahan jumlah trombosit pascaradioterapi pada pasien kanker secara umum menemukan adanya trombositopenia yang tidak bermakna pada pasien kanker yang menjalani radioterapi^[13]. Sedangkan untuk pemeriksaan kadar hemoglobin, hasil yang berbeda dari penelitian kami ditemukan pada penelitian Wicaksono (2006) yang menemukan adanya penurunan kadar hemoglobin yang signifikan pada pasien dengan karsinoma nasofaring sebelum dan sesudah radioterapi^[14].

Leukopenia dapat terjadi setelah radioterapi, karena sel leukosit sangat radiosensitif. Leukosit, terbagi menjadi

limfosit dan non-limfosit. Oleh karena sangat radiosensitif, limfositopenia akibat apoptosis terinduksi radiasi timbul sebelum terjadinya sitopenia lain, dalam waktu 6-24 jam setelah paparan radiasi. Limfosit B lebih radiosensitif dibandingkan limfosit T9. Eritrosit merupakan sel yang kurang radiosensitif, sehingga penggunaannya kurang menggambarkan kerusakan seluler akibat radiasi secara in vivo. Namun karena beberapa alasan pemeriksaan eritrosit tetap dilakukan karena pemeriksaan ini cocok untuk monitoring efek radiasi^[10]. Ali, *et. al* (2015) menjelaskan peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA) akibat radioterapi yang dapat memperkuat *cross connection* antara gugus amino

pertama protein atau membran fosfolipid, menyebabkan membran eritrosit lebih kuat, sehingga memungkinkan bagi membran eritrosit untuk resisten terhadap lisis dengan menciptakan kondisi hipotonis dalam mengatasi kerapuhan osmosis^[15]. Pemulihan dari efek radioterapi terhadap trombosit dipengaruhi oleh regenerasi megakariosit dari sumsum tulang, khususnya aktifitas *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGFβ). Lebih lanjut, trombosit juga terlibat sebagai mediator imunitas bawaan dan perlindungan terhadap infeksi, sehingga kadarnya dapat meningkat dalam tubuh jika terdapat infeksi^[16].

5. SIMPULAN

Secara umum, rerata kadar hemoglobin, jumlah leukosit dan jumlah trombosit pasien karsinoma nasofaring mengalami fluktuasi dengan nilai yang cenderung menurun pasca menjalani radioterapi. Perbedaan rata-rata yang signifikan ditemukan pada variabel jumlah leukosit ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa radioterapi memberikan efek yang signifikan terhadap perubahan jumlah leukosit pasien karsinoma nasofaring.

6. SARAN

Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variabel stadium kanker nasofaring dalam menilai efek radioterapi terhadap parameter pemeriksaan darah lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

- Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdaviifar N. *Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors*. World cancer research journal. 2018 Oct 15;5(1).
- Lam KO, Lee AW, Choi CW, Sze HC, Zietman AL, Hopkins KI, Rosenblatt E. *Global pattern of nasopharyngeal cancer: correlation of outcome with access to radiation therapy*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2016 Apr 1;94(5):1106-12.
- American Cancer Society. *Key Statistics for Nasopharyngeal Cancer*. Last Revised: September 24, 2018. Diakses melalui laman <https://www.cancer.org/cancer/nasopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html#references> pada 18 Januari 2021.
- Mahdaviifar N, Towhidi F, Makhsosi BR, Pakzad R, Moini A, Ahmadi A, Lotfi S, Salehiniya H. *Incidence and mortality of nasopharynx cancer and its relationship with human development index in the world in 2012*. World journal of oncology. 2016 Dec;7(5-6):109.
- Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, Tan IB, Middeldorp JM. *Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation*. Chinese journal of cancer. 2012 Apr;31(4):185.
- Valean S, Acalovschi M, Diculescu M, Manuc M, Goldis A, Sfarti C, Trifan A. *Mortality in Digestive Cancers, 2012: International Data and Data from Romania*. J Gastrointestin Liver Dis. 2015 Dec 1;24(4):507-14.
- American Cancer Society. *Nasopharyngeal cancer*. USA: American Cancer Society Publication. 2015. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003124-pdf.pdf>
- Santoso BS, Surarso B, Kentjono WA, Kepala B. *Radioterapi Pada Karsinoma Nasofaring*. THT KL. 2009;2(3):134-41.
- Setyawan A, Djakaria HM. *Efek dasar radiasi pada jaringan*. Radioterapi & Onkologi Indonesia. 2014;5(1).
- El-Shanshoury H, El-Shanshoury G, Abaza A. *Evaluation of low dose ionizing radiation effect on some blood components in animal model*. Journal of Radiation Research and Applied Sciences. 2016 Jul 1;9(3):282-93.
- Kasper, D. L. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Ed, Mc Graw Hill. 2015.

12. Romdhoni, A. C. et al. *Radiotherapy Effect on Complete Blood Count Parameter in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma*. International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC). 2020. 02(02), pp. 12–14.
13. Kadiyala SV, Lecturer S. *Research Article Platelet Count Changes in Cancer Patients Under Radiation Therapy - A Prospective Study*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2018;48(12):52–3.
14. Wicaksono RB. *Efek Radioterapi Terhadap Jumlah Leukosit dan Kadar Hemoglobin Pada Penderita Karsinoma Nasofaring*. Disertasi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2006.
15. Khoshbin AR, Mohamadabadi F, Vafaeian F, Babania A, Akbarian S, Khandozi R, Sadrebazaz MA, Hatami E, Joshaghani HR. *The effect of radiotherapy and chemotherapy on osmotic fragility of red blood cells and plasma levels of malondialdehyde in patients with breast cancer*. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2015 Jul 1;20(4):305-8.
16. DiCarlo AL, Kaminski JM, Hatchett RJ, Maidment BW. *Role of thrombocytopenia in radiation-induced mortality and review of therapeutic approaches targeting platelet regeneration after radiation exposure*. Journal of Radiation Oncology. 2016 Mar 1;5(1):19-32.

HUBUNGAN INFILTRASI LIMFOVASKULAR DENGAN SUBTIPE MOLEKULER PASIEN KANKER PAYUDARA INVASIF: TELAAH SISTEMATIS

Yosef Yantamajaya Simbolon¹, Pimpin Utama Pohan²

¹Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

²Departemen Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Korespondensi:

Yosef Yantamajaya Simbolon

Email author:

yosefyantamajaya@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 8 Maret 2021
Selesai revisi: 1 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.304

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak terjadi pada wanita dan sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini berperan dalam tingginya angka kesakitan dan angka kematian akibat kanker payudara. Prognosis kanker yang buruk dapat mempengaruhi kualitas hidup, keuangan, aktivitas, dan fungsi pasien serta keluarga, bahkan dapat menimbulkan kematian. Acuan prognosis pada pasien kanker payudara didasarkan pada penanda tumor yang mencakup *Esterogen Receptor (ER)*, *Progesteron Receptor (PR)*, *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2)* dan *Ki-67* yang diklasifikasikan menjadi 4 sub tipe kanker payudara yaitu Luminal A, Luminal B, *HER-2 overexpression*, dan *Triple Negative*.

Metode: Jenis penelitian ini menggunakan metode studi *systematic review* dengan data yang akan digunakan adalah data hasil-hasil penelitian yang telah beredar dipublikasikan. Populasi penelitian ini adalah literatur jurnal hasil pencarian mengenai infiltrasi limfovaskular terhadap sub tipe molekuler dari kanker payudara yang dipublikasikan di jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet. Sampel penelitian ini ditentukan berdasarkan beberapa kriteria inklusi dan eksklusi yang telah dibuat.

Hasil: Dari 5 jurnal internasional yang telah dikumpulkan, kemudian data dianalisis menggunakan *forest plot*. Berdasarkan analisis data, didapatkan $p=0,21$ yang artinya tidak di dapatkan perbedaan yang bermakna antara infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe kanker payudara secara statistik.

Pembahasan: Jenis histopatologi, *grade* tumor, sub tipe, dan infiltrasi limfovaskular merupakan faktor penting dalam menentukan prognosis suatu kanker payudara.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan sub tipe kanker payudara.

Kata Kunci: Infiltrasi limfovaskular, kanker payudara, sub tipe kanker payudara

ASSOCIATION OF LYMPHOVASCULAR INFILTRATION WITH MOLECULAR SUBTYPES OF INVASIVE BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common cancer in women and is often diagnosed at an advanced stage. This plays a role in the high morbidity and mortality rates from breast cancer. A poor prognosis of cancer can affect the quality of life, finances, activities, and functions of patients and their families, and can even lead to death. The prognosis benchmark in breast cancer patients is based on tumor markers which include Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) and Ki-67 which are classified into 4 subtypes of breast cancer, namely Luminal A, Luminal B, HER-2 overexpression, and Triple Negative.

Method: This type of research uses a systematic review study method with the data to be used is data from research results that have been published in circulation. The population of this study is the journal literature search results regarding lymphovascular infiltration of molecular subtypes of breast cancer which are published in international journals and can be accessed via the internet. The research sample was determined based on several inclusion and exclusion criteria that have been made.

Results: From 5 international journals that have been collected, then the data were analyzed using a forest plot. Based on data analysis, it was found that $p = 0.21$, which means there was no statistically significant difference between lymphovascular infiltration and breast cancer subtypes.

Discussion: Histopathology type, tumor grade, subtype, and lymphovascular infiltration are important factors in determining the prognosis of a breast cancer.

Conclusion: There is no association between lymphovascular infiltration and breast cancer subtypes.

Keywords: Lymphovascular infiltration, breast cancer, breast cancer subtypes

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal yang tidak terkendali.^[1] Kanker adalah penyebab utama kematian kedua di dunia tahun 2018, yaitu sekitar 9,6 juta atau 1 dari 6 kematian disebabkan oleh kanker. Kanker payudara merupakan satu dari lima jenis kanker penyebab kematian terbanyak, yaitu sebanyak 672 ribu selain kanker paru (1,76 juta), kolorektal (862 ribu), lambung (783 ribu), dan hati (782 ribu).^[2] Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker tersering dan penyebab kematian utama akibat kanker pada perempuan. Data menunjukkan bahwa pada tahun 2018 jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia sebanyak 58.256 kasus (16,7% dari total 348.809 kasus kanker) dengan angka kematian mencapai 22.692 (11% dari total 207.210 kasus kanker).^[3] Menurut Kemenkes, angka kejadian kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu

penduduk dan rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk yang diikuti kanker leher rahim sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.^[4]

Kanker payudara seharusnya dapat ditemukan pada tahap yang lebih dini, akan tetapi kanker ini lebih sering diketahui pada stadium lanjut yang menyebabkan tingginya angka kematian.^[5] Menurut Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) di Indonesia, penanganan kanker menghadapi berbagai kendala yang menyebabkan hampir 70% penderita ditemukan dalam stadium lanjut. Berdasarkan catatan medis dari Rumah Sakit Umum Adam Malik di Medan, jumlah pasien yang datang ke rumah sakit dengan kanker stadium lanjut tercatat sebanyak 120 orang dari Juli hingga Desember 2013, dari 120 orang yang dirawat pada stadium lanjut ada 10 orang yang meninggal. Sementara itu, menurut hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit

Umum Adam Malik pada April 2014, di mana ditemukan sekitar 24 orang dari 30 pasien kanker payudara datang ke rumah sakit untuk pertama kalinya dalam stadium lanjut.^[6]

Infiltrasi limfovaskular telah menjadi prediktor kelangsungan hidup yang lebih buruk pada kanker payudara. Infiltrasi limfovaskular pada kanker payudara didefinisikan sebagai keberadaan sel-sel tumor dalam ruang yang dibatasi endotel (limfatik atau pembuluh darah) di payudara yang mengelilingi karsinoma invasif. Keberadaan ini dikaitkan dengan peningkatan risiko keterlibatan kelenjar getah bening aksila dan metastasis.^[7]

Acuan prognosis pada pasien kanker payudara didasarkan pada analisa penanda tumor primer yang mencakup *Esterogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor receptor-2* (HER-2) dan Ki-67 bersamaan dengan usia, status menopausal, ukuran tumor, *grading* histologi serta keterlibatan kelenjar getah bening. *St Gallen International Breast Cancer Conference* memberikan definisi tentang subtipe intrinsik kanker payudara yaitu luminal A (ER+, PR+, HER2- dan Ki67 rendah), luminal B (ER+ , PR+, HER2-, Ki67 tinggi), *HER2-overexpression* (ER-, PR-HER2+) dan *basal like* atau *triple negative* (ER-, PR-, HER2-).^[8]

Penelitian mengenai hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara belum banyak dilakukan di Indonesia. Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan telaah sistematis untuk mengetahui hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan studi *systematic review*. Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan pencarian artikel penelitian pada beberapa *database* jurnal internasional dan website jurnal terkait. Adapun sumber jurnal penelitian adalah database jurnal internasional di internet seperti Pubmed, Cochrane, dan yang lainnya. Pelaksanaan penelitian dilakukan selama 4 (empat) bulan yaitu dari bulan Agustus sampai dengan bulan

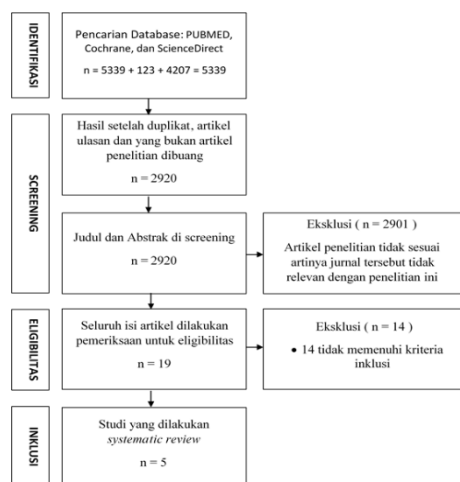
November 2020. Populasi pada penelitian ini adalah literatur jurnal berupa hasil penelitian mengenai infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe molekuler dari kanker payudara yang dipublikasikan di jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet terutama dalam bentuk jurnal *full text*. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu, desain penelitian adalah kohort atau kasus kontrol, jurnal publikasi yang digunakan adalah yang terbit dalam 10 tahun terakhir, dalam penelitian terdapat data hasil pemeriksaan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker Payudara, dan penelitian yang melaporkan rasio odds (OR) atau risiko relatif (RR) yang terkait infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe molekuler kanker payudara dan interval kepercayaan 95% (CI).

Pengolahan data yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah *editing* dan *entry*. *Editing* adalah melakukan pemeriksaan literatur yang diteliti dengan mencari variabel-variabel yang akan diteliti dari literatur tersebut. Sedangkan *entry* data adalah kegiatan memasukkan data dari literatur sampel ke dalam perangkat lunak komputer dengan program Revman 5.3 dan program Microsoft Office Word. Analisis dilakukan pengumpulan hasil dari penelitian-penelitian tersebut. Analisis selanjutnya adalah deskripsi hubungan infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler pasien kanker payudara berdasarkan hasil sintesis jurnal serta membuat distribusi frekuensi. Pada Revman 5.3 dilakukan analisis statistik. OR dan 95% CI digunakan untuk memperkirakan korelasi infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler kanker payudara invasif. Metode Mantel-Haenszel digunakan untuk menggabungkan OR demi mendapatkan hasil. Model *fixed-effect* atau *random-effect* digunakan untuk menghitung hasil yang dikumpulkan menurut heterogenitas. Setiap penelitian diberi bobot sesuai dengan ukuran sampel. Heterogenitas antara studi didefinisikan signifikan ketika $I^2 > 50\%$.

3. HASIL

Total hasil penemuan jurnal dari beberapa *database* adalah 5.339 jurnal dengan rincian Pubmed sebanyak 1.009 jurnal, Cochrane sebanyak 123 jurnal,

dan ScienceDirect sebanyak 4.207 jurnal. Penentuan jumlah sampel penelitian selanjutnya melalui penyaringan dan pemenuhan syarat dengan inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sehingga dapat ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Dari 5.339 literatur yang ditelusuri, 5.320 literatur dieksklusikan karena 120 diantaranya mengalami duplikasi, 950 merupakan artikel ulasan, 1.349 bukan merupakan artikel penelitian, dan 2.901 literatur memiliki ketidaksesuaian judul. Sembilan belas literatur yang tersisa diteliti secara rinci, 14 diantaranya dieksklusikan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Dari total 5 literatur yang memenuhi seluruh kriteria inklusi, data-data yang dikumpulkan adalah data distribusi frekuensi gambaran histopatologi, *grading* histopatologi, subtipe molekuler, dan infiltrasi limfovaskular.



Gambar 1. Penelusuran Literatur

Dari 5 penelitian tersebut, diambil data karakteristik pasien berupa jenis histopatologi, *grade* tumor, subtipe, dan invasi limfovaskular untuk melihat frekuensi dan persentase dari setiap karakteristik. Data tersebut dikumpulkan dan didapatkan hasil seperti yang dipaparkan pada tabel 1.

4. PEMBAHASAN

Dari tabel 1 dapat terlihat dari karakteristik jenis histopatologi mayoritas studi menunjukkan bahwa *invasive ductal carcinoma* merupakan jenis histopatologi yang paling sering

ditemukan pada kanker payudara invasif. *Invasive ductal carcinoma* cenderung tumbuh sebagai massa kohesif dan muncul sebagai kelainan yang berbeda pada mamogram serta sering teraba sebagai benjolan yang lebih kecil daripada *lobular cancer*. *Invasive lobular carcinoma* cenderung memasuki payudara dalam bentuk sel kecil tunggal, yang menjelaskan mengapa secara klinis tetap tersembunyi dan sering luput dari deteksi pada mamografi atau pemeriksaan fisik sampai penyakitnya meluas. *Invasive ductal carcinoma* menyumbang sekitar 80% dari keseluruhan studi pada kasus kanker payudara invasif dan diikuti *invasive lobular carcinoma* sekitar 12% dari keseluruhan studi. Ketika *invasive ductal carcinoma* memiliki ciri yang berbeda, jenis kanker dinamai sesuai dengan ciri yang ditampilkan. Jika sel yang menyusup membentuk kelenjar kecil yang dibatasi oleh epitel selapis lunak, mereka disebut *tubular carcinoma*.

Sel-sel yang menyusup yang dapat mengeluarkan musin dalam jumlah yang banyak dan tampak mengapung disebut tumor *mucinous carcinoma*. Lalu ada *medullary carcinoma* yang ditandai oleh sel invasif yang aneh dengan banyak mitosis, dan kurangnya komponen in situ. Kanker jenis seperti mereka dan jenis lainnya hanya menyumbang sekitar 7% dari keseluruhan studi.^[9]

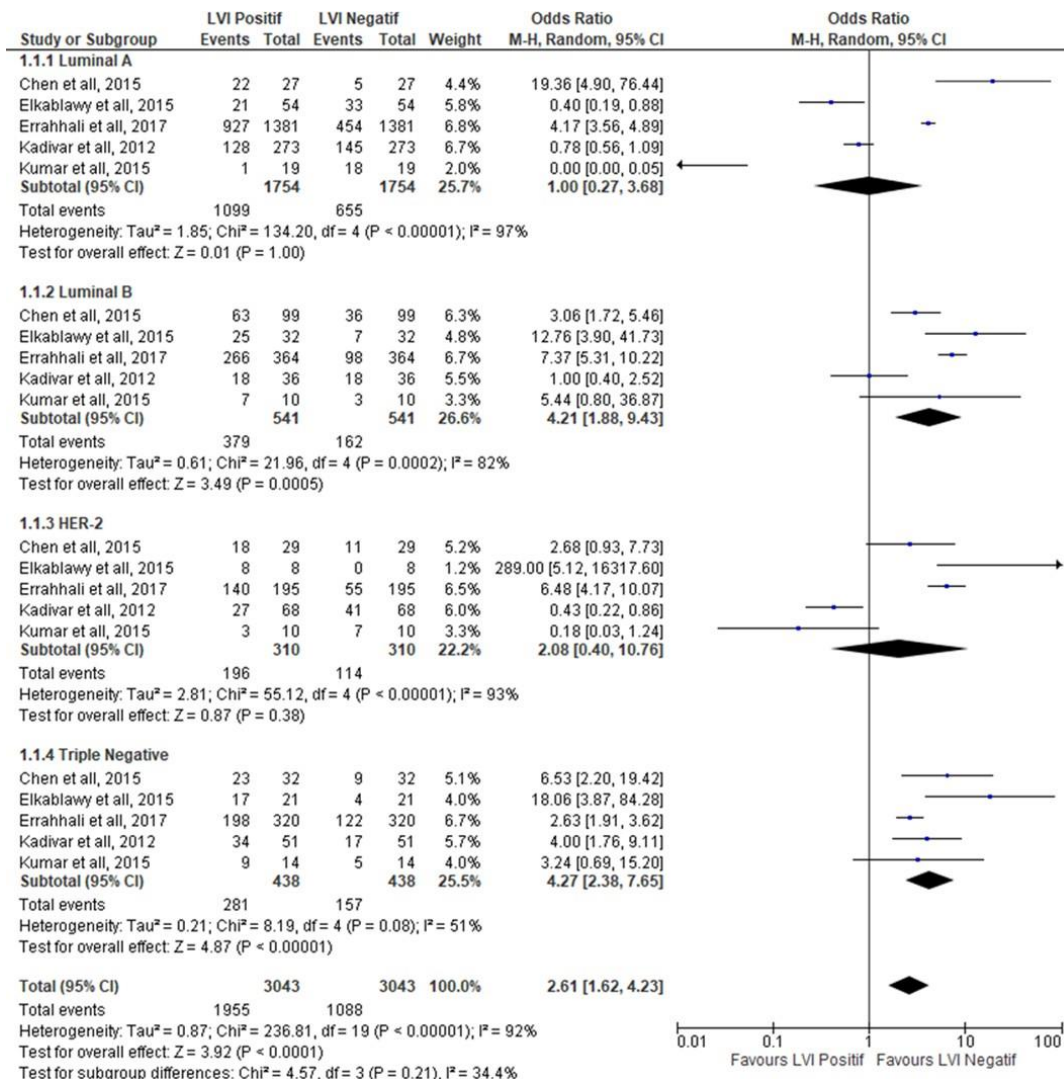
Pada tabel juga terlihat pada karakteristik lainnya menunjukkan bahwa *grade II* merupakan mayoritas *grade* tumor dari keseluruhan studi dengan persentase mencapai 63% diikuti *grade III* dan *grade I* yang masing masing sebesar 25% dan 12%. *Grade* tumor didasarkan pada derajat diferensiasi jaringan tumor. Pada kanker payudara, *grade* tumor mengacu pada evaluasi semi-kuantitatif dari karakteristik morfologi. Cara ini merupakan metode yang relatif sederhana dan berbiaya rendah karena hanya membutuhkan bagian jaringan tumor dengan pewarnaan hematoxilins-eosin. Nottingham *Grading System* didasarkan pada evaluasi tiga fitur morfologi, yaitu derajat pembentukan tubulus atau kelenjar, pleomorfisme nukleus, dan jumlah mitosis.^[10]

Tabel 1. Karakteristik kasus pada Kanker Payudara Invasif dalam Studi Literatur

Karakteristik Klinikopatologis	Studi					Total
	Kadivar <i>et al</i>	Errahali <i>et al</i>	Elkablawy <i>et al</i>	Kumar <i>et al</i>	Chen <i>et al</i>	
Jenis histopatologi						
<i>Invasif ductal carcinoma</i>	361	1743	109	50	187	2450
<i>Invasif lobular carcinoma</i>	29	346	2	2		379
<i>Medullary carcinoma</i>		43	2	1		46
<i>Mucinous carcinoma</i>		29		1		30
<i>Papillary carcinoma</i>		11		1		12
<i>Metaplastic carcinoma</i>			2	1		3
Lainnya	38	88				126
Grade tumor						
I	79	178	6	8	0	271
II	217	1083	58	33	62	1453
III	111	277	51	15	125	579
Subtipe molekuler						
Luminal A	273	1381	54	19	27	1754
Luminal B	36	364	32	10	99	541
HER-2	68	195	8	10	29	310
<i>Triple negative</i>	51	320	21	14	32	438
<i>Unclassified</i>				3		3
Invasi limfovaskular						
Ada invasi	207	1531	83	21	126	1968
Tidak ada invasi	221	729	32	35	61	1078

Subtipe molekuler luminal A merupakan mayoritas dari keseluruhan studi yaitu sebesar 57,5%. Subtipe jenis ini sering memiliki derajat histologis rendah, derajat pleomorfisme nukleus rendah, aktivitas mitosis rendah dan termasuk tipe histologis khusus (misalnya tubular, musinosa dan lobular) dengan prognosis yang baik. Luminal A dicirikan oleh tingkat ER yang lebih tinggi dan tingkat gen terkait proliferasi yang lebih rendah. Pasien dengan kanker payudara luminal A memiliki prognosis yang baik, tingkat kekambuhan secara signifikan lebih rendah daripada subtipe lainnya. Selanjutnya ada subtipe luminal B yang menyumbang sekitar 17,7%. Subtipe luminal B memiliki fenotipe yang lebih agresif, tingkat histologis yang lebih tinggi, indeks proliferasi dan prognosis yang lebih buruk. Subtipe ini memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah setelah kambuh dibandingkan dengan luminal A. Lalu ada subtipe *triple negative* yang

menyumbang sekitar 14,3% dari keseluruhan studi. Subtipe *triple negative* dikaitkan dengan tingkat histologis dan nukleus yang tinggi, pembentukan tubulus yang buruk dan adanya zona nekrotik atau fibrotik sentral, mendorong batas, infiltrat limfositik yang mencolok dan ciri meduler dengan indeks mitosis dan proliferasi yang sangat tinggi. Sebagian besar tumor ini adalah tumor duktus yang menginfiltrasi dengan pola pertumbuhan yang solid, perilaku klinis yang agresif dan tingkat metastasis yang tinggi ke otak dan paru. Subtipe yang terakhir adalah HER-2 yang menyumbang sekitar 10,1%. Subtipe HER2 menghasilkan perilaku biologis dan klinis yang lebih agresif. Tumor ini ditandai dengan ekspresi tinggi dari gen HER2 dan gen lain yang terkait dengan jalur HER2 dan / atau ampikon HER2 yang terletak di kromosom 17q12. Secara morfologis, 75 % memiliki tingkat histologis dan nukleus yang tinggi dan lebih dari 40% memiliki mutasi p53.^[11]



Gambar 1. Forest Plot Hubungan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler Kanker Payudara

Pada kejadian infiltrasi limfovaskular didapatkan hasil sebesar 64,6% dibanding yang tidak mengalami kejadian infiltrasi limfovaskular (45,4%). Infiltrasi limfovaskular adalah salah satu parameter penting dalam diagnostik dan prognostik pada semua kanker. Banyak penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara infiltrasi limfovaskular dengan hasil klinis yang buruk termasuk metastasis, kekambuhan, dan usia harapan hidup.^[12]

Hubungan Invasi limfovaskular dengan subtipe Kanker Payudara Invasif berdasarkan gambaran *forest plot* (gambar 2) dapat diketahui bahwa subtipe molekuler luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* dibandingkan antara kelompok LVI negatif dan

kelompok LVI positif pada kanker payudara invasif dalam 5 penelitian.

Terdapat heterogenitas yang signifikan secara keseluruhan ($I^2 = 92\%$, $p < 0.0001$), maka model *random-effect* diadopsi, terdapat perbedaan statistik antara kelompok LVI negatif dan LVI positif (OR = 2,61, CI 95% : 1,62-4,23, $p < 0,0001$) (Gambar 4.1), yang menegaskan bahwa tingkat seluruh subtipe molekuler rendah pada kelompok LVI negatif. Jika dilihat secara rinci dapat dilihat bahwa subgrup luminal A memiliki nilai OR individu dari 5 studi berkisar antara 0,27 hingga 3,68 yang menunjukkan bahwa studi tersebut tidak konsisten tentang hubungan antara LVI dan subtipe luminal A. Interval Kepercayaan 95% pada *forest plot* memotong angka 1 dengan nilai $p > 0.05$.

Hal ini menyimpulkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan kejadian infiltrasi limfovaskular pada subtipe luminal A. Sama dengan subgrup HER2 yang memiliki nilai OR individu berkisar 0,40-10,76 yang juga menunjukkan bahwa studi tersebut tidak konsisten tentang hubungan antara LVI dan subtipe HER2. Interval Kepercayaan 95% pada *forest plot* memotong angka 1 dengan nilai $p > 0,05$. Hal ini menyimpulkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan kejadian infiltrasi limfovaskular pada subtipe HER2. Sedangkan pada subgrup luminal B memiliki nilai OR berkisar 1,88 hingga 9,43, yang menandakan adanya konsistensi tentang hubungan LVI dengan subtipe luminal B. *Forest plot* mengkonfirmasi subtipe luminal B secara signifikan lebih rendah pada kelompok LVI negatif dibandingkan pada kelompok LVI positif secara statistik ($p < 0,05$). Begitu juga halnya dengan subtipe *triple negative* yang memiliki nilai OR berkisar 2,38 hingga 7,65 yang menunjukkan adanya konsistensi hubungan LVI dengan subtipe *triple negative*. *Forest plot* mengkonfirmasi subtipe *triple negative* secara signifikan lebih rendah pada kelompok LVI negatif dibandingkan pada kelompok LVI positif secara statistik ($p < 0,05$).

Pada analisis subkelompok yang artinya keseluruhan subtipe molekuler didapatkan hasil $p = 0,21$ yang artinya uji perbedaan subkelompok menunjukkan bahwa tidak ada efek subkelompok yang signifikan terjadi secara statistik. Artinya tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe molekuler kanker payudara invasif

5. SIMPULAN

Berdasarkan analisis data dan pembahasan yang telah dilakukan pada penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa jenis histopatologi yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah *Invasive Ductal Carcinoma* yaitu sebanyak 2.450 orang dengan persentase 80 %, *grade* tumor yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah *grade 2* yaitu sebanyak 1.453 orang dengan persentase 63%, subtipe kanker payudara yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah Luminal A yaitu sebanyak 1.754 orang

dengan persentase 57,5%, mayoritas pasien kanker payudara pada penelitian ini mengalami infiltrasi limfovaskular yaitu sebanyak 1.968 orang dengan persentase 64,6%, dan tidak terdapat hubungan antara infiltrasi limfovaskular dengan subtipe kanker payudara dengan p -value ($p = 0,21$).

6. SARAN

Perlu dilakukan lebih banyak penelitian dan multicenter mengenai hubungan kejadian infiltrasi limfovaskular terhadap subtipe kanker payudara di Indonesia agar data yang dihasilkan dari penelitian lebih sistematis dan lebih relevan diterapkan di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2020*, Atlanta: American Cancer Society. 2020.
2. World Health Organization. Cancer, 2018 [online] Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Accessed 13 April 2019].
3. International Agency for Research on Cancer. WHO. Indonesia. Gco.iarc.fr. 2019, [online] Available at : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf> [Accessed 20 April 2020].
4. Kementerian Kesehatan RI, 2019. Accessed at January 2019, <http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019>.
5. Kementerian Kesehatan RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2018*. [online] Pusdatin.kemkes.go.id. Available at : https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/PROFIL_KESEHATAN_2018_1.pdf [Accessed 24 April 2020].
6. Deliana, M., Suza, DE., & Tarigan, R. Advanced Stage Cancer Patients Experience in Seeking Treatment in Medan, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(13):2194-2203.
7. Ryu, YJ., Kang, SJ., Cho, JS., Yoon, JH., & Park, MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated

- with neoadjuvant chemotherapy, *Medicine*. 2018; vol. 97, no. 30, pp. 11647.
8. Irwan, I., Azamris, A., & Bachtiar, H. Perbandingan Prognosis Subtipe Molekuler Kanker Payudara Antara Pasien Kanker Payudara Wanita Usia Muda dan Tua di RSUP DR. M. DJAMIL PADANG. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2016; vol. 38, no. 3, pp. 208-217.
 9. Alkabban FM., Ferguson T. 2019. Cancer, Breast, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286>
 10. Rakha, EA., Reis-Filho, JS., Baehner, F., Dabbs, DJ., Decker, T., Eusebi, V., Fox, SB., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, SR., Palacios, J., Richardson, AL., Schnitt, SJ., Schmitt, FC., Tan, PH., Tse, GM., Badve, S., and Ellis, IO. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *BCR*. 2010; vol. 12, no. 4, pp. 207.
 11. Yersal, O., & Barutca, S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications, *World journal of clinical oncology*. 2014; vol. 5, no. 3, pp. 412-424.
 12. Firdaus, V. R. P., Asri, A., Khambri, D., & Harahap, W. A., 2016, Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016; vol. 5, no. 1.

POTENSI CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL (CAR-T CELL) DENGAN TARGET PROSTATE- SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) TERMODIFIKASI CRISPR/CAS9 SEBAGAI TERAPI KANKER PROSTAT

Ali Habibi¹, Siti Zulaikha Risqiyani¹, Dwi Ari Santi Putri²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember

ABSTRAK

Korespondensi:

Ali Habibi

Email author:

alissega21@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 12 Maret 2021
Selesai revisi: 5 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.321

Pendahuluan: Kanker prostat merupakan keganasan sel-sel prostat yang menjadi salah satu keganasan tersering pada pria dengan prevalensi 137,9 kasus baru per 100.000 pria tiap tahunnya. Salah satu pekerjaan yang memiliki risiko tinggi terhadap kejadian kanker prostat adalah petani karena diakibatkan paparan pestisida dan zat berbahaya lainnya. Saat ini, *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) masih menjadi terapi yang banyak digunakan. Namun, ADT dapat menurunkan libido, impotensi, *hot flashes*, dan peningkatan risiko patah tulang. Karena beberapa kelemahan dari terapi ADT, maka diperlukan inovasi terapi untuk kanker prostat.

Metode: Proses pencarian literatur yang relevan kami lakukan menggunakan metode PRISMA dengan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya. Dari 94 jurnal yang telah ditelaah, 64 jurnal diantaranya dianggap sesuai dengan topik bahasan dan digunakan sebagai referensi.

Hasil dan Pembahasan: *CAR-T Cell* termodifikasi CRISPR/Cas9 terbukti efisien dan efektif meningkatkan fungsi *CAR-T Cell* pada uji *in vitro* dan *in vivo*. Mekanisme immunosupresif yang diakibatkan oleh ikatan *programmed cell death protein 1* (PD-1) dengan *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) dapat dituntaskan dengan menggunakan metode CRISPR/Cas9-mediated anti PD-1 sehingga dapat mempertahankan aktivasi *CAR-T Cell*. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan degranulasi *CAR-T Cell* dan *clearance* tumor pada uji *in vivo*.

Simpulan: *Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell)* dengan target *Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)* termodifikasi CRISPR/Cas9 berpotensi sebagai inovasi terapi yang efektif pada kanker prostat.

Kata Kunci: *Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell)*, CRISPR/Cas9, *Prostate Cancer*, dan *Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)*

THE POTENTIAL OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL (CART-T CELL) TARGETTING PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) MODIFIED BY CRISPR/CAS9 AS PROSTATE CANCER THERAPY

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is a malignancy of prostate cells which is one of the most common malignancies in men with a prevalence of 137.9 new cases per 100,000 men each year. One of the jobs that have a high risk of prostate cancer is farmers because it is caused by exposure to pesticides and other hazardous substances. Currently, Androgen Deprivation Therapy (ADT) is still a widely used therapy. However, ADT can decrease libido, impotence, hot flashes, and an increased risk of fractures. Due to several disadvantages of ADT therapy, therapeutic innovations for prostate cancer are needed.

Method: We searched relevant literature using the PRISMA method with predefined keywords. Of the 94 journals that have been reviewed, 64 of them are considered according to the topic of discussion and are used as references.

Results and Discussion: CAR-T Cell modified CRISPR/Cas9 proved to be efficient and effective in increasing the function of CAR-T Cell on *in vitro* and *in vivo* tests. The immunosuppressive mechanism caused by PD-1 binding with PD-L1 can be resolved using the CRISPR / Cas9-mediated anti PD-1 method so that it can maintain CAR-T Cell activation. This is evidenced by the increase in CAR-T cell degranulation and tumor clearance in the *in vivo* test.

Conclusion: Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell) with a CRISPR/Cas9 modified Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) target has the potential to be an effective therapeutic innovation for prostate cancer.

Keywords: Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell), CRISPR/Cas9, Prostate Cancer, and Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)

1. PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan keganasan pada sel-sel prostat yang ditandai dengan peningkatan serum *prostate specific antigen* (PSA) dan keabnormalan colok dubur yang dipastikan dengan pemeriksaan biopsi prostat, *transrectal ultrasonography* (TRUS), *prostate cancer gene 3* (PCA3), dan *magnetic resonance imaging* (MRI).^[1,2,3] Kanker prostat menyumbang 16% kematian di Indonesia.^[4] Kanker prostat adalah salah satu keganasan tersering pada pria dengan 137,9 kasus baru per 100.000 pria tiap tahunnya.^[5,6,7] Prevalensi kanker prostat di seluruh dunia pada tahun 2018 mencapai 1.276.106 kasus dengan kematian sebanyak 358.989.^[6,8,9] Sampai tahun 2040, diperkirakan akan ada kasus baru sebanyak 2.293.818 kasus.^[9,10] Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga rumah sakit pusat pendidikan (Jakarta, Bandung, Surabaya) selama 8 tahun terakhir yaitu 1.102 pasien dengan bentuk terseringnya adalah adenokarsinoma.^[11,12]

Beberapa mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan perkembangan kanker akibat pestisida. Kebanyakan pestisida tidak bersifat mutagenik. Namun, pestisida mungkin mengandung *endocrine disruptors* yang bisa memblokir ataupun merangsang reseptor hormonal dan menyebabkan peningkatan testosteron. Namun, bukti dari studi epidemiologi, tidak dapat membuktikan dengan pasti bahwa paparan *endocrine disruptors* atau kadar androgen endogen yang bersirkulasi berhubungan dengan peningkatan risiko kanker prostat. Selain itu, penelitian pada hewan dan jaringan telah menunjukkan bahwa salah satu jenis pestisida yaitu karbamat, dapat menyebabkan kerusakan kromosom. Selain itu,

pestisida juga dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat merusak sel.^[13]

Pekerjaan petani memiliki risiko tinggi terhadap beberapa paparan berbahaya, seperti debu organik dan anorganik, pestisida, jamur, mikroba, virus, bensin, knalpot diesel, asap pengelasan, dan sinar ultraviolet^[13] yang dapat dikaitkan dengan beberapa jenis kanker, termasuk kanker prostat.^[14] Sejak tahun 1970-an, banyak penelitian melaporkan risiko kanker prostat yang signifikan pada petani dibandingkan dengan pekerjaan lain.^[13] Laporan terbaru dari Studi Kesehatan Pertanian (AHS), sebuah kelompok besar pengguna pestisida dan pasangan mereka, terkonfirmasi bahwa pestisida tertentu menjadi faktor utama risiko kanker yang diamati pada populasi pertanian.^[15]

Penderita kanker prostat perlu dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok dengan risiko rendah, risiko menengah, dan risiko tinggi. Pengelompokan risiko dilakukan untuk menentukan jenis pengobatan kanker. Pengobatan kanker yang dimaksud terdiri dari observasi, operasi, radiasi, atau pengobatan paliatif dengan memberikan obat antihidrogen.^[16] Selama dekade terakhir ini, pengobatan kanker prostat telah berubah dengan terapi baru, pencitraan fungsional tingkat lanjut dan pembaruan dari terapi yang ada pada tahap awal.^[17] Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi keberhasilan terapi, yaitu stadium, komorbiditas, dan *grading*. Faktor-faktor risiko ini perlu dikenali dan dikelola dengan baik dan benar untuk memilih opsi perawatan yang tepat dan meminimalkan efek samping dan perbaikan kualitas hidup.^[18]

Terdapat banyak pengobatan baru untuk kanker prostat dengan imunoterapi, salah satunya yaitu sipuleucel-T (sip-T). Penggunaan imunoterapi berpotensi untuk

meningkatkan kelangsungan hidup bagi pasien kanker prostat metastatik dengan melibatkan sistem kekebalan untuk menyerang sel-sel tumor.^[19] Akan tetapi, terapi ini menimbulkan efek samping, seperti flu dan demam sebagai efek samping yang paling umum. Efek samping yang lebih serius jarang terjadi. Kadang-kadang sistem kekebalan tubuh mulai menyerang bagian lain dari tubuh yang dapat menyebabkan masalah serius di paru-paru, usus, hati, kelenjar pembuat hormon, ginjal, atau organ lain.^[20]

Dari studi sebelumnya menyatakan selain imunoterapi, *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) masih menjadi strategi terapi yang banyak digunakan dalam praktik klinis yang bekerja dengan cara menghalangi efek androgen dan dapat memperlambat pertumbuhan kanker prostat.^[17] *Androgen Deprivation Therapy* sejauh ini menjadi standar terapi dan biasanya berlanjut seumur hidup untuk pasien dengan kanker prostat metastatik. Perkembangan *Androgen Deprivation Therapy* (ADT) untuk *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC) diobati dengan penambahan manipulasi hormonal sekunder, termasuk antiandrogen seperti bicalutamide dan nilutamide, ketoconazole, atau kortikosteroid.^[17] Namun, ADT dapat menurunkan libido, impotensi, *hot flashes*, osteopenia dengan peningkatan risiko patah tulang.^[21] Karena beberapa kelemahan dari terapi ADT, maka diperlukan inovasi terapi untuk kanker prostat, salah satunya dengan *Chimeric Antigen Receptor T cell* (CAR-T) dengan target Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) termodifikasi CRISPR/Cas9.

Terapi *Chimeric Antigen Receptor T cell* (CAR-T) telah mendapatkan perhatian besar karena keunggulan CAR-T dalam pengobatan tumor ganas pada sistem peredaran

darah. Teknologi CAR-T memberikan cara baru untuk terapi tumor ganas, termasuk kanker prostat.^[22] CAR adalah protein transmembran yang disintesis, yang dapat mengenali antigen target yang diekspresikan dalam sel tumor melalui pemrograman ulang genetik. Teknologi transfer gen ini dapat memperkenalkan gen yang mengkode CARs ke dalam sel imun secara efisien.^[23] CAR-T membutuhkan receptor transmembran spesifik untuk dikenali, salah satunya adalah PSMA (*Prostate-specific membrane antigen*).^[22]

PSMA (*Prostate-specific membrane antigen*) adalah glikoprotein transmembran tipe II yang diekspresikan pada membran sel epitel prostat. *Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA) juga diekspresikan pada membran ovarium dan sel payudara dalam kadar yang rendah dan hampir tidak ada di usus, hati, membran sel ginjal, tetapi tinggi dalam jaringan prostat dan pembuluh darah tumor. Dengan demikian, PSMA memiliki spesifisitas jaringan prostat yang baik. Selain itu, PSMA dapat berfungsi sebagai reseptor untuk melakukan pensinyalan untuk meningkatkan migrasi sel dan mengatur stabilitas kromosom. Oleh karena itu, PSMA merupakan target antigen yang menjanjikan untuk terapi kanker prostat.^[22]

Salah satu mekanisme dimana kanker dapat menghambat fungsi dari sel T yaitu melalui mekanisme immunosupresif dengan mengekspresikan *inhibitory ligand* seperti PD-L1 pada sel kanker dan jaringan di sekitarnya (misalnya stroma atau tumor pembuluh darah) ekspresi protein PD-1 pada sel T dan protein PD-L1 pada sel kanker berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada beberapa kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa metode *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats Associated with Cas9 protein* (CRISPR/Cas9) dapat digunakan untuk menghilangkan

mekanisme munosupresif yang dapat meningkatkan prospek terapi CAR-T melalui modifikasi gen.^[24] CRISPR/Cas9 merupakan metode *genome editing* yang memiliki tingkat kespesifikan yang tinggi, tidak melibatkan integrasi antar-DNA, dan dapat menargetkan lebih dari satu genom target.^[25] Oleh karena itu, untuk meningkatkan potensi dari *CAR-T Cell* pada terapi kanker prostat, kami mengajukan metode CRISPR/Cas9 untuk menghambat protein PD-1 pada *CAR-T Cell*, sehingga tidak bisa berikatan dengan protein PD-L1 pada sel tumor. Hal ini berefek pada *CAR-T Cell* menjadi tidak bisa dinonaktifkan.^[24,26]

2. METODE

Penulisan karya ilmiah tinjauan pustaka ini menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses*). PRISMA merupakan suatu studi pustaka yang didasarkan atas fakta-fakta serta pengambilan data secara random. Struktur yang digunakan dalam karya ilmiah ini mengaplikasikan: latar belakang, sasaran, sumber data, kriteria kelayakan jurnal, dan intervensi, *study appraisal* dan *synthesis methods*, hasil, batasan masalah, kesimpulan dan kata kunci, serta daftar pustaka. Penulis menggunakan *search engine* PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, Elsevier, Nature dengan kata kunci: "Prostate Cancer, Chimeric Antigen Receptor T Cell (*CAR-T Cell*), Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA), CRISPR/ Cas9, dan Agriculture". Jurnal ilmiah yang telah berhasil melewati kriteria inklusi dan eksklusi akan menjalani proses pemindaian kembali untuk mengetahui adanya publikasi tambahan mengenai kata kunci yang ditentukan. Jurnal ilmiah akan menjalani proses eksklusi jika tahun publikasi atau terbit jurnal telah melebihi 10 tahun, tidak relevan, dan bukan merupakan artikel *full-text*. Terdapat 94 artikel atau jurnal ilmiah yang sesuai dengan topik yang dibahas, tetapi hanya 65 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan penulis.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

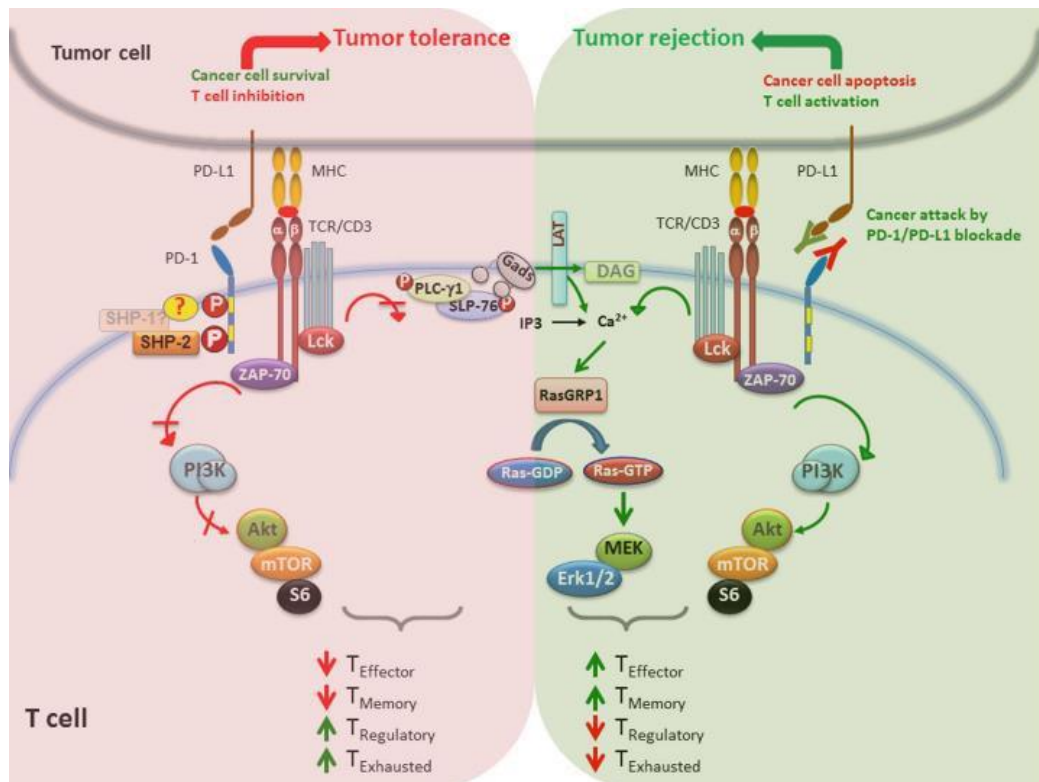
3.1 Patogenesis Kanker Prostat

Patogenesis yang berperan dalam kanker prostat diakibatkan oleh faktor androgen, hereditas, lingkungan, dan mutasi somatik.^[27] Androgen, terutama testosteron dan dihidrotestosteron, merupakan hormon penting untuk pertumbuhan dan fungsi prostat, namun juga berperan dalam progresivitas dan metastasis kanker.^[28,29] Paparan terhadap pestisida meningkatkan risiko kanker prostat melalui efek biologisnya dalam perubahan kadar dan fungsi hormon serta sebagai promotor tumor.^[30] Salah satu respon dari androgen dalam sel kanker prostat adalah meningkatkan regulasi dari *Transmembrane Serine Protease 2* (*androgen-responsive TMPRSS2*) yang diekspresikan pada sisi luminal epitel prostat.^[31] Gen *TMPRSS2* (*Transmembrane Serine Protease 2*) berfusi dengan *ERG* (*ETS-related gene*) atau *ETV1* (*Variant Transcription Factor 1*) yang merupakan faktor transkripsi *ETS* (*E26 Transformation-Specific family*) dan bersifat karsinogenik.^[32,33,34,35]

Riwayat keluarga dan latar belakang etnis sering diasosiasikan dengan peningkatan insiden kanker prostat sebagai predisposisi genetik dan herediter.^[36] Pada orang Amerika berkulit putih, terjadinya kanker prostat dikaitkan dengan suatu lokus pada kromosom 1q24-q25, sedangkan pada laki-laki keturunan Afrika, varian onkogen *MYC* pada kromosom 8q24 diduga sebagai penyebab peningkatan insidens kanker prostat.^[1] Mutasi sering mengakibatkan aktivasi *PI3K/AKT signaling pathway* yang bersifat onkogenik, di antaranya ialah mutasi yang menginaktivasi gen supresor tumor *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homolog deleted on Chromosome 10*), yang bertindak sebagai penghambat pada aktivitas *PI3K*.^[1,37] Perubahan struktural lainnya yang telah dikemukakan dalam kanker prostat yaitu fusi gen *ESRP1-RAF1* (*epithelial splicing regulatory protein-1-v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog-1*), *ETS family*, dan *RAF kinase*.^[27,38] Respon imun anti tumor, terutama sel T sitotoksik atau sel T *CD8+* memediasi eliminasi sel kanker

sehingga sel kanker tidak dapat berkembang dan bermetastasis.^[39] Pada kanker prostat tingkat lanjut, PD-1 *pathway* dan ligannya yaitu PD-L1 muncul sebagai mekanisme toleransi imun yang menyebabkan sel tumor

dapat menekan antitumor dengan cara menghambat fungsi efektor dan mengurangi efektivitas sel T (Lihat gambar 1).^[40,41] ositif PD-L1 sering dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis dan rekurensi.^[42,43]



Gambar 1. Blokade PD-1 / PD-L1 meningkatkan regresi dan rejeksi tumor dengan mengaktifkan sel T. (Kiri) Ketika jalur PD-1/PD-L1 aktif, maka akan meningkatkan progresivitas sel kanker melalui sinyal antiapoptotik yang dimediasi PD-L1 dan menghambat jalur pensinyalan yang mengaktifasi sel T (sel yang mengenali antigen tumor). Peristiwa ini menyebabkan rusaknya efektor T dan sel-sel memori serta diferensiasi sel TEX dan TReg, yang menyebabkan toleransi terhadap sel kanker. (Kanan) Berbeda dengan gangguan pensinyalan T-cell receptor (TCR) yang disebabkan oleh PD-1, blokade PD-1 / PD-L1 meningkatkan kapasitas sel T dengan cara mengaktifasi jalur PI3K/Akt atau Ras/MAPK, menyebabkan diferensiasi sel T efektor dan memori serta supresi dari diferensiasi TEX dan Treg^[44]

3.2 Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T Cell)

Terapi *Chimeric antigen receptor* (CAR-T) telah mendapatkan perhatian besar karena keunggulan sel-sel CAR-T dalam pengobatan tumor dan telah mendapat pengakuan besar atas hasil terapinya.^[22] *Chimeric antigen receptor* (CAR-T) merupakan metode transfer sel T yang direkayasa secara genetika dengan mengekspresikan *Chimeric Antigen Receptor* (CAR).^[45] Sel T yang telah direkayasa secara *ex vivo* nantinya akan diarahkan terhadap antigen spesifik pada sel tumor.^[46] CAR sebagai reseptor sintesis menggunakan *single-chain variable fragment* (scFv) dalam penargetan antigen permukaan sel.^[47] Fragmen scFv sendiri berperan sebagai *tumor-associated antigens receptor* (TAAs) atau reseptor antigen yang diekspresikan oleh sel-sel tumor. Selain fragmen scFv, terdapat beberapa komponen lain yang menjadi bagian reseptor CAR dalam sel T, yaitu domain transmembran dan *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* (ITAMs) yang merupakan bagian intraseluler.^[48,49] Zona transmembran terdiri dari CD3, CD8, CD28, atau Fc ϵ RI dan dapat memperbaiki scFv pada permukaan sel T dan mentransduksi sinyal ke dalam sel. Zona transduksi sinyal intraseluler terdiri dari CD8, CD28, atau CD137 dan CD3 ζ , yang berisi *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* (ITAMs).^[22]

3.3 Peran *Prostate-specific membrane antigen* (PSMA) sebagai Target *CAR-T Cell*

Dalam pengembangan terapi *CAR-T cell* dibutuhkan pengenalan tentang reseptor antigen tumor atau *tumor-associated antigens receptor* (TAAs). Antigen yang terkait dengan kanker prostat dapat berupa protein yang ada pada sel prostat. Contohnya adalah *prostate-specific antigen* (PSA), *prostate-specific membrane antigen* (PSMA), dan *prostate stem cell antigen* (PSCA).^[50] Antigen terkait tumor yang paling umum digunakan untuk kanker prostat terapi *CAR-T cell* adalah PSMA.^[22] Pada dua uji klinis fase 1, terapi *CAR-T cell* dengan target PSMA dinilai aman.^[51,52]

Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) memiliki berbagai nama lain, seperti glutamat karboksipeptidase II (GCP II), N-asetil-L-aspartil-L-glutamat peptidase I (NAALA Dase I), atau folat hidrolase, yaitu 100-kD glikoprotein transmembran tipe II golongan M28 peptidase. Protein PSMA memiliki glutamat carboxypeptidase aktif berperan untuk mengkatalisis neuropeptida N-asetil-L-aspartil-L-glutamat (NAAG) menjadi N-asetillaspartat (NAA) dan glutamate.^[53]

Beberapa molekul protein dan glikoprotein diekspresikan pada jaringan kanker prostat, yang berfungsi sebagai target untuk *CAR-T Cell* telah dijelaskan sebelumnya, seperti *prostate-specific antigen* (PSA), *prostate-specific membrane antigen* (PSMA), dan *prostate stem cell antigen* (PSCA). Reseptor CAR-T Cell dapat membaca frame protein, transient receptor potential-p8, dan enam *transmembrane epithelial antigen* pada sel prostat.^[54]

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) merupakan salah satu protein transmembran yang dapat dikenali oleh *CAR-T Cell*. Ekspresi PSMA rendah pada sel ovarium dan sel payudara, tetapi tinggi dalam jaringan prostat.^[22,55] Antigen ini diekspresikan pada permukaan sel pada jaringan prostat normal dan diekspresikan berlebih pada kanker prostat. Ekspresi PSMA akan semakin meningkat sebanding dengan tingkat keparahan tumor. *Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA) diakui sebagai target pada kanker prostat sekitar 3 dekade lalu ketika antibodi pertama pada domain intraseluler dikembangkan.^[56]

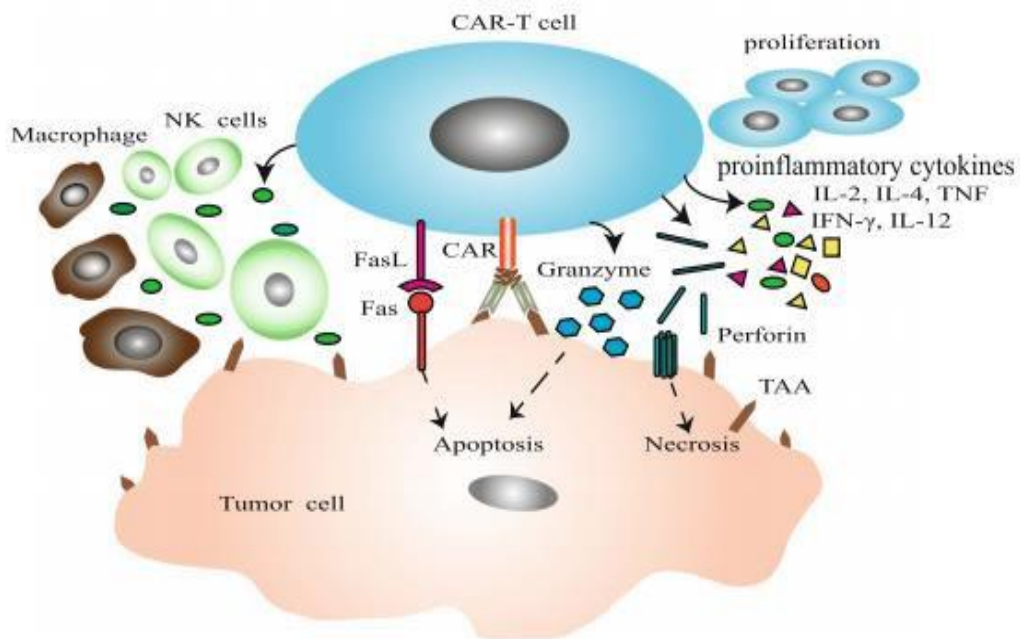
3.4 Mekanisme terapi *CAR-T Cell* sebagai antitumor

Sel-sel CAR-T dapat secara khusus mengenali antigen tumor dengan cara MHC-independen. Setelah CAR secara spesifik berikatan dengan TAA, sel T akan diaktifkan melalui fosforilasi *immune receptor tyrosine-based activation motifs* (ITAM) diikuti oleh peningkatan sitokin (termasuk IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-12, dan TNF) sekresi, proliferasi sel T, dan sitotoksitas. IL-12 dapat memperkuat fungsi sel imun bawaan seperti sel NK dan makrofag. Sel T dan CAR-T yang teraktivasi

melakukan sitotoksitas, terdapat 2 jalur, yaitu sekresi granula perforin dan granzyme, serta melalui jalur aktivasi reseptor sinyal yang menginduksi kematian sel melalui Fas/Fas-L (Lihat gambar 2).^[47]

Sel T yang termodifikasi CD40L mampu memberikan efek dengan meningkatkan proliferasi dan sekresi sitokin Th1 proinflamasi, termasuk IL-2, IFN- γ , IL-12, dan TNF. IL-12 berperan dalam peningkatan aktivasi sel T sitotoksik.^[57] IFN- γ yang disekresikan oleh sel CAR-T juga berkontribusi pada penghancuran sel tumor.^[55] Selain itu,

CD28 dijadikan sebagai co-stimulator dalam terapi CAR-T anti-PSMA generasi kedua yang diuji pada tikus, memiliki peran sangat penting untuk sekresi sitokin spesifik antigen dan proliferasi sel T. Sel-sel CAR-T generasi kedua menunjukkan efek merusak sel target yang lebih baik daripada generasi sebelumnya dan mewakili pendekatan target imun baru untuk mPCa.^[22,55] Efeknya, volume tumor menurun secara signifikan (berkurang setelah 3 minggu) pada tikus yang diinokulasi dengan sel CAR-T anti-PSMA.^[55,58]



Gambar 2, Mekanisme CAR-T Cell sebagai anti-tumor^[50]

3.5 Prinsip dan Mekanisme Kerja CRISPR/Cas9

Rekayasa genetik adalah teknologi yang sangat dibutuhkan dalam penelitian biologi dan aplikasi biomedis. Rekayasa genetik memungkinkan kita untuk mengubah sekuens genetik sesuai hati untuk mengatur informasi genetik fundamental dalam sel. Rekayasa ini telah diimplementasikan untuk studi fungsi gen atau genetika penyakit pada manusia, dan juga telah digunakan dalam terapi gen untuk memperbaiki perubahan genetik yang merugikan dan dapat memberi manfaat.^[59]

Prinsip dasar untuk proses ini dapat dibagi menjadi dua langkah. Langkah pertama adalah pengenalan DNA *cleavage* yang ditargetkan, dalam

bentuk *double strand breaks* (DSBs) atau *single strand nicks* (SSNs), melalui aktivitas *nucleases* atau *nicksases*. Langkah kedua melibatkan proses DNA *repair* yang diaktifkan oleh *cleavage* yang ditargetkan, yang dilakukan secara normal oleh *endogenous DNA damage repair machinery* di dalam sel.^[59]

Metode rekayasa genetik terbaru yang digunakan sebagai terapi gen adalah *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR) dan *CRISPR-associated protein 9* (Cas9), yang merupakan sistem pertahanan pada bakteri *S. pyogen* dan telah terbukti bisa diterapkan pada sel manusia.^[60] CRISPR mengacu pada *sequences* dalam genom bakteri. Sedangkan *CRISPR-associated protein 9* (Cas9) adalah endonuklease yang memotong

kedua untai DNA. Cas9 diarahkan menuju target pada DNA oleh bagian RNA. RNA ini dapat disintesis sebagai untai tunggal yang disebut *synthetic single guide RNA* (sgRNA); bagian RNA yang berikatan dengan DNA genomik yang tersusun dari 18-20 nukleotida. Untuk memotong, urutan DNA spesifik harus terletak pada ujung 3' dari sgRNA, ini disebut *protospacer adjacent motif* (PAM).^[61] Proses perbaikan setelah pemotongan DNA dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu *non-homologous end joining* (NHEJ), biasanya mengarah ke penyisipan/penghapusan bagian DNA, dan yang kedua adalah *homology directed repair* (HDR), di mana sepotong DNA homolog digunakan sebagai *template* perbaikan.^[61] Kelebihan mekanisme perbaikan DNA endogen seluler NHEJ dibanding dengan mekanisme endogen seluler lainnya seperti *Homology directed repair* (HDR) yang memerlukan template rantai DNA untuk melakukan perbaikan DNA adalah NHEJ bisa memperbaiki DNA melalui mutasi ketika sel sedang dalam fase membelah ataupun ketika sel dalam fase tidak membelah serta efektivitasnya yang lebih tinggi. Sedangkan HDR hanya mampu memperbaiki DNA yang terpotong ketika sel sedang dalam fase pembelahan G2 atau S.^[62]

3.6 Potensi CAR-T Cell Termodifikasi CRISPR/Cas9

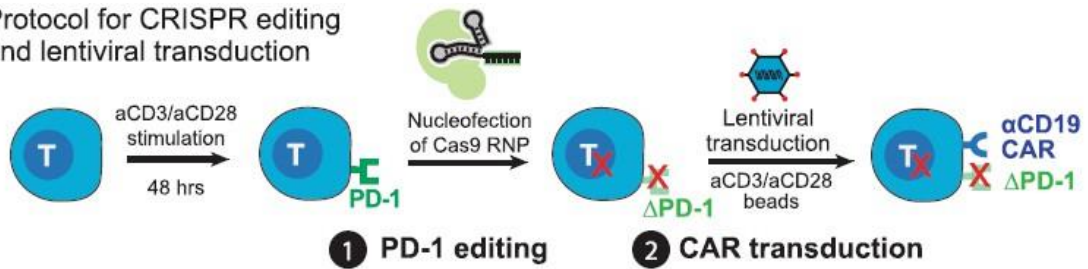
Sistem imun memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Dalam keadaan normal, sistem kekebalan tubuh dapat mengenali, mengontrol, dan bahkan menghilangkan tumor. Sel CD8+ adalah sel imun utama yang bertanggung jawab untuk membunuh sel tumor. Salah satu mekanisme yang digunakan oleh tumor adalah meningkatkan regulasi dari *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1), yang telah diidentifikasi sebagai indikator prognosis buruk pada beberapa jenis tumor.^[64]

Sel CD8+ mengekspresikan *programmed cell death protein 1* (PD-1) pada permukaannya, sedangkan PD-L1 diekspresikan oleh sebagian besar jenis sel, termasuk juga sel tumor. Ikatan PD-1 dengan PD-L1 memainkan peran penting dalam sistem kekebalan untuk menjaga toleransi imun dan respons

imun fisiologis yang seimbang. sel tumor dapat memanfaatkan jalur PD-1/PD-L1 untuk melemahkan aktivitas sel CD8+. PD-1 ketika berikatan dengan pada ligannya PD-L1, menghasilkan *inhibitory signals* untuk menekan aktivitas Sel CD8+.^[64] Begitu pula dengan *CAR-T cell* yang menunjukkan penurunan fungsi untuk terapi tumor sebagian karena efek supresif diakibatkan oleh ekspresi PD-1 mereka sendiri. Penurunan fungsi ini termasuk penurunan kemampuan sitotoksik dan sekresi sitokin *CAR-T Cell*.^[63] Untungnya, downregulasi yang diinduksi oleh tumor untuk fungsi *CAR-T Cell* dapat dituntaskan dengan menggunakan blokade PD-1 yang dapat mempertahankan aktivasi *CAR-T Cell* sebagai terapi tumor.^[65] Oleh karena itu, kombinasi *CAR-T Cell* dan PD-1 *inhibitor* dapat meningkatkan kontrol tumor dan kelangsungan hidup.^[64] Salah satu metode yang digunakan untuk blokade PD-1 adalah dengan metode lentivirus CRISPR/Cas9.

Gambar 3 menjelaskan protokol skematik produksi lentivirus CRISPR/Cas9. Untuk produksi lentivirus CRISPR/Cas9, *non-targeting guide RNA sequence* dan tiga *PD-1 guide RNA sequences* dirancang menggunakan program online <http://crispr.mit.edu>. *PD-1 guide RNA sequence* PD-1sg-1: aggcgcccctggccagtcgctc, PD-1sg-2: cgtctggcggtgctacaac, PD-1sg-3: ctacaactgggctggcggcc dan *non-targeting control RNA sequence*: atcgtttccgctcg. Lentivirus diproduksi menggunakan *co-transfecting* sel 293T dengan kemasan vektor ps-PAX2, *envelope vektor* pCL-VSVG dan masing-masing vektor LentiCrispr V2. 24 jam setelah transfeksi, media kultur diubah menjadi RPMI disuplementasi dengan 10% FBS. Lentivirus dalam *supernatant* dikumpulkan 72 jam setelah transfeksi dan disaring melalui 0,45 µm *syringe filter*.^[64]

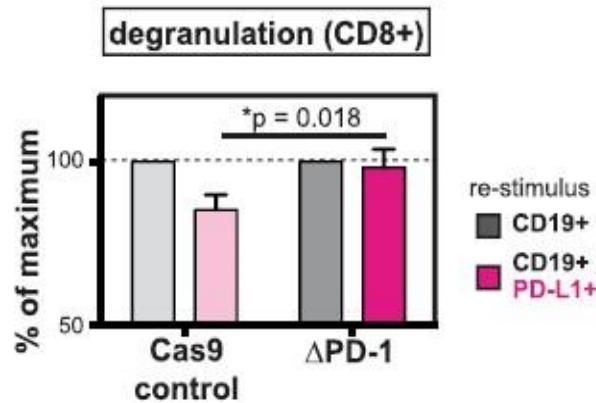
Protocol for CRISPR editing and lentiviral transduction



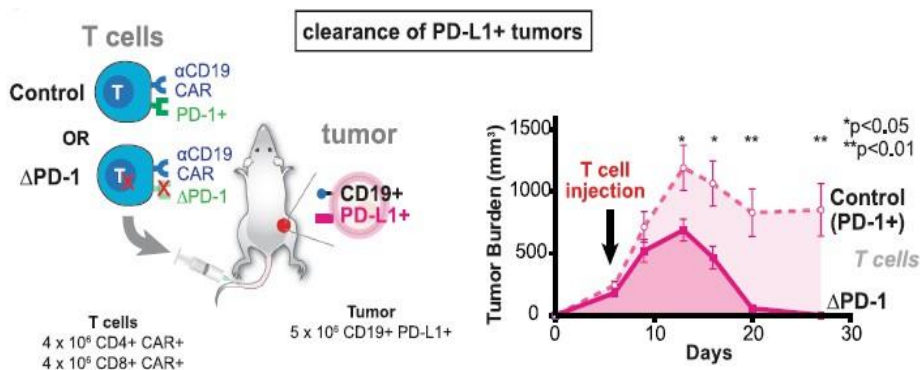
Gambar 3. Protokol skematik untuk modifikasi kombinasi gen CRISPR dan transduksi lentiviral pada sel CD8+ manusia.^[24]

Hasil dari *CAR-T Cell* termodifikasi CRISPR/Cas9 untuk blokade PD-1 menunjukkan hasil yang baik pada uji *in vitro* maupun uji *in vivo*. *CAR-T Cell* termodifikasi CRISPR/Cas9 menunjukkan peningkatan degranulasi

CAR-T Cell pada uji *in vitro* dibandingkan dengan *CAR-T Cell* tanpa modifikasi (Lihat gambar 4). Pada uji *in vivo*, *CAR-T Cell* termodifikasi CRISPR/Cas9 meningkatkan *clearance* tumor dengan signifikan (Lihat gambar 5).^[24]



Gambar 4. Blokade PD-1 pada CD8+ anti-CD19 *CAR-T Cell* (Δ PD-1) menunjukkan degranulasi yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol CD8+ *CAR-T Cell*.^[24]



Gambar 5. *CAR-T Cell* termodifikasi CRISPR/Cas9-mediated anti PD-1 meningkatkan fungsi sel anti-CD19 *CAR-T Cell* dan meningkatkan *clearance* tumor *in vivo*.^[24]

4. SIMPULAN

Banyak peneliti telah melakukan uji coba pada metode dan mekanisme terapi kanker prostat. Salah satu metode yang paling mutakhir adalah terapi CAR-T Cell dengan target PSMA termodifikasi CRISPR/Cas9 yang dapat secara langsung menargetkan sel kanker prostat. Disrupsi PD-1 pada CAR-T Cell menggunakan metode CRISPR/Cas9 menunjukkan efek yang signifikan terhadap peningkatan degranulasi CAR-T Cell dan clearance tumor. Oleh karena itu, metode terapi ini berpotensi sebagai inovasi terapi yang efektif, efisien, dan dapat menjadi modalitas terapi pada kanker prostat.

5. SARAN

Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan penelitian mengenai jumlah dosis CAR-T Cell termodifikasi CRISPR/Cas9-mediated anti PD-1 yang harus diinjeksi, efek sampingnya, efektivitas pada manusia, serta penggunaan terapi ini pada penyakit lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Ninth Edit. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 1390. 668 p.
2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bergh RCN van den, Bolla M, Casteren NJ van, et al. Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. European Association of Urology. 2015. 31-45 p. Available from: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2005/Pocket/Prostate_Cancer.pdf
3. Castillejos-molina RA, Gabilondo-navarro FB. Prostate Cancer. *Salud Publica Mex*. 2016;58(2):279–84.
4. Baade PD, Youlden DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int* [Internet]. 2013;1(2):47–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.12954/PI.12014>
5. Crawford ED, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2017;35(01):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.01.020>
6. Lawrenti H. Perkembangan Terapi Kanker Prostat. *CKD*. 2019;46(8):521–8.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;144(8):1941–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350310>
8. The Global Cancer Observatory G. Prostate 2018. World Health Organization. 2019.
9. Rawla P. Descriptive Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63–89.
10. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. World Health Organization (WHO). 2019.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Penatalaksanaan Kanker Prostat. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2015. 47 p.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor Hk.01.07/Menkes/291/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Prostat [Internet]. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Jakarta; 2018. 9-42 p. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKProstat.pdf>
13. Krstev S, Knutsson A. Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Cancer Prev*. 2019;24(2):91-111. doi:10.15430/JCP.2019.24.2.91
14. Silva JF, Mattos IE, Luz LL, Carmo CN, Aydos RD. Exposure to pesticides and prostate cancer: systematic review of the literature. *Rev Environ Health*. 2016;31(3):311-327. doi:10.1515/reveh-2016-0001
15. Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers

- PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*. 2017;17(1):343. Published 2017 May 19. doi:10.1186/s12885-017-3346-x
16. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019Nov;69(5):363–85.
 17. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 2019;70:479-499. doi:10.1146/annurev-med-051517-011947
 18. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas HR, Hamid ARAH. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention. *Acta medica Indonesiana*. 2016 Jul 1;48(3):228-238.
 19. Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(12):T297-T310. doi:10.1530/ERC-17-0145
 20. Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2017;23(22):6764-6770. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-001921.
 - Sountoulides P, Rountos T. Adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: prevention and management. *ISRN Urol*. 2013;2013:240108. Published 2013 Jul 25. doi:10.1155/2013/240108
 22. Yu H, Pan J, Guo Z, Yang C, Mao L. CART cell therapy for prostate cancer: status and promise. *Onco Targets Ther*. 2019;12:391-395. Published 2019 Jan 3. doi:10.2147/OTT.S185556
 23. Sha HH, Wang DD, Yan DL, et al. Chimaeric antigen receptor T-cell therapy for tumour immunotherapy. *Biosci Rep*. 2017;37(1):BSR20160332. Published 2017 Jan 27. doi:10.1042/BSR20160332
 24. Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, et al. CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):737. Published 2017 Apr 7. doi:10.1038/s41598-017-00462-8
 25. Chen H, Choi J, Bailey S. Cut site selection by the two nuclease domains of the Cas9 RNA-guided endonuclease. *J Biol Chem*. 2014;289(19):13284-13294. doi:10.1074/jbc.M113.539726
 26. Fay AP, Antonarakis ES. Blocking the PD-1/PD-L1 axis in advanced prostate cancer: are we moving in the right direction?. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 1):S7. doi:10.21037/atm.2019.01.37
 27. Wallis CJD, Nam RK. Prostate Cancer Genetics: A Review. *Ejifcc Int Fed Clin Chem Lab Med [Internet]*. 2015;26(2):79–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683484><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4975354>.
 28. Ricke EA, Williams K, Lee YF, Couto S, Wang Y, Hayward SW, et al. Androgen Hormone Action in Prostatic Carcinogenesis: Stromal Androgen Receptors Mediate Prostate Cancer Progression, Malignant Transformation and Metastasis. *Carcinogenesis*. 2012;33(7):1391–8.
 29. Simoes GF, Sakuramoto P, Santos CB dos, Furlan NKC, Augusto TM. An Overview on Prostate Pathophysiology: New Insights into Prostate Cancer Clinical Diagnosis. In: *Pathophysiology-Altered Physiological States*. Brazil: IntechOpen; 2018. p. 183–202.
 30. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, et al. Farming, Reported Pesticide Use, and Prostate Cancer. *Am J Mens Health*. 2013;7(2):102–9.
 31. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention?

- Cancer Discov Am Assoc Cancer Res. 2020;10(1):1–4.
32. Baena E, Shao Z, Linn DE, Glass K, Hamblen MJ, Fujiwara Y, et al. ETV1 Directs Androgen Metabolism and Confers Aggressive Prostate Cancer in Targeted Mice and Patients. *Genes Dev.* 2013;27(6):683–98.
 33. Linn DE, Bronson RT, Li Z. Genetic Interaction Between Tmprss2-ERG Gene Fusion and Nkx3.1-loss does not Enhance Prostate Tumorigenesis in Mouse Models. *PLoS One.* 2015;10(3):1–12.
 34. St. John J, Powell K, Katie Conley-LaComb M, Chinni SR. TMPRSS2-ERG Fusion Gene Expression in Prostate Tumor Cells and Its Clinical and Biological Significance in Prostate Cancer Progression. *J Cancer Sci Ther.* 2012;4(4):94–101.
 35. Liu CY, Yu T, Huang Y, Cui L, Hong W. ETS (E26 transformation-specific) Up-regulation of the Transcriptional co-Activator TAZ Promotes Cell Migration and Metastasis in Prostate Cancer. *J Biol Chem.* 2017;292(22):9420–30.
 36. Mottet N, Bergh van den, Briers E, Cornford P, Grummet J, Santis, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019 [Internet]. European Association of Urology Guidelines 2019. European Association of Urology; 2019. 1-161 p. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
 37. Chen CY, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(338):1–12.
 38. Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common Gene Rearrangements in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3659–68.
 39. Ness N, Andersen S, Khanekhenari MR, Nordbakken C V., Valkov A, Paulsen EE, et al. The Prognostic Role of Immune Checkpoint Markers Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in a Large, Multicenter Prostate Cancer Cohort. *Oncotarget.* 2017;8(16):26789–801.
 40. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Emma J, Taylor M, et al. PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature.* 2015;515(7528):568–71.
 41. Fay AP, Antonarakis ES. Blocking the PD-1/PD-L1 Axis in Advanced Prostate Cancer. *Ann Transl Med.* 2019;7:1–4.
 42. Gevensleben H, Dietrich D, Golletz C, Steiner S, Jung M, Thiesler T, et al. The Immune Checkpoint Regulator PD-L1 is Highly Expressed in Aggressive Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1969–77.
 43. Sharma M, Yang Z, Miyamoto H, Lucarelli G. Immunohistochemistry of Immune Checkpoint Markers PD-1 and PD-L1 in Prostate Cancer. *Med (United States).* 2019;98(38):1–6.
 44. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1: PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016;7(550):1–17.
 45. Yeku O, Slovin SF. Immune Therapy for Prostate Cancer. *Cancer J.* 2016;22(5):334-341. doi:10.1097/PPO.000000000000223
 46. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* 2013;3(4):388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548
 47. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1283. Published 2019 Mar 14. doi:10.3390/ijms20061283
 48. Magee MS, Snook AE. Challenges to chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy for cancer. *Discov Med.* 2014;18(100):265-271.
 49. Yu S, Li A, Liu Q, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):78. Published 2017 Mar 29. doi:10.1186/s13045-017-0444-9

50. Westdorp H, Sköld AE, Snijer BA, et al. Immunotherapy for prostate cancer: lessons from responses to tumor-associated antigens. *Front Immunol.* 2014;5:191. Published 2014 May 6. doi:10.3389/fimmu.2014.00191
51. Junghans RP, Ma Q, Rathore R, et al. Phase I Trial of Anti-PSMA Designer CAR-T Cells in Prostate Cancer: Possible Role for Interacting Interleukin 2-T Cell Pharmacodynamics as a Determinant of Clinical Response. *Prostate.* 2016;76(14):1257-1270. doi:10.1002/pros.23214
52. Slovin SF, Wang X, Hullings M, Arauz G, Bartido S, Lewis JS, Schöder H, Zanzonico P, Scher HI, Sadelain M, et al. Chimeric antigen receptor (CAR+) modified T cells targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) in patients (pts) with castrate metastatic prostate cancer (CMPC). *J. Clin. Oncol.* 2013;31. doi:10.1200/jco.2013.31.6_suppl.72
53. Diao W, Cai H, Chen L, Jin X, Liao X, Jia Z. Recent Advances in Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Radiopharmaceuticals. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(1):33-56. doi:10.2174/1568026619666190201100739
54. Ullah K, Addai Peprah F, Yu F, Shi H. The application of prostate specific membrane antigen in CART-cell therapy for treatment of prostate carcinoma (Review). *Oncol Rep.* 2018;40(6):3136-3143. doi:10.3892/or.2018.6758
55. Schepisi, G., Cursano, M.C., Casadei, C. et al. CAR-T cell therapy: a potential new strategy against prostate cancer. *j. immunotherapy cancer* 7, 258 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0741-7>
56. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics.* 2018;38(1):200-217. doi:10.1148/rg.2018170108
57. Textor A, Listopad JJ, Wuhrmann LL, Perez C, Kruschinski A, Chmielewski M, et al. Efficacy of CAR T-cell therapy in large tumors relies upon stromal targeting by IFN γ . *Cancer Res.* 2014;74(23):6796–805
58. Zhang Q, Helfand BT, Carneiro BA, et al. Efficacy Against Human Prostate Cancer by Prostate-specific Membrane Antigen-specific, Transforming Growth Factor- β Insensitive Genetically Targeted CD8⁺ T-cells Derived from Patients with Metastatic Castrate-resistant Disease. *Eur Urol.* 2018;73(5):648-652. doi:10.1016/j.eururo.2017.12.008
59. Cong L, Zhang F. Genome engineering using CRISPR-Cas9 system. *Methods Mol Biol.* 2015;1239:197-217. doi:10.1007/978-1-4939-1862-1_10
60. Rodríguez-Rodríguez DR, Ramírez-Solís R, Garza-Elizondo MA, Garza-Rodríguez ML, Barrera-Saldaña HA. Genome editing: A perspective on the application of CRISPR/Cas9 to study human diseases (Review). *Int J Mol Med.* 2019;43(4):1559-1574. doi:10.3892/ijmm.2019.4112
61. Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(4):213-215. doi:10.1136/archdischild-2016-310459
62. Ryu SM, Hur JW, Kim K. Evolution of CRISPR towards accurate and efficient mammal genome engineering. *BMB Rep.* 2019;52(8):475-481. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.8.149
63. Hu W, Zi Z, Jin Y, et al. CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances human mesothelin-targeted CAR T cell effector functions. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(3):365-377. doi:10.1007/s00262-018-2281-2
64. Zhao Z, Shi L, Zhang W, et al. CRISPR knock out of programmed cell death protein 1 enhances anti-tumor activity of cytotoxic T lymphocytes. *Oncotarget.* 2017;9(4):5208-5215. Published

- 2017 Dec 27.
doi:10.18632/oncotarget.23730
65. Guo X, Jiang H, Shi B, et al. Disruption of PD-1 Enhanced the Anti-tumor Activity of Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Hepatocellular Carcinoma. *Front Pharmacol.* 2018;9:1118. Published 2018 Oct 1. doi:10.3389/fphar.2018.01118

ANALISIS POTENSI NANOPARTIKEL SENG OKSIDA SEBAGAI TERAPI ALTERNATIF TERHADAP UROPATHOGENIC ESCHERICHIA COLI PENYEBAB INFEKSISALURAN KEMIH

Kelvin Kohar,¹ Grady Krisandi,¹ Stephanie Amabella Prayogo¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Kelvin Kohar

Email author:

kelvin.kohar.KK@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 1 Februari 2021

Selesai revisi: 1 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.278

Pendahuluan: Hingga saat ini, infeksi saluran kemih (ISK) masih menjadi masalah kesehatan utama dunia yang menyerang 150 juta orang per tahunnya. Bakteri *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC) bertanggung jawab atas lebih dari 80% keseluruhan kasus tersebut. Dalam menginfeksi saluran kemih, UPEC didukung dengan berbagai faktor virulensi yang turut berperan dalam mengakibatkan resistensi terhadap antibiotik sebagai tatalaksana farmakologis utama ISK. Kemajuan dalam perkembangan teknologi nanopartikel menunjukkan bahwa nanopartikel seng oksida memiliki aktivitas antimikroba. Oleh karena itu, kajian literatur ini dibuat untuk membahas potensi nanopartikel seng oksida dalam menangani ISK akibat UPEC serta membantu mewujudkan tujuan pembangunan berkelanjutan nomor 3, yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di segala usia.

Metode: Artikel ini disusun berdasarkan metode *literature review*. Berbagai pusat data daring dengan menggunakan beberapa kata kunci digunakan untuk pencarian literatur. Kriteria inklusi kemudian digunakan untuk menyaring literatur. Hasil akhir pencarian mendapatkan 30 literatur.

Pembahasan: Nanopartikel seng oksida dapat disintesis dari ekstrak tumbuhan *Aloe vera*. Pada konsentrasi yang sangat kecil, 0,3 µg/ml, nanopartikel ini memiliki efek antiadhesi dengan menurunkan ekspresi gen *flu* dan *fimH*, sebagai faktor virulensi UPEC. Efektivitas dan keamanan penggunaan nanopartikel pada konsentrasi ini juga telah dibuktikan secara *in vitro*. Selain itu, nanopartikel seng oksida dengan konsentrasi tinggi juga dapat berperan sebagai antibiofilm dan antibakteri.

Simpulan: Nanopartikel seng oksida memiliki sifat anti-adhesi, antibakteri, dan antibiofilm yang menjanjikan. Keamanan nanopartikel seng oksida telah dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo*. Kedua hal ini menunjukkan potensi besar nanopartikel seng oksida untuk menjadi alternatif tatalaksana pada ISK akibat UPEC.

Kata Kunci: Infeksi saluran kemih, Nanopartikel seng oksida, Uropatogenik Escherichia coli

THE ANALYSIS OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES AS A POTENTIAL ALTERNATIVE THERAPY FOR URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY UROPATHOGENIC ESCHERICHIA COLI

ABSTRACT

Background: To date, urinary tract infection (UTI) is still becoming the world's major health problem that infected 150 million people annually. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) is the most common cause, accounted for more than 80% of total cases. UPEC infection mechanism is supported by many virulence factors owned that contribute in causing antibiotic resistance. Antibiotics are currently used as main pharmacologic therapy for UTI; therefore, treatment failures often occur. The advancement of nanoparticles technology reveals an antimicrobial activity in zinc oxide nanoparticles. Hence, this literature review is written to discuss the potential of zinc oxide nanoparticles as an alternative as well as to help reaching the third 2030 sustainable development goals.

Methods: This article was written using the literature review method. We did literature searching by using some keywords in several databases. Inclusion criterias were used to filter the study. The final result yielded 30 studies related to the topic.

Discussion: Zinc oxide nanoparticles can be synthesized from Aloe vera plant extraction. In small concentration, 0.3 µg/ml, nanoparticles show an antiadhesion effect by reducing *flu* and *fimH* gene expression as UPEC's virulence factors. The effectivity and safety of nanoparticles in this concentration have also been proven *in vitro*. Furthermore, in high concentration, these nanoparticles can act as antibiofilm and antibacterial.

Conclusion: Zinc oxide nanoparticle has a promising characteristic of antiadhesion, antibacterial and antibiofilm. The safety have also been proven *in vitro* and *in vivo*. Both results show a huge zinc oxide nanoparticles potential as an alternative treatment of UTI caused by UPEC.

Keywords: Urinary tract infection, Zinc oxide nanoparticle, Uropathogenic *Escherichia coli*.

1. PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi bakteri pada kandung kemih yang paling umum terjadi di dunia dengan menjangkit 150 juta orang per tahunnya.^[1] Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2014, terdapat setidaknya 90-100 kasus pada setiap 100.000 penduduk per tahun atau sama dengan 180.000 kasus baru setiap tahunnya.^[2] ISK lebih banyak ditemukan pada pasien berusia 16 hingga 35 tahun. Penelitian menunjukkan sebanyak 40-60% perempuan pernah mengalami ISK paling tidak sekali dalam hidupnya.^[1]

Secara klinis, terdapat dua jenis ISK, yaitu *uncomplicated* ISK dan *complicated* ISK. *Uncomplicated* ISK biasanya terjadi pada orang yang sehat dan tidak mengalami abnormalitas baik secara struktur maupun neurologis pada saluran kemihnya.^[3] Berbeda dengan *uncomplicated* ISK, kejadian *complicated* ISK terasosiasi dengan kondisi lain, seperti abnormalitas struktural, fungsi, atau penyakit pada saluran urogenital. Keadaan ini menyebabkan *complicated* ISK memiliki kemungkinan prognosis yang lebih buruk.^[4] Jenis infeksi ini juga dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasinya, menjadi ISK bagian bawah dan ISK bagian atas.^[3]

ISK disebabkan oleh bakteri patogen yang tidak hanya bakteri gram negatif, tetapi juga bakteri gram positif. Bakteri patogen penyebab ISK, antara lain *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, group B *Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Candida* spp. dengan tingkat prevalensi yang berbeda pada *uncomplicated* ISK dan *complicated* ISK. Namun, terdapat kesamaan jenis bakteri patogen sebagai penyebab tersering dari kedua macam ISK, yaitu *Uropathogenic Escherichia coli* (UPEC) dengan persentase 65-75%.^[3] Selain itu, berdasarkan etiologinya, UPEC juga menjadi penyebab dari 80-90% ISK komunitas (*community acquired*).^[5]

UPEC merupakan bakteri gram negatif yang mengalami perubahan status dari flora normal dan bakteri komensal dalam usus menjadi bakteri patogen ekstraintestinal. *E. coli* dari usus dapat masuk ke sistem saluran kemih dan berkoloni melalui uretra, area periuretral, dan area vaginal.^[6] Kemampuan UPEC untuk menginfeksi saluran kemih tidak lepas dari berbagai faktor virulensi yang mendukung proses infeksi. Faktor virulensi penting *Escherichia coli* dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu faktor pada permukaan bakteri dan faktor yang disekresi. Faktor yang berada pada permukaan bakteri, antara lain *Pili* tipe 1 dan P, flagellum, kapsul lipopolisakarida, dan protein membran luar lainnya. *Pili* sendiri berperan dalam proses adhesi UPEC pada permukaan sel inang, invasi jaringan, pembentukan biofilm, dan induksisitokin.^[7,8]

Sebagai tatalaksana dari ISK, berbagai antibiotik telah digunakan sesuai dengan diagnosis spesifik infeksi saluran kemih yang dialami pasien. Penggunaan antibiotik yang banyak rupanya telah meningkatkan resistensi UPEC secara global. Peningkatan ini berkorelasi dengan penggunaan antibiotik dalam terapi empiris yang berlebihan, tanpa adanya pengecekan kerentanan antibiotik yang mengakibatkan pengobatan yang tidak efektif. Wagenlehner dkk juga telah melakukan studi terkait hal ini dan menunjukkan bahwa 56% pasien rawat inap diberikan antimikroba. Di antara mereka, 46% diberikan sebagai terapi antibiotik profilaksis, 26% diberikan pada pasien ISK, 21% diberikan pada pasien yang dicurigai menderita ISK, dan 7% sisanya diberikan akibat infeksi lain. Hal ini menunjukkan adanya penggunaan antibiotik yang sangat luas, terutama pada penggunaan fluorokuinolon, sefalosporin, dan penisilin.^[6] Adanya resistensi antibiotik ini juga salah satu penyebab kegagalan pengobatan ISK.^[9]

Kemajuan era sekarang ini sudah mulai memanfaatkan nanopartikel sebagai penanganan berbagai penyakit karena ukurannya yang kecil dan efektivitasnya yang baik. Nanopartikel adalah kelompok atom yang memiliki

ukuran 1-100 nanometer. Salah satu nanopartikel yang berpotensi dalam menangani ISK akibat UPEC adalah nanopartikel seng oksida. Nanopartikel seng oksida memiliki properti katalis, magnet, optik, dan biologis, seperti aktivitas antimikroba. Ukurannya yang kecil dan luas permukaannya yang besar membuat nanopartikel menjadi materi yang dapat meningkatkan aktivitas antimikroba dan properti lainnya.^[10]

Oleh karena itu, kajian literatur ini dibuat untuk membahas potensi nanopartikel seng oksida dalam menangani ISK akibat UPEC serta membantu mewujudkan tujuan pembangunan berkelanjutan nomor 3, yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di segala usia.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah pencarian dan tinjauan literatur dari berbagai pusat data daring dan *search engine*. Pusat data daring yang digunakan untuk mencari literatur adalah PubMed, SCOPUS, dan Springer, sedangkan *search engine* yang digunakan adalah Google dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan beberapa kata kunci, yaitu *Uropathogenic Escherichia coli*, *nanoparticle ZnO*, *urinary tract infection*, *safety*, *efficacy*, *mechanism*, dan *pathogenesis*. Literatur yang masuk dalam tinjauan pustaka ini adalah pustaka dengan tahun terbit dari 2011-2020, berbahasa Indonesia atau Inggris, dan relevan dengan yang ingin ditinjau. Dari hasil pencarian literatur, ditemukan 30 literatur relevan dan digunakan untuk tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 Patogenesis Infeksi Saluran Kemih (ISK) Akibat *Uropathogenic Escherichiacoli* (UPEC)

Patogenesis ISK merupakan proses kompleks yang melibatkan beberapa faktor, baik dari *host*, lingkungan, maupun faktor virulensi bakteri.^[11] Dalam keadaan normal, saluran kemih seharusnya berada dalam keadaan steril. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat dua

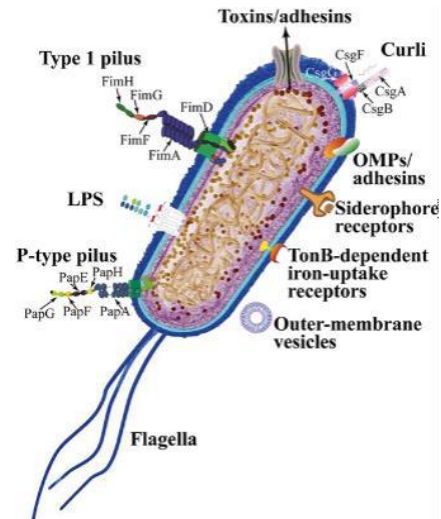
mekanisme yang diperkirakan mampu menyebabkan penyakit ini, yaitu rute *ascending* dan rute hematogen.^[12] Rute *ascending* yang disebabkan oleh flora *E. coli* pada feses menjadi penyebab paling sering dari infeksi. Dari feses, bakteri ini menyebar melalui perineum, vagina, serta periuretra untuk mengkolonisasi saluran kemih bagian bawah.^[5,12] Di *vesica urinaria*, mikroorganisme tersebut akan mengalami perlekatan di permukaan dan berinteraksi dengan sistem pertahanan epitel organ.^[5] Kolonisasi dapat terjadi karena kemampuan bakteri untuk mengekspresikan berbagai faktor virulensi, seperti *adhesin*, toksin, LPS, siderofor, dan flagella.^[5,11]

Sebenarnya, sel epitelium pada lumen vesika urinaria bersifat sebagai sawar dan memiliki mekanisme antibakteri yang baik. Pembuangan urin juga diperkirakan mampu mengeluarkan sebagian bakteri. Namun, mikroorganisme *E. coli* memiliki faktor virulensi adhesin menyerupai *Pili* yang mampu berikatan kuat dengan sel epitel *vesica urinaria* tersebut.^[5] *Pili* tipe 1 diperkirakan dapat meningkatkan kemampuan bertahan hidup bakteri, menstimulasi inflamasi pada mukosa, serta mendorong terjadinya proses invasi dan pertumbuhan biofilm. *Pili* ini mampu berikatan pada *urothelial mannosylated glycoprotein uroplakin Ia* dan *Ila* menggunakan subunit adhesin *fimH* pada ujung *Pili*. Ikatan tersebut menyebabkan terjadinya fosforilasi yang akan menstimulasi jalur pensinyalan yang diperkirakan terlibat dalam proses invasi dan apoptosis sel epitel. Peristiwa ini dapat dibatasi dengan adanya mekanisme pertahanan tubuh *host* melalui ekskresi ginjal, yaitu protein *Tamm-Horsfall* (THP) yang disekresikan pada urin manusia. THP dapat bereaksi dengan reseptor *fimH* yang akan menghancurkan interaksi antara bakteri dan sel epitel. Selain itu, juga terdapat *Pili P* yang memiliki ekspresi *adhesin Pap G*, yang dapat berikatan dengan sel ginjal. Akibatnya, terjadi pelepasan seramid yang berfungsi sebagai agonis *Toll-like receptor 4* (TLR4) sehingga menyebabkan inflamasi lokal terkait ISK. *Adhesin* lainnya, yaitu *Pili S* dan *Pili*

1c juga dapat berikatan dengan sel epitel pada ginjal dan saluran kemih. *Pili S* mampu memfasilitasi penyebaran bakteri ke dalam jaringan host. Jenis adhesin lainnya, yaitu *afimbrillar (afa)* dan *fimbrial Dr* juga diperkirakan terkait dengan mekanisme terjadinya ISK.^[13] *TosA adhesin* dan *Iha adhesin* yang merupakan bagian dari *afa* berperan sebagai adhesi yang dapat meningkatkan kolonisasi UPEC. Selain itu, *FdeC adhesin* juga berperan dalam kolonisasi sel epitel kandung kemih dan ginjal.^[13,14]

Faktor virulensi jenis lainnya, yaitu LPS juga berperan penting dalam proses patogenesis ISK. LPS diperkirakan mampu berikatan dengan TLR4 yang diekspresikan di sel epitel urinaria dan berperan dalam proses inflamasi. Selain itu, mekanisme inflamasi juga diperkirakan dapat terjadi melalui mediasi protein yang berikatan dengan LPS, serta molekul aksesoris lain, seperti CD14, MD2, dan domain TIR.^[13] UPEC juga menghasilkan toksin *alpha hemolysin (HlyA)* yang menyebabkan terjadinya lisis sel darah merah serta menstimulasi pelepasan spesi oksigen reaktif, seperti anion superoksida dan hidrogen peroksida. Semua peristiwa ini menyebabkan terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan pada sel host.^[11]

Selama kolonisasi, bakteri juga mampu membentuk biofilm untuk melindungi diri dari antibiotik dan berkontribusi terhadap mekanisme resistensi.^[5,11] Pada infeksi akut, eksfoliasi dapat terjadi akibat apoptosis terkait *caspase 3* dan *8* dari sel epitel terinfeksi. Mekanisme eksfoliasi akibat aliran urin tidak selalu menjadi strategi pertahanan *host* yang baik karena dapat menyebabkan penyebaran bakteri ke jaringan yang lebih dalam. Lebih jauh lagi, bakteri juga mampu untuk mengalami migrasi ke arah ginjal dan membentuk kolonisasi di organ tersebut. Akibatnya, dapat terjadi kerusakan jaringan serta peningkatan risiko untuk bakteremia.^[5]



Gambar 1. Struktur dan faktor virulensi bakteri *E. Coli*^[5]

Sumber Nanopartikel ZnO

Nanopartikel seng oksida (ZnO) dapat diekstraksi melalui metode fisika, kimiawi, dan biologis. Cara fisika dan kimiawi jarang digunakan karena memiliki berbagai kelemahan, termasuk penggunaan peralatan yang mahal serta potensi kerusakan lingkungan yang tinggi.^[15] Biosintesis dapat dipilih sebagai alternatif karena mampu menghasilkan zat dengan karakteristik baik dan tetap ramah lingkungan. Sintesis ZnO dapat diperoleh dari ekstrak berbagai tanaman, seperti *Berberis aristata*, *Passiflora caerulea*, *Mimosa pudica*, termasuk juga *Aloe vera*.^[6,17,18]

Aloe vera atau dikenal sebagai lidah buaya merupakan tumbuhan yang tidak jarang dijumpai di Indonesia. Nanopartikel zat ini didapatkan melalui pengolahan dari daun *Aloe vera* dengan metode yang cukup mudah. Awalnya, daun harus dicuci terlebih dahulu dengan air distilasi agar terbebas dari kontaminasi. Selanjutnya, daun dikupas dan dipisahkan dari gel yang berada di bawahnya. Daun tersebut akan dihomogenkan bersama air distilasi menggunakan mortar dan pestle, serta disaring untuk membentuk ekstrak. Proses biosintesis dilakukan dengan penambahan larutan *zinc sulphate* ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) dan natrium hidroksida (NaOH) pada ekstrak tersebut. Pada akhirnya, nanopartikel hasil sintesis akan disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 10.000 rpm. Sebagai

upaya melakukan konfirmasi terhadap keberhasilan sintesis nanopartikel tersebut, analisis *UV-Vis spectroscopy* dapat digunakan. Jika berhasil, *UV-Vis spectroscopy* akan menunjukkan hasil absorpsi sebesar 200-300 nm.^[16,19] Ketika dianalisis menggunakan *X-ray diffraction* (XRD), nanopartikel ZnO dari ekstrak *Aloe vera* menunjukkan gambaran partikel berbentuk heksagonal.^[16]

Studi lain menunjukkan bahwa penggunaan metode dan larutan berbeda pada ekstrak yang sama dapat mengubah bentuk nanopartikel. Pada studi tersebut, daun *Aloe vera* yang telah dipotong dididihkan bersama dengan air deionisasi untuk membentuk ekstrak. Selain itu, larutan yang digunakan untuk proses sintesis nanopartikel ZnO adalah larutan *zinc nitrate*. Sentrifugasi juga dilakukan dalam kecepatan yang berbeda yaitu 3000 rpm. Pada akhirnya, analisis menggunakan XRD menunjukkan adanya gambaran partikel berbentuk *spheric*.^[20] Kedua bentuk nanopartikel ini diperkirakan memiliki kemampuan dalam menghambat proses infeksi dari UPEC.^[10,16]

3.2 Mekanisme Kerja Nanopartikel Seng Oksida

Nanopartikel seng oksida dapat menjadi alternatif dalam menangani ISK melalui beberapa mekanisme. Pertama, nanopartikel ini ditemukan dapat menghambat pembentukan biofilm bakteri. Shakerimoghaddam, *et al.* menunjukkan bahwa terdapat inhibisi total pembentukan biofilm pada 20% dari isolat yang diuji, 14% inhibisi menengah, dan 16% mengalami inhibisi lemah pada pemberian nanopartikel seng oksida pada konsentrasi minimal nanopartikel dapat menghambat pertumbuhan isolat.^[21] Hasil ini juga didukung studi Kaur, *et al.* yang menampilkan adanya visualisasi yang jelas efek antibiofilm ini. Studi ini juga menjelaskan lebih lanjut bahwa aktivitas antibiofilm nanopartikel lebih efektif apabila berada pada materi dasar gelas dan logam (aluminium) daripada plastik.^[23]

Efek inhibisi pembentukan biofilm ini juga dipengaruhi oleh konsentrasi nanopartikel yang

digunakan.^[21] Pada pemberian konsentrasi setengah dari konsentrasi inhibisi minimum pertumbuhan isolat menampilkan adanya penurunan ekspresi gen *flu*. Selain itu, gen *fimH* juga ditemukan mengalami penghambatan dan didukung oleh studi dari Jamal, *et al.* pula.^[22,23] Gen *flu* dan *fimH* merupakan faktor virulensi dominan pada UPEC. Gen *flu* berperan dalam memproduksi antigen 43, yaitu protein permukaan pada *Escherichia coli* yang bertanggung jawab dalam autoagregasi dan flokulasi, sedangkan Gen *fimH* mengkode *Pili* tipe 1 yang merupakan faktor virulensi paling sering (80%) ditemukan pada UPEC. UPEC yang mengekspresikan *fimH* dapat menempel pada reseptor glikoprotein *monomannose* dan *trimannose* di sel epitel saluran kemih sehingga proses kolonisasi bakteri bisa terjadi.^[22] Oleh karena itu, nanopartikel seng oksida berperan menghambat langkah awal UPEC dalam menginfeksi, yaitu adhesi ireversibel. Bahkan Jamal, *et al.* juga menyebutkan bahwa netralisasi protein *fimH* dapat secara signifikan menghalangi kolonisasi UPEC pada saluran kemih.^[23] Akan tetapi, pemberian konsentrasi sebesar setengah dari konsentrasi minimal nanopartikel yang dapat menghambat pertumbuhan isolat menunjukkan hasil bahwa pada konsentrasi tersebut tidak bisa menghambat pembentukan biofilm secara sempurna, hanya berupa inhibisi lemah.^[21,22]

Selain sifatnya dalam mencegah adhesi dan pembentukan biofilm, nanopartikel seng oksida juga ditemukan oleh Kaur, *et al.* memiliki efek antibakteri diduga berasal dari kemampuan nanopartikel seng oksida dalam menembus membran sel bakteri sehingga mengubah permeabilitas membrannya. Perubahan ini menyebabkan keluarnya asam nukleat bakteri dari sel yang sejalan dengan penemuan studi yang menunjukkan pengeluaran asam nukleat yang cukup banyak. Studi ini juga menyebutkan adanya kemungkinan efek antibakteri yang baik nanopartikel seng oksida diakibatkan oleh luas permukaan nanopartikel yang besar.^[24] Penelitian oleh Torabi juga

menampilkan adanya efek bakteriostatik dan kemampuan merusak sel membran hingga membunuh sel bakteri.^[10]

3.3 Efektivitas Nanopartikel Seng Oksida Terhadap *Uropathogenic Escherichia coli*

Efektivitas nanopartikel seng oksida telah diuji pada beberapa percobaan terhadap UPEC. Dua studi terpublikasi yang dilakukan oleh Shakerimoghaddam A, *et al.* menunjukkan bahwa nanopartikel ZnO dapat berperan sebagai anti-adhesi, anti-biofilm, dan anti-bakteri terhadap UPEC. Hal ini dibuktikan dengan penurunan ekspresi gen *fimH* yang signifikan pada berbagai isolat UPEC. Selain itu, sifat antibiofilm dan antibakteri juga dibuktikan pada UPEC saat konsentrasi inhibisi minimum mencapai 2500 µg/ml. Tidak hanya itu, penurunan ekspresi gen *flu* yang mengekspresikan adhesin antigen 43 untuk pembentukan biofilm juga terjadi.^[21,22,25] Di lain hal, studi oleh Torabi menunjukkan konsentrasi inhibisi dan bakterisidal minimum bakteri hanya sekitar 40 hingga 200 µg/ml untuk nanopartikel ZnO berbentuk *spherical* dan berukuran 20 nm. Torabi menunjukkan bahwa bentuk dan ukuran nanopartikel ZnO berperan dalam konsentrasi inhibisi dan bakterisidal minimum terhadap UPEC.

Namun, studi-studi sebelumnya tidak menjelaskan bentuk dan ukuran nanopartikel ZnO yang digunakan.^[10] Studi lain oleh Jamal M, *et al.* juga mendukung temuan mengenai kemampuan nanopartikel ZnO sebagai anti-adhesi terhadap UPEC. Pada konsentrasi hanya 0,3 µg/ml, studi membuktikan penurunan adhesi yang cukup signifikan dari 28,77 hingga 44,71%.^[23] Temuan-temuan ini menunjukkan potensi besar nanopartikel ZnO sebagai anti-adhesi, antibakteri, dan antibiofilm untuk menangani ISK akibat UPEC.

3.4 Keamanan Nanopartikel Seng Oksida

Keamanan penggunaan nanopartikel seng oksida telah diuji pada berbagai studi. Studi oleh Hong TK, *et al.* membuktikan toksisitas nanopartikel seng oksida meningkat

seiring peningkatan konsentrasi yang diberikan secara *in vitro* maupun *in vivo*. Studi *in vitro* menunjukkan toksisitas pada konsentrasi 100 µg/ml yang dibuktikan dengan penurunan viabilitas sel dan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) intrasel. Studi *in vivo* menunjukkan hal yang konsisten bahwa konsentrasi 100 µg/ml yang dibuktikan dengan perubahan histopatologis yang bervariasi tergantung jalur administrasi nanopartikel seng oksida yang digunakan. Walaupun bervariasi, secara keseluruhan konsentrasi 100 µg/ml menunjukkan perubahan histopatologis berupa apoptosis pada jaringan hati, paru, dan ginjal. Pada dosis rendah yang diujikan menggunakan 1 µg/ml dan 10 µg/ml menunjukkan hasil yang aman secara *in vitro* maupun *in vivo*. Studi *in vitro* membuktikan bahwa konsentrasi tersebut tidak menyebabkan penurunan viabilitas sel secara signifikan, tidak menyebabkan peningkatan ROS intrasel signifikan, serta tidak terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi. Tidak hanya secara *in vitro*, tetapi studi secara *in vivo* juga menunjukkan adanya perubahan histopatologis yang tidak signifikan berupa inflamasi ringan pada ginjal dan hati.^[26] Temuan ini juga didukung oleh studi Uzar NK, *et al.* yang menunjukkan peningkatan toksisitas pada sel ginjal manusia seiring dengan peningkatan konsentrasi yang digunakan. Studi ini menguji konsentrasi nanopartikel ZnO dari 25 µg/ml hingga 100 µg/ml dengan 100 µg/ml menunjukkan penurunan viabilitas sel tertinggi dan signifikan. Hasil uji efek genotoksik nanopartikel ZnO dari studi ini menunjukkan bahwa efek genotoksik mulai muncul pada konsentrasi 12,5 µg/ml.^[27] Studi lain oleh Sahu D, *et al.* mendukung temuan bahwa peningkatan toksisitas terjadi seiring dengan peningkatan konsentrasi nanopartikel ZnO. Konsentrasi 5 µg/ml yang diuji tidak menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan dibuktikan dengan tidak terjadinya penurunan viabilitas sel yang signifikan; tidak menyebabkan perubahan DNA sel; tidak menyebabkan perubahan histopatologis signifikan, tidak menyebabkan peningkatan kadar ROS

intrasel, serta tidak menyebabkan penurunan kadar glutathion intrasel yang merupakan penanda utama progresi apoptosis. Kadar ROS intrasel juga dibuktikan meningkat signifikan mulai dari konsentrasi nanopartikel ZnO 50 µg/ml.^[28] Berbagai temuan pada studi menunjukkan bahwa konsentrasi nanopartikel ZnO hingga 10 µg/ml tidak menunjukkan toksisitas signifikan baik dari segi sitotoksitas maupun genotoksitas sehingga pada kasus ISK akibat UPEC yang telah terbukti penggunaan konsentrasi nanopartikel ZnO yang tidak melebihi 10 µg/ml masih tergolong aman untuk digunakan.^[26-28] Dari temuan ini, konsentrasi antiadhesi tergolong aman dan tidak menimbulkan toksisitas karena hanya dengan konsentrasi 0,3 µg/ml dapat menghasilkan efek antiadhesi yang signifikan.

Berbagai temuan sebelumnya menemukan bahwa peningkatan toksisitas terjadi seiring dengan peningkatan konsentrasi nanopartikel ZnO yang digunakan. Penjelasan mengenai peningkatan konsentrasi nanopartikel ZnO yang menyebabkan toksisitas adalah kelarutan nanopartikel ZnO yang rendah sehingga memerlukan konsentrasi tinggi agar dapat diserap oleh sel-sel dalam jumlah cukup banyak yang menyebabkan toksisitas. Terlebih lagi, berbagai macam jalur administrasi juga berpengaruh terhadap bioavailabilitas nanopartikel ZnO dalam tubuh sehingga menimbulkan kemungkinan jalur administrasi tertentu menyebabkan toksisitas walaupun tidak terjadi pada jalur administrasi lain. Berbagai studi *in vivo* telah menunjukkan bahwa jalur administrasi secara inhalasi terbukti menjadi jalur paling bahaya, sedangkan kulit menjadi jalur masuk yang paling aman.^[29] Selain itu, *United States Food and Drug Administration* (US FDA) juga telah menjamin keamanan penggunaan nanopartikel ZnO untuk patogen-patogen tubuh, salah satunya *E. coli*.^[30] Walaupun demikian, dosis yang tepat perlu diuji lebih lanjut dengan uji klinis untuk memastikan keamanan nanopartikel ZnO, terutama mengenai efek antibakteri dan antibiofilm.

4. KESIMPULAN

Nanopartikel seng oksida memiliki potensi sebagai antiadhesi dalam patogenesis UPEC dengan

keamanan dan efektivitas yang menjanjikan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel jenis ini mampu menghambat ekspresi gen *fimH* dan *flu* pada UPEC yang merupakan faktor virulensi utama dalam menyebabkan infeksi saluran kemih. Terlebih lagi, efek antibiofilm dan antibakteri diidentifikasi pada penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi. Akan tetapi, belum ada studi yang memastikan keamanan nanopartikel seng oksida untuk potensi antibiofilm dan antibakteri ini.

Pada akhirnya, melalui kajian literatur ini, nanopartikel seng oksida diharapkan dapat lebih dikembangkan ke depannya atas potensinya yang menjanjikan dalam menjadi alternatif yang lebih efektif untuk menangani ISK akibat UPEC. Jika berhasil, maka nanopartikel seng oksida dapat menjadi solusi pengobatan utama ISK yang dapat menggantikan antibiotik, mengingat tingginya angka resistensi saat ini. Hal ini juga sejalan dengan tujuan pembangunan berkelanjutan nomor 3, yaitu menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi semua orang di segala usia.

5. SARAN

Studi lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan nanopartikel seng oksida yang memiliki potensi antibiofilm dan antibakteri ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bono MJ, Reygaert WC. Urinary tract infection [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan [Updated 2020 Nov 21; Cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI). 2014. Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia. Depkes RI: Jakarta.
3. Mireles ALF, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of action and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Apr 8;13(5):269-84.
4. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. Singapore

- Med J. 2016 Sep;57(9):485-90.
5. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2017 Aug 15;8:1-23.
 6. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol.* 2019 Dec 5;68(4):403-15.
 7. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiol.* 2019 Sep 2;19:204.
 8. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TEB, Cai T, Cek M, Koves B, et al. Guidelines on urological infections. *European Association of Urology;* 2015.
 9. Haque R, Akter ML, Abdus Salam M. Prevalence and susceptibility of uropathogens: a recent report from a teaching hospital in Bangladesh. *BMC Res Notes.* 2015;8:416.
 10. Torabi LR. The antibacterial effects of ZnO nanoparticles on patients with urinary tract infection isolated from Alzahra hospital in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci.* 2017;19(11):e10359.
 11. Kudinha T. *Escherichia coli*: Recent advances on physiology, pathogenesis and biotechnological applications. 1st ed. IntechOpen; 2017 Jul 12. Chapter 3, The pathogenesis of *Escherichia Coli* Urinary Tract Infection.
 12. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pirez MC, Vignoli R. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 1;59(11):e154-64.
 13. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J Nephrol.* 2012 Mar 8;2012:1-15.
 14. Vigil PD, Stapleton AE, Johnson JR, Hooton TM, Hodges AP, He Y, Mobley HLT. Presence of putative repeat-in-toxin gene *TosA* in *Escherichia coli* predicts successful colonization of the urinary tract. *mBio.* 2011 May 3;2(3):e00066-11.
 15. Haq ANU, Nadhman A, Ullah I, Mustafa G, Yasinzai M, Khan I. Synthesis approaches of zinc oxide nanoparticles: The dilemma of ecotoxicity. *Journal of Nanomaterials.* 2017 Apr 18;2017:1-14.
 16. Rasli NI, BAsri H, Harun Z. Zinc oxide from Aloe vera extract: two-level factorial screening of biosynthesis parameters. *Heliyon.* 2020 Jan;6(1):1-8.
 17. Fatimah I, Pradita RY, Nurfalinda A. Plant extract mediated of ZnO nanoparticles by using ethanol extract of *Mimosa pudica* leaves and coffee powder. *Procedia Engineering.* 2016 Jul 12;48:43-8.
 18. Santhoshkumar J, Kumar SV, Rajeshkumar S. Synthesis of zinc oxide nanoparticles using plant leaf extract using urinary tract infection pathogen. *Resource-Efficient Technologies.* 2017 Dec;3(4):459-65.
 19. Chaudhary A, Kumar N, Kumar R, Salar RK. Antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles synthesized from Aloe vera peel extract. *SN Applied Sciences.* 2018 Dec 31;1(136):1-9
 20. Sangeetha G, Rajeshwari S, Venkatesh R. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles by aloe barbadensis miller leaf extract: Structure and optical properties. *Materials Research Bulletin.* 2011 Aug 26;46:2560-6.
 21. Shakerimoghaddam A, Ghaemi EA, Jamalli A. Zinc oxide nanoparticle reduced biofilm formation and antigen 43 expressions in uropathogenic *Escherichia coli*. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(4):451-6.
 22. Shakerimoghaddam A, Ghaemi EA, Jamalli A. Effects Of Zno Nanoparticles on Initial Adhesion and fimH Gene Expression Level of Uropathogenic *Escherichia coli*. *J Clin Basic Res.* 2017;1(3):0-0.
 23. Jamalan M, Davoodi H, Ghaemi EA, Jamalli A. Anti-adhesive effect of ZnO nanoparticles against uropathogenic *Escherichia coli* in

- bladder epithelial cell cultures and on fimh gene expression. *Jundishapur J Microbiol.* 2019;12(7).
24. Kaur T, Putatunda C, Vyas A, Kumar G. Zinc oxide nanoparticles inhibit bacterial biofilm formation via altering cell membrane permeability. *Prep Biochem Biotechnol.* 2020 Sep 12:1- 11.
 25. Ulett GC, Valle J, Beloin C, Sherlock O, Ghigo JM, Schembri MA. Functional analysis of antigen 43 in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in long-term persistence in the urinary tract. *Infect Immun.* 2007;75(7):3233–44.
 26. Hong TK, Tripathy N, Son HJ, Ha KT, Jeong HS, Hahn YB. A comprehensive in vitro and in vivo study of ZnO nanoparticles toxicity. *J Mater Chem B.* 2013;1(23):2985–92.
 27. Uzar NK, Abudayyak M, Akcay N, Algun G, Özhan G. Zinc oxide nanoparticles induced cyto- and genotoxicity in kidney epithelial cells. *Toxicol Mech Methods.* 2015;25(4):334–9.
 28. Sahu D, Kannan GM, Vijayaraghavan R, Anand T, Khanum F. Nanosized Zinc Oxide Induces Toxicity in Human Lung Cells. *ISRN Toxicol.* 2013;2013:1–8.
 29. Vandebriel RJ, De Jong WH. A review of mammalian toxicity of ZnO nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl.* 2012;5(1):61–71.
 30. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Lett* [Internet]. 2015;7(3):219–42 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>.

FAKTOR–FAKTOR TERKAIT TINGKAT KEPARAHAN INFEKSI *CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)*: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

Abiyyu Didar Haq¹, Adli Putra Nugraha¹, Febby Anggy¹, Fiana Damayanti¹, I Komang
Gede Andhika Wibisana¹, Ni Putu Visty Widhiani¹, R.R Ditya Mutiara Syifa¹,
Cut Warnaini^{1*2}

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram
²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

ABSTRAK

Korespondensi:

Cut Warnaini

Email author:

cut.warnaini@unram.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 19 Maret 2021
Selesai revisi: 8 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.338

Pendahuluan: Pandemi penyakit virus corona (COVID-19) yang mulai mewabah pada awal tahun 2020 memicu ditetapkannya *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* oleh WHO. Disebabkan oleh SARS-CoV-2, COVID-19 utamanya menginfeksi sistem pernafasan dengan menempel pada reseptor ACE2. Infeksi COVID-19 menyebabkan beragam manifestasi klinis mulai tanpa gejala hingga gejala berat yang mengancam nyawa, bergantung pada berbagai faktor. Berbagai faktor yang mampu menentukan berat-ringannya manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh infeksi COVID-19 sangat perlu diperhatikan oleh klinisi sehingga mampu mengantisipasi kondisi pasien sebelum manifestasi klinis tersebut muncul. Kajian literatur ini bertujuan untuk membahas dan merangkum berbagai literatur terkait beberapa faktor yang dinilai paling menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19.

Metode: Kajian literatur ini menggunakan berbagai artikel jurnal yang didapatkan dari pusat data daring yaitu *PubMed* dan *Google Scholar*. Artikel yang dipilih berupa artikel penelitian, *systematic review* dan *meta-analysis*, serta *narrative review* terfokus pada transmisi, manifestasi klinis, patogenesis dan respon imun, serta faktor risiko tingkat keparahan dari COVID-19.

Pembahasan: Dari hasil pencarian literatur, didapatkan bahwa beberapa faktor yang paling sering diamati dan paling menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 adalah usia, penyakit komorbid, defisiensi vitamin D, dan obesitas. Keempat faktor ini bukan merupakan faktor yang berdiri sendiri dalam menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 namun merupakan faktor yang saling terkait dan saling mempengaruhi satu sama lain dalam menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 dengan mekanismenya masing-masing.

Simpulan: Sebagian besar faktor yang menentukan tingkat keparahan COVID-19 merupakan faktor yang bisa dicegah. Hal ini membuat pengetahuan dan pemahaman klinisi mengenai faktor – faktor apa saja yang paling sering menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 akan sangat membantu mencegah munculnya manifestasi klinis yang berat pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Faktor Risiko, Manifestasi Klinis

FACTORS RELATED TO THE SEVERITY OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) INFECTION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background: COVID-19 pandemic that started in the early 2020 triggers the declaration of Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) by WHO. Caused by SARS-CoV-2 virus, COVID-19 mainly infects the respiratory tract by binding to the ACE2 receptor. COVID-19 infection can cause many clinical manifestations from no symptom to severe life-threatening symptom depending on many factors. Factors that can determine the severity of clinical manifestation is urgently needed to be recognized by our clinician in order to be able to anticipate patient's condition before the severe clinical manifestation even begins. This literature review is aimed to summarize and discuss some factors that are most often showed up and determined the severity of COVID-19 infection.

Methods: This literature review uses journal article that are sourced from online databases such as PubMed and Google Scholar. The type of article that will be chosen are research article, systematic review and meta-analysis, narrative review, and literature review with the topic of transmission, clinical manifestation, pathogenesis, immune response, and severity risk factor of COVID-19.

Discussion: From our literature search, it is concluded that the factors that are most likely to determine the severity of COVID-19 infection is age, comorbid disease, vitamin D deficiency, and obesity. These four factors are not four independent factors but rather overlapping and interconnecting factors that determines the severity of COVID-19 infection.

Conclusion: Most of the factors that determined the severity of COVID-19 mainly are easily preventable factors. Therefore, the knowledge and awareness of our clinician about these factors will really help anticipating the severe clinical manifestation among COVID-19 patients before the manifestation even starts to appear.

Keywords: COVID-19, Clinical Manifestation, Risk Factors

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Diseases-19 (COVID-19) masih menjadi perhatian seluruh dunia hingga saat ini. Coronavirus Diseases-19 (COVID-19) yang disebabkan oleh infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) terjadi pertama kali di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir tahun 2019^[1]. Berdasarkan data yang dilansir oleh *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center* (2021), hingga tanggal 13 Maret 2021 terdapat 20 negara yang saat ini sangat terpengaruh oleh COVID-19 di seluruh dunia. Grafik batang di bawah ini menunjukkan jumlah kematian baik per 100 kasus yang terkonfirmasi atau per 100.000 populasi. Persentase kematian tertinggi yaitu 9.0% terdapat di Mexico, 4.1% di Bulgaria, 2.7% di Indonesia, hingga 1.4% di India^[2].

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) merupakan kondisi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dengan gejala yang beragam. Spektrum penyakit yang muncul pada infeksi COVID-19 dapat dibagi menjadi infeksi asimtomatik atau presimptomatik, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan gejala kritis^[3]. Infeksi asimtomatik atau presimptomatik ditandai dengan hasil positif pada pemeriksaan penunjang namun tidak menunjukkan gejala apapun, gejala ringan ditandai dengan demam, batuk ringan, rasa tidak nyaman di tenggorokan, pusing, lemas, mual, muntah, diare, dan kehilangan kemampuan mengecap. Sedangkan, gejala sedang ditandai dengan adanya bukti infeksi saluran nafas bawah dengan saturasi O₂ lebih dari 94% dan gejala berat ditandai dengan gejala sedang namun memiliki saturasi O₂ yang kurang dari 94%^[4]. Seorang pasien

COVID-19 akan dikategorikan sebagai gejala kritis jika pasien tersebut jika sudah terjadi *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) atau syok sepsis. Mayoritas gejala yang dirasakan akan berlangsung selama kurang lebih 14 hari. Pada kebanyakan pasien, gejala pertama baru ditemukan pada hari ke-4 infeksi dengan gejala pertama yang tersering adalah keluhan demam disertai batuk kering, lalu dilanjutkan dengan gejala lain seperti sesak yang akan muncul setelah empat hari gejala awal muncul. Kondisi kegawatdaruratan ditandai dengan ARDS, sepsis, dan *Acute Kidney Injury* yang pada kebanyakan pasien akan berlangsung pada hari ke-7 hingga hari ke-19^{[4],[5]}.

Perbedaan manifestasi klinis dari COVID-19 merupakan hasil interaksi antara kerentanan individu tersebut dengan kemampuan (baik kualitas maupun kuantitas) dari virus untuk menginfeksi. Hingga saat ini, telah disepakati bahwa penyakit penyerta yang diderita oleh seorang individu mampu meningkatkan kerentanan seseorang sehingga akan menimbulkan manifestasi klinis yang parah. Beberapa penyakit penyerta yang sering dibahas adalah penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, serta kondisi nutrisi yang dimiliki oleh seorang individu. Namun, hingga saat ini masih belum ada artikel yang merangkum sejauh mana pemahaman dan penelitian terkait bukti dari masing-masing penyakit tersebut mempengaruhi manifestasi klinis yang muncul sebagai akibat dari infeksi virus ini^[6].

Pasar Grosir Makanan Laut Huanan di Wuhan ditengarai memiliki keterkaitan dengan kasus-kasus awal penularan COVID-19. SARS-CoV-2 kemungkinan ditularkan dari hewan ke manusia. Namun, studi genom memberikan bukti bahwa virus tersebut berasal dari tempat lain yang asalnya belum diketahui, lalu ditularkan dari manusia ke manusia dan menyebar cepat pertama kali di pasar tersebut^[1]. Penularan dari manusia ke manusia dikonfirmasi menjadi transmisi utama sehingga penularannya menjadi lebih agresif dan ditularkan terutama melalui

droplet dari pasien simtomatik yang keluar saat batuk atau bersin^[7]. WHO memperkirakan *reproductive number* (R_0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, dalam analisis lebih lanjut dari 12 studi ditemukan bahwa R_0 adalah 3,28 dan R_0 mungkin tidak stabil selama fase akut wabah atau prapandemi^[1].

SARS-CoV-2 memiliki stabilitas pada benda mati tidak jauh berbeda dari SARS-CoV. SARS-CoV-2 ditemukan lebih stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam) daripada kardus (24 jam) dan tembaga (4 jam). Virus dapat dideteksi pada barang-barang dengan bahan tersebut namun tidak pada sampel udara^[7]. Virus ini merupakan salah satu penyebab penyakit zoonosis yang mematikan. Inang perantara tentu sangat berpengaruh dalam penularan ke spesies lainnya karena mereka akan memfasilitasi adanya kontak antara virus dan sel inang baru dan memungkinkan adanya adaptasi lebih lanjut^[1].

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel di saluran nafas yang melapisi alveoli. Hal ini utamanya mengingat fakta bahwa glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike virus* mampu berikatan dengan reseptor seluler ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel epitel alveoli, SARS-CoV-2 mereplikasi materi genetik dan menyintesis protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel^[4]. Selain itu, identifikasi beberapa residu kunci (*Gln493* dan *Asn501*) yang mengatur pengikatan domain pengikatan reseptor SARS-CoV-2 dengan ACE2 mendukung lebih lanjut bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemampuan untuk penularan dari orang ke orang^[1]. Setelah mengikat reseptor-reseptornya, SARS-CoV-2 memasuki sel inang dan akan menghadapi respons imun bawaan dari tubuh inang. Untuk menginfeksi inang tersebut secara produktif, SARS-CoV-2 harus mampu menghambat atau menghindari sinyal imun bawaan inang. Sistem kekebalan tubuh akan merespons infeksi virus dengan mediasi peradangan dan aktivitas antivirus seluler dengan

harapan dapat mampu menghambat replikasi dan penyebaran virus baik di dalam tubuh ataupun keluar dari tubuh dan menularkan individu lain^[1].

Memiliki kedekatan taksonomi yang sangat erat, penderita SARS dan COVID-19 memiliki pola kerusakan inflamasi yang serupa. Dalam serum dari pasien yang terdiagnosis dengan SARS, terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi, misalnya, interleukin (IL)-1, IL6, IL12, interferon gamma (IFN), IFN-induced protein 10 (IP10), protein inflamasi makrofag 1A (MIP1A) dan Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1)), yang berhubungan dengan inflamasi paru dan kerusakan parah paru-paru^{[1],[3]}. Sejalan dengan itu, peningkatan serupa juga didapatkan pada pasien yang terdiagnosis COVID-19.

Semenjak menyatakan kondisi pandemi global, WHO telah merekomendasikan untuk menerapkan edukasi, isolasi, pencegahan, dan pengendalian penyebaran virus serta penanganan bagi individu yang telah terjangkit^[8]. Menurut Kemenkes RI (2021), pencegahan COVID-19 dapat dilakukan dengan cara menerapkan 5M (Memakai masker, Menjaga jarak, Mencuci tangan, Menghindari kerumunan, dan Mengurangi mobilitas). Walaupun sudah memakai masker, kita harus tetap menjaga jarak minimal 1 meter dengan orang lain dan tetap mencuci tangan dengan benar secara teratur^[9]. Selain itu, mengingat kemampuannya untuk bertahan hidup dalam kondisi infeksius pada benda mati, direkomendasikan juga untuk secara rutin mensterilkan segala barang yang bersentuhan atau berpotensi berkontak dengan virus ini^{[8],[9]}.

Hingga saat ini, telah terdapat berbagai literatur yang melaporkan dan membahas tentang manifestasi klinis dari COVID-19 baik yang ringan maupun yang berat dan faktor-faktor yang berkaitan dengan masing masing manifestasi klinis tersebut. Namun, masih sangat minim literatur yang meninjau secara gambaran besar mengenai faktor-faktor apa saja yang terbukti memiliki keterkaitan dengan tingkat keparahan manifestasi klinis dari

COVID-19. Oleh karena itu, melalui tinjauan pustaka ini, penulis ingin meninjau secara gambaran besar faktor – faktor yang berkaitan dengan tingkat keparahan COVID-19 menggunakan berbagai literatur yang tersedia saat ini.

2. METODE

Tinjauan pustaka ini menggunakan berbagai jenis sumber yang didapatkan dari jurnal ilmiah dan pedoman-pedoman yang dikeluarkan oleh pemerintah ataupun instansi terkait. Sumber-sumber tersebut dicari melalui pusat data daring atau *database* yaitu PubMed dan Google Scholar menggunakan kata kunci (COVID-19 OR 2019-nCov OR "Coronavirus Disease") AND (Old OR Elder) AND (Mortality OR "Death Rate") AND ("Risk Factor") dengan hasil penelusuran berjumlah 43 jurnal dari PubMed dan 29 jurnal dari Google Scholar.

Artikel yang dipilih berupa artikel penelitian, *systematic literature review* dan *meta-analysis*, serta *narrative review* terfokus pada transmisi, manifestasi klinis, patogenesis dan respon imun, serta faktor risiko tingkat keparahan dari COVID-19. Pencarian literatur dibatasi pada publikasi berbahasa Inggris dan Indonesia, *free full text* dengan tahun jurnal 2019-2021. Total jurnal yang dimasukkan yaitu sebanyak dua puluh dua (22) artikel jurnal ke dalam *literature review* ini.

3. PEMBAHASAN

Berdasarkan dua puluh dua artikel jurnal yang didapatkan dari pencarian literatur, didapatkan beberapa faktor yang terbukti paling sering memiliki keterkaitan dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 yaitu usia, penyakit komorbid, defisiensi vitamin D, dan obesitas yang dimiliki oleh pasien.

Usia sangat memengaruhi derajat keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19^[10]. Usia yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi terjadi pada orang lanjut usia yaitu individu yang berumur 60 tahun ke atas^[1]. Hal tersebut diduga dikarenakan oleh kompetensi sistem imun seseorang akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia^[11]. Penurunan

kompetensi sistem imun ini disebabkan oleh terjadinya degenerasi pada seluruh komponen sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif^[12]. Degenerasi ini bermanifestasi dalam dua bentuk yaitu penurunan kuantitas selular (sel neutrofil, sel limfosit T, dan sel dendritik), penurunan jumlah reseptor yang terlibat dalam respon imun (reseptor TLR dan reseptor permukaan sel monosit dan makrofag), penurunan kemampuan untuk berdiferensiasi (sel limfosit B). Di sisi lain, individu dengan usia 15 tahun ke bawah memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk terinfeksi COVID-19 dikarenakan belum terjadinya degenerasi kompetensi sistem imun dan bahkan berbagai penelitian menunjukkan bahwa usia anak-anak hingga remaja merupakan titik puncak dari kompetensi sistem imun^[13]. Hal ini didukung dengan suatu *systematic review* yang dipublikasikan pada akhir tahun 2020 yang merangkum berbagai gejala yang muncul pada infeksi COVID-19 di populasi anak-anak dan remaja. Artikel tersebut mendapatkan bahwa gejala yang diderita oleh anak-anak dan remaja yang terinfeksi COVID-19 akan lebih ringan dari pada orang dewasa^{[1],[14]}.

Faktor kedua yang tidak kalah penting adalah penyakit penyerta yang dimiliki oleh individu yang terinfeksi COVID-19 terutama penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan gangguan hepar juga terbukti memperparah infeksi COVID-19. Artikel *systematic review* yang dipublikasikan pada tahun 2020 yang membahas tentang korelasi antara penyakit kronis yang menyertai individu yang terinfeksi dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 menunjukkan bahwa orang yang memiliki penyakit penyerta, terutama yang merupakan penyakit kronik, lebih rentan terinfeksi COVID-19 dan memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk menimbulkan manifestasi klinis yang berat^{[4],[15]}. Data ini diduga memiliki keterkaitan dengan faktor yang dibahas sebelumnya yaitu mengenai kompetensi sistem imun^[15]. Hal ini mengingatkan fakta bahwa orang yang memiliki penyakit penyerta yang bersifat kronik akan terjadi penurunan terhadap

respon imun mereka, sehingga lebih mudah terinfeksi oleh COVID-19 dan dapat mengalami luaran yang buruk^[4]. Artikel tersebut mendapatkan bahwa *odds ratio* seseorang yang memiliki hipertensi untuk memunculkan manifestasi klinis yang lebih berat adalah sebesar 4,18^[15]. Selain itu, penyakit penyerta yang dimiliki oleh seseorang juga meningkatkan *odds ratio* untuk dirawat di ICU yang menandakan bahwa manifestasi klinis yang muncul sebagai konsekuensi dari infeksi COVID-19 cukup berat.

Peningkatan risiko keparahan COVID-19 juga berkaitan dengan defisiensi vitamin D yang dialami oleh seseorang. Artikel *systematic review* yang dipublikasikan pada tahun 2020 menyimpulkan bahwa pasien COVID-19 yang mengalami defisiensi vitamin D, mengalami peningkatan kemungkinan untuk menimbulkan manifestasi klinis yang berat dan membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit jika dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki defisiensi vitamin D^[16]. Namun, peningkatan derajat keparahan ini tidak diiringi dengan peningkatan *infection rate* yang menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D tidak meningkatkan kerentanan seseorang untuk terinfeksi COVID-19 secara signifikan namun hanya terkait dengan manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh infeksi COVID-19 setelah infeksi tersebut terjadi. Namun, pada artikel *systematic review* yang berbeda, didapatkan bahwa defisiensi vitamin D memiliki keterkaitan dengan kerentanan seseorang untuk terjangkit COVID-19^[17]. Artikel tersebut mendapatkan bahwa *odds ratio* seseorang yang memiliki defisiensi vitamin D untuk mengalami manifestasi klinis dari COVID-19 yang berat adalah sebesar 1,95 yang menandakan bahwa adanya peningkatan risiko yang sangat signifikan. Perbedaan ini diduga dikarenakan adanya perbedaan dalam metode *sampling* dan metode pengukuran kadar vitamin D pada berbagai penelitian yang dilibatkan dalam kedua artikel tersebut yang berbeda. Namun, satu hal yang sama-sama didapatkan oleh kedua artikel tersebut beserta berbagai artikel lain

adalah bahwa defisiensi vitamin D memiliki korelasi yang sangat kuat dengan manifestasi klinis yang ditimbulkan setelah terjadinya infeksi COVID-19 [16–18]. Mekanisme pasti yang mendasari data yang didapatkan ini memang hingga saat ini masih terus diteliti. Namun, terdapat satu dugaan kuat bahwa mekanisme tersebut melibatkan fakta bahwa kadar vitamin D berkebalikan dengan kadar sitokin proinflamasi yang menjadi salah satu penyebab utama munculnya manifestasi klinis berat pada infeksi COVID-19 [16,18]. Sejalan dengan pembahasan pada faktor sebelumnya, defisiensi vitamin D cenderung lebih sering terjadi pada individu lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya berkaitan dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19 sehingga semua faktor yang telah dibahas sebelumnya bukan merupakan faktor yang berdiri sendiri namun saling berkaitan satu sama lain dalam menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 [19].

Obesitas juga merupakan salah satu kondisi yang sering dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi bahkan kematian COVID-19. Obesitas mampu menimbulkan efek buruk pada fungsi paru-paru terlepas dari konsekuensi kardiovaskular, metabolik, dan trombotik. Obesitas memberi efek negatif terhadap *forced expiratory volume* maupun *forced vital capacity* paru-paru. Pada kondisi obesitas ekstrem ($IMT > 40 \text{ kg/m}^2$), sulit dilakukan tindakan *imaging*, ventilasi, maupun rehabilitasi pada pasien-pasien ICU [20]. Literatur tinjauan sistematis yang dipublikasikan pada tahun 2020 mengonfirmasi bahwa obesitas atau peningkatan IMT mampu meningkatkan risiko seseorang yang terinfeksi COVID-19 untuk membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit [21]. Sejalan dengan data tersebut, beberapa *meta-analysis* juga menunjukkan bahwa pasien obesitas dengan COVID-19 mengalami peningkatan risiko untuk menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat [22],[23]. Didapatkan terjadi peningkatan risiko sebesar 76% pada orang yang mengalami obesitas

terhadap manifestasi berat dari infeksi COVID-19 dengan peningkatan hingga lebih dari dua kali lipat pada tingkat admisi ICU. Meskipun mekanisme yang mendasari hubungan tersebut masih merupakan hipotesis potensial yang mengaitkan pengaruh obesitas terhadap COVID-19, secara keseluruhan obesitas menurunkan *reserve* kardiorespirasi, mengakibatkan disregulasi metabolik-inflamasi sistemik, serta meningkatkan risiko terjadinya trombotik. Semua hal itu berpotensi memperburuk luaran COVID-19 [20].

4. KESIMPULAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) merupakan suatu penyakit yang saat ini menyebabkan pandemi di seluruh dunia. Penularan yang cepat dan masih minimnya pengetahuan mendalam tentang virus ini dan penyakit yang ditimbulkannya membuat penanganan pada pasien masih kurang maksimal sehingga angka kematian atau *mortality rate* saat ini sangatlah tinggi. Sebagian besar faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan infeksi COVID-19 merupakan faktor yang sangat memungkinkan untuk ditangani sehingga dapat mencegah munculnya manifestasi klinis yang berat. Hal tersebut membuat faktor-faktor yang menentukan tingkat keparahan infeksi sangat perlu diperhatikan karena akan menentukan tingkat keselamatan pasien serta membuat klinisi sadar akan hal-hal yang perlu diperhatikan, diantisipasi, dan ditangani secara dini pada pasien COVID-19 sebelum manifestasi klinis yang berat muncul mulai dari faktor usia, penyakit komorbid, defisiensi vitamin D, dan obesitas pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* 2020;13(5):667–73.
2. Noor AU, Maqbool F, Bhatti ZA, Khan AU. Epidemiology of CoViD-19 Pandemic: Recovery and mortality ratio around the globe. *Pakistan J Med* [Internet] 220AD;36(4):S79–84. Available

- from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306958/>
3. Esakandari E, Afjadi MN, Afjadi JF, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online* [Internet] 2020;22(19). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402395/>
 4. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones* 2020;7(1):45.
 5. Fi L, Wan B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;80(6):656–65.
 6. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Hosen Z, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med* [Internet] 2020;1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314621/#>
 7. Ikawaty R. Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 Terhadap Manifestasi Klinis COVID-19. *KELUWIH J Kesehat dan Kedokt* 2020;1(2):70–6.
 8. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet] 2020;508:254–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/>
 9. WHO. Pedoman Menggunakan Masker. 2021;
 10. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):371–2.
 11. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
 12. Oh S-J, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Netw* [Internet] 2019;19(6):e37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943173/>
 13. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* [Internet] 2015;282(1821):20143085. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/>
 14. Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child* [Internet] 2020;archdischi. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747494/>
 15. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Li H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis* [Internet] 2020;11(3):668–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220287/>
 16. Pereira M, Damascena AD, Azevedo LMG, Oliveira T de A, Santana J da M. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet] 2020;4:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146028/>
 17. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye B, Mamuye M, Teshome F, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis:

- A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet] 2021;14:31–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7800698/>
18. Weir EK, Thenappan T, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Royal Coll Physician London)* [Internet] 2020;20(4):e107–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385774/>
 19. Febriana L. Potensi Suplemen dalam Tatalaksana COVID-19. 2021;48(2):93–6.
 20. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020;4–6.
 21. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet] 2020;113:154378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521361/>
 22. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet] 2020;25:64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708895/>
 23. Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Reserach Int* [Internet] 2020;2020:1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7380664/>

CAR-T-ICI: KOMBINASI *CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL* DENGAN *IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ANTI PD-1* SELAKU PILIHAN TERAPI TERBARU KANKER KOLOREKTAL

Eddy Zulfikar¹, Imam Hermansyah¹

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Imam Hermansyah

Email author:

imamher5@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 20 Maret 2021
Selesai revisi: 6 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.339

Pendahuluan: Kanker kolorektal selaku keganasan ketiga tersering di dunia umumnya ditangani dengan operasi, radioterapi, maupun kemoterapi berdasarkan stadium penyakitnya. Namun, akibat prosedur invasif dan efek samping yang ditimbulkan oleh terapi tersebut, *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell* hadir sebagai pilihan terapi terbaru yang bersifat lebih spesifik terhadap sel tumor. Efektivitas *CAR T-cell* untuk mengobati tumor padat masih terbatas oleh karena molekul imun inhibitorik, *Programmed Cell Death-1 (PD-1)* yang memiliki efek immunosupresif terhadap sel T. Oleh karena itu, penyusunan *literature review* ini bertujuan untuk mengkaji potensi terapi kombinasi imunoterapi *CAR-T cell* dengan *anti PD-1* dalam pengobatan kanker kolorektal stadium lanjut.

Metode: *Literature review* ini disusun menggunakan metode studi pustaka hingga diperoleh sebanyak 31 jurnal yang memenuhi kriteria.

Hasil dan Pembahasan: Berdasarkan studi sebelumnya, ekspresi EpCAM dalam jumlah tinggi ditemukan pada sel kanker kolorektal. Sekresi *IFN-γ* dan *TNF-α* dalam jumlah yang tinggi ditemukan pada sel tumor EpCAM positif menunjukkan bahwa EpCAM-CAR-T cell memiliki efek sitotoksik spesifik terhadap sel tumor target. Rata-rata volume tumor kolorektal pada kelompok EpCAM CAR-T cell lebih rendah dibanding kontrol, menunjukkan EpCAM-CAR-T cell mampu menghambat pembentukan dan pertumbuhan sel tumor. Di sisi lain, 35,8% pasien kanker kolorektal metastasis diketahui memiliki *objective response rate* dan 73,6% diantaranya tercatat memiliki *disease control rate* ≥12 minggu setelah terapi anti PD-1 nivolumab, menunjukkan efektivitas nivolumab dalam pengendalian penyakit jangka panjang dengan masa *survival* yang lebih lama pada pasien kanker kolorektal metastasis.

Simpulan: Kombinasi imunoterapi EpCAM CAR-T cell dengan anti PD-1 memiliki potensi sebagai pengobatan terbaru yang efektif untuk kanker kolorektal stadium lanjut.

Kata kunci: Anti PD-1, CAR-T cell, imunoterapi, kanker kolorektal

CAR-T-ICI: COMBINATION OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL WITH ANTI PD-1 IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AS A NOVEL TREATMENT FOR COLORECTAL CANCER

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) as the third most common malignancy in the world is generally treated by surgery, radiotherapy, or chemotherapy based on the stage of the cancer. However, due to the invasive procedures and adverse reactions, scientists are developing treatment advancements with immunotherapy, especially Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell which is considered more specific to tumor cells. However, the effectiveness of CART-T cells to treat solid tumors is still limited by Programmed Cell Death-1 (PD-1) through its immunosuppressive effect on T cells, hence the addition of anti PD-1 to CAR-T cells treatment is deemed necessary to increase its therapeutic potential.

Objective: To discuss the potential of CAR-T cell in combination with anti PD-1 therapy for treatment of CRC.

Method: The review materials used in this paper were taken from 31 journals that meet the criteria of literature searching.

Results and Discussion: Based on previous studies, high level of IFN- γ and TNF- α secretions were found in Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM) tumor cells, showing that EpCAM-CAR-T cells have specific cytotoxic effect on target tumor cells. The average colorectal tumor volume in the EpCAM-CAR-T cell group was lower than the control group, indicating that EpCAM-CAR-T cells were able to inhibit both the formation and growth of tumor cells. On the other hand, administration of anti PD-1, nivolumab for metastasis CRC shows a durable responses and disease control, as well as long-term survival.

Conclusion: The combination of EpCAM-CAR-Tcell immunotherapy with anti PD-1 nivolumab could be an effective potential novel treatment for CRC.

Keywords: anti PD-1, CAR-T cell, colorectal cancer, immunotherapy

1. PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan penyakit keganasan ketiga tersering di dunia dengan 1,4 juta kasus baru yang terdiagnosis tiap tahunnya^[1]. Data epidemiologi kanker kolorektal menunjukkan bahwa risiko mengalami kanker ini sebesar 1 dari 20 orang dengan risiko yang lebih rendah ditemukan pada wanita dibandingkan pria. Di Indonesia, pada tahun 2018 dilaporkan bahwa insidensi kanker kolorektal ialah sebesar 12,8 per 100.000 penduduk usia dewasa^[2].

Sekitar 9,5% dari seluruh mortalitas kasus kanker disebabkan oleh kanker kolorektal. Kanker kolorektal adalah penyakit keganasan yang berasal dari jaringan usus besar yang terdiri dari jaringan kolon dan/atau rektum^[2]. Pengobatan yang tersedia untuk kanker kolorektal

saat ini meliputi operasi pada stadium awal, diikuti dengan kemoterapi dan/atau radioterapi untuk stadium lebih lanjut yang diketahui bahwa sejumlah penanganan tersebut bersifat invasif dan memiliki beberapa efek samping yang kurang menguntungkan bagi pasien^[3]. Oleh karena itu, di samping tatalaksana dengan operasi, kemoterapi, dan radioterapi, kebutuhan akan pengobatan dengan imunoterapi hadir untuk melengkapi pilar standar penanganan kanker kolorektal^[4].

Diantara berbagai macam pilihan imunoterapi yang sedang berkembang, *Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell* merupakan jenis imunoterapi yang sedang populer dalam beberapa tahun terakhir terkait perkembangan terapi melawan kanker. CAR merupakan reseptor imun yang dibuat secara

husus di laboratorium yang mampu memodifikasi limfosit untuk menargetkan dan mengeliminasi sel yang mengekspresikan antigen spesifik pada permukaannya, sedangkan sel T, baik yang diperoleh dari darah pasien sendiri (*autologous*) maupun dari donor yang sehat (*allogeneic*) direkayasa secara genetik untuk mengekspresikan CAR yang spesifik. Oleh karena sifatnya itu, *CAR-T cell* kini didesain secara khusus untuk menargetkan antigen spesifik dari sel tumor, bukan sel normal yang sehat^[5], dan sejak tahun 2017, dikarenakan efektivitasnya, *CAR-T cell* telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan dua penyakit keganasan hematologis yakni *acute lymphoblastic leukemia* dan *lymphoma*^[6].

Walaupun hasil yang menjanjikan berhasil dicapai pada pengobatan jenis kanker hematologis, efektivitas imunoterapi *CAR-T cell* untuk mengobati tumor padat masih terbatas^[7]. Hal ini dikarenakan adanya hambatan biologis yang terdapat pada *Tumor Microenvironments* (TME)^[8] yang terdiri atas sel imun, sitokin, dan molekul imun *inhibitory* beserta faktor *inhibitory* lainnya, selain sel tumor itu sendiri^[9]. Diantara berbagai molekul imun *inhibitory* yang berperan, *Programmed Cell Death-1* (PD-1) merupakan molekul *immune checkpoint* yang mampu menghambat proliferasi sel T dan *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TILs) pada jaringan perifer yang menyebabkan resistensi imun pada TME sehingga sering digunakan sebagai target terapi^[10]. Terapi dengan menargetkan PD-1 yang dikenal sebagai *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) telah terbukti efektif pada pengobatan melanoma stadium lanjut, *Merkel cell carcinoma*, *non-small cell lung cancer*, *cutaneous squamous cell carcinoma*, *urothelial cancer*, *renal cancer*, *refractory Hodgkin lymphoma*, *hepatocellular carcinoma*, *gastric cancer*, *triple-negative breast cancer*, dan *microsatellite instability (MSI)-high tumors* sehingga kini dijadikan sebagai terapi integrasi dalam regimen standar pengobatan berbagai kanker tersebut^[11].

Yeku, *et. al* (2017) menyatakan bahwa untuk meningkatkan luaran klinis penanganan tumor padat dengan *CAR-T cell*, perlu dilakukan modifikasi pada *CAR-T cell* yakni menggabungkannya dengan molekul *co-stimulator*, ligan, terapi target, atau agen imunomodulator^[12]. Lebih lanjut, sehubungan dengan efektivitas anti PD-1, dalam penelitian Cherkassky *et. al* (2016) dijelaskan bahwa kombinasi *CAR-T cell* dengan anti PD-1/PD-L1 diyakini mampu meningkatkan potensi *CAR-T cell* dalam pengobatan tumor padat^[13]. Berdasarkan konsep masalah tersebut, pada *literature review* ini akan dibahas mengenai potensi terapi kombinasi imunoterapi *CAR-T cell* dengan *Immune Checkpoint Inhibitor*, khususnya anti PD-1/PD-L1 sebagai pilihan terapi terbaru dalam pengobatan kanker kolorektal.

2. METODE

Literature review ini disusun menggunakan metode studi pustaka dengan mengumpulkan dan menganalisis berbagai referensi yang valid terkait potensi terapi kombinasi imunoterapi *CAR-T cell* dengan *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) khususnya anti PD-1 sebagai pilihan pengobatan terbaru kanker kolorektal. Data statistik pada *literature review* ini bersumber dari laman resmi Kemenkes RI dan WHO. Adapun sebagian besar jurnal diperoleh melalui database *PubMed* dengan kata kunci pencarian berupa *CAR-T*, *colorectal cancer*, dan *anti PD-1* sehingga ditemukan total 66 jurnal penelitian publikasi 10 tahun terakhir yang relevan dengan kata kunci dan hanya 31 jurnal yang memenuhi kriteria untuk dikaji lebih lanjut.

3. PEMBAHASAN

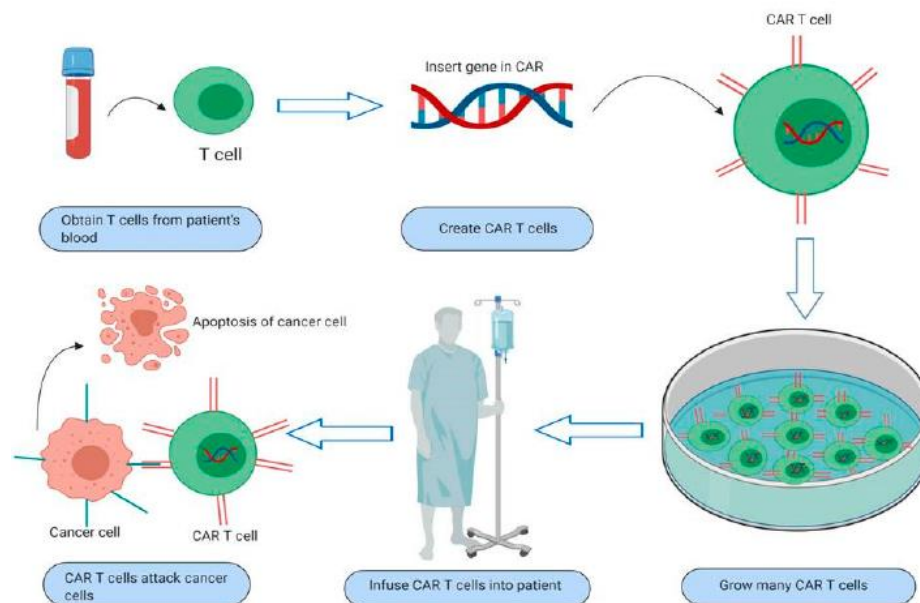
3.1. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy

Tujuan utama dari penelitian *CAR-T cell* adalah untuk menemukan fungsi aktif dari limfosit T dalam menargetkan dan membunuh sel kanker. Terapi *CAR-T cell* berkerja dengan memanipulasi sistem imun, yakni sel T direkayasa secara genetik untuk mengekspresikan *immunoreceptor* (CAR) khusus yang

kemudian memberikan kemampuan bagi sel T tersebut untuk menargetkan protein spesifik pada sel kanker. Misalnya, CD19 *CAR-T cell* telah didesain untuk mengekspresikan CAR spesifik antigen CD-19 yang keduanya ditemukan berperan dalam kejadian limfoma dan leukemia. Berbeda dengan struktur reseptor sel T klasik yang memiliki rantai alfa dan beta intraseluler ganda yang dihubungkan oleh kompleks CD3 dan dilengkapi dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC), reseptor pada CAR memiliki domain ekstraseluler yang terdiri atas *single-chain variable fragment* (scFv) dan tidak memerlukan MHC untuk menargetkan antigen spesifik pada sel kanker^[14].

Terapi *CAR-T cell* merupakan metode imunoterapi terpersonalisasi yang memiliki langkah-langkah tertentu untuk implementasinya dalam dunia medis. Untuk lebih jelasnya, proses keseluruhan terdiri dari ekstraksi sel T

normal dari darah perifer pasien yang diperoleh melalui *leukopheresis*, kemudian *immunoreceptor* khusus (CAR) diintegrasikan ke sel T tersebut di laboratorium, lalu diikuti oleh proses *in vitro* untuk pembibitan dan penggandaan *CAR-T cell*. Terakhir, *CAR-T cell* yang telah diperbanyak kemudian dimasukkan kembali ke tubuh pasien secara intravena sambil memantau efek samping akut pengobatan seperti demam tinggi, kesulitan bernapas, mual muntah berat, dan nyeri otot serta nyeri sendi yang merupakan gejala-gejala dari *Cytokine Releases Syndrome* (CRS). Setelah proses re-infus, *CAR-T cell* yang telah direayasa secara khusus akan berproliferasi dan membunuh sel-sel tumor yang mengandung antigen spesifik yang menjadi sasaran CAR^[15]. Untuk alur pembuatan *CAR-T cell* dapat dilihat pada **gambar 1**.



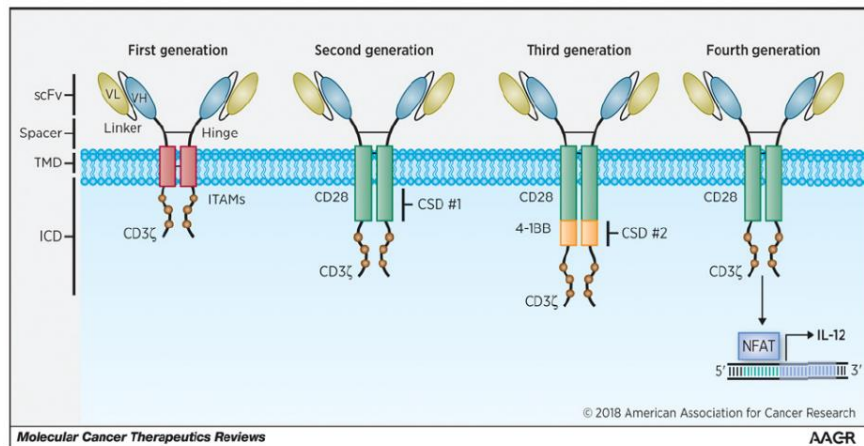
Gambar 1. Prosedur Pembuatan dan Penggunaan *CAR-T cell* Selaku Imunoterapi^[15]

Berdasarkan struktur dan metode produksinya, telah terdapat empat generasi dari *CAR-T cell* yang berkembang hingga saat ini. *CAR-T cell* generasi pertama hanya mengekspresikan molekul CD3 ζ untuk penghantaran sinyal dan dibuktikan gagal dalam berbagai penelitian^[16].

CAR-T cell generasi kedua dan ketiga selain mengekspresikan molekul CD3 ζ juga diketahui memiliki molekul-molekul *co-stimulatory* seperti CD28, 4-1BB, OX40 dan CD27 yang berfungsi untuk memacu produksi sitokin dan merupakan *CAR-T cell* yang sekarang paling banyak digunakan dalam

penelitian terkait pengobatan tumor. Sedangkan *CAR-T cell* generasi keempat yang memiliki tambahan struktur IL-2 dan IL-12 masih dalam

tahap pengembangan lebih lanjut^[17]. Struktur dari masing-masing generasi *CAR T-cell* dapat dilihat pada **gambar 2**.



Gambar 2. Struktur *CAR-T cell* dari Berbagai Generasi^[17]

3.2. Programmed Cell Death-1 (PD-1) Selaku Target Terapi pada Tumor Microenvironment (TME)

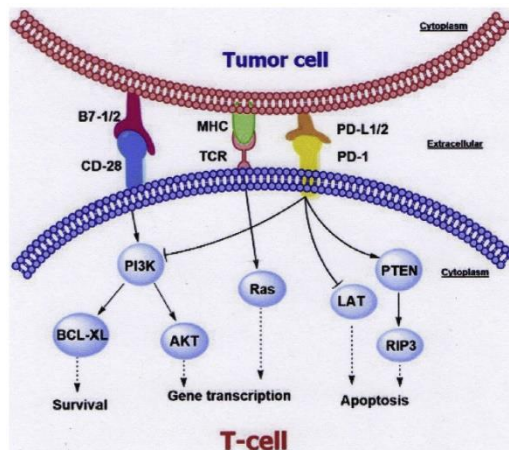
Jaringan tumor padat yang terbentuk tidak hanya mencakup sel-sel tumor, tetapi juga sel-sel imun *inhibitory* (sel T regulator, *tumor-associated macrophages*, *myeloid-derived suppressor cells*), sitokin *inhibitory* (IL-4, IL-6, IL-10 dan TGF- β), molekul imun *inhibitory* (PD-1, CTLA-4, LAG3, dan Tim3) dan faktor-faktor *inhibitory* lainnya (stress oksidatif, keterbatasan nutrisi, pH yang terlalu asam, dan hipoksia) yang keseluruhan komponen tersebut membentuk *Tumor Microenvironment* (TME)^[18]. TME inilah yang diduga menyebabkan penurunan infiltrasi sel-sel imun dan menghambat fungsi sel imun pada jaringan tumor padat sehingga berujung pada terbebasnya sel-sel tumor dari sistem kekebalan tubuh^[19].

Pada kondisi fisiologis, sel T bersirkulasi di seluruh tubuh untuk mengenali antigen dari patogen yang terdapat pada permukaan *Antigen Presenting Cells* (APCs). Perlekatan antara reseptor sel T (TCR) pada sel T *helper* CD4 dan sel T sitotoksik CD8 dengan antigen yang diikat oleh MHC pada permukaan APC merupakan sinyal pertama untuk aktivasi sel T selama

respon imun berlangsung. Selain itu, sel T membutuhkan beberapa sinyal sekunder dari reseptor *co-stimulatory* agar bisa teraktivasi. Interaksi antara reseptor *co-stimulatory* tersebut dengan ligannya pada APC mengakibatkan transmisi sinyal aktivasi maupun toleransi pada sel T^[18].

Molekul *co-stimulatory* pada sel T meliputi CD28 dan *Inducible T Cell Co-Stimulator* (ICOS) yang masing-masing berikatan dengan B7-1 (CD80) atau B7-2 (CD86) pada permukaan APC dan ligan ICOS (ICOSL). Sebaliknya, molekul *co-inhibitory* pada sel T diantaranya *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) dan *Programmed Cell Death-1* (PD-1) atau (CD 279). PD-1 berikatan dengan ligannya yakni PD-L1 (B7-H1/CD274) yang terdapat pada sel target, termasuk sel tumor¹⁸. Sel tumor dan beberapa sel stroma yang terkait dapat mengekspresikan PD-L1 yang distabilkan oleh *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α)^[19] dan menyebabkan penekanan pada imunitas anti-tumor^[20]. Selama aktivasi sel T, PD-1 terekspresikan pada permukaan sel T dan menyebabkan kelelahan pada sel T. Ekspresi PD-1 juga ditemukan pada permukaan limfosit B dan sel *Natural Killer* (NK), namun secara dominan, lebih mempengaruhi ekspresi

sel T CD8 selaku garis pertahanan pertama melawan sel tumor^[21]. Pada kondisi normal, ekspresi dari PD-1 memiliki aktivitas utama berupa transmisi sinyal penghambat (*inhibitory*) selama respon imun sel T berlangsung. Hal ini terjadi melalui mekanisme *down-regulation* dari *Casein Kinase 2* (CK 2) yang berperan dalam fosforilasi domain regulatorik dari protein PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) dan menyebabkan terminasi secara bertahap dari aktivitas *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) yang akhirnya menghambat *Cyclin-Dependent Kinase* (CDK) dan mengontrol tingkat ekspresi dari reseptor di permukaan sel T^[22]. Mekanisme kerja PD-1 dalam menghambat aktivitas sel T dapat dilihat pada **gambar 3**.



Gambar 3. Mekanisme Kerja PD-1 dalam Menghambat Aktivitas Imun Sel T³

3.3. Potensi *Epithelial Cell Adhesion Molecule-Chimeric Antigen Receptor-modified T cells (EPCAM-CAR-T cells)* sebagai Imunoterapi Terbaru Kanker Kolorektal

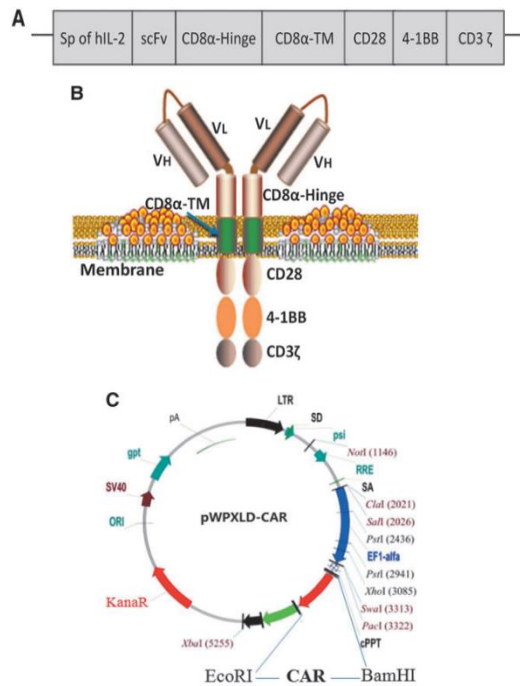
Seperti yang telah diketahui, terapi *CAR-T cell* bekerja berdasarkan hasil rekayasa genetik sel T untuk mengekspresikan *imunoreseptor* (CAR) khusus yang bertujuan untuk memberikan kemampuan bagi sel T tersebut untuk menargetkan protein spesifik pada sel tumor. Pemilihan *imunoreseptor* (CAR) khusus sangat berperan dalam tingkat kesuksesan

terapi *CAR-T cell*^[4]. Saat ini, salah satu kandidat antigen target pada sel kanker kolorektal dengan terapi *CAR-T cell* ialah *Epithelial Cell Adhesion Molecule* (EpCAM)^[23].

Saat ini EpCAM lebih dikenal sebagai biomarker untuk *Circulating Tumor Cells* (CTCs) dan *Cancer Stem Cells* (CSCs). Diketahui pula bahwa EpCAM turut berperan dalam proliferasi, *survival* dan metastasis sel kanker. EpCAM merupakan glikoprotein transmembran yang dapat ditemukan pada sel kanker kolorektal^[24]. Zhang *et.al* (2019) berhasil membuktikan bahwa ekspresi EpCAM yang lebih tinggi ditemukan pada sel kanker kolorektal HT29 dan SW480 jika dibandingkan dengan sel *human non-small cell lung cancer* (NSCLC) A549 dan kanker payudara MDAMB231 yang tercatat hanya memiliki ekspresi EpCAM moderat dan sel kanker serviks hela yang tidak memiliki ekspresi EpCAM sama sekali. Melihat potensi tersebut, Zhang *et. al* kemudian melanjutkan penelitian untuk menguji efek antitumor *CAR-T cell* terhadap perkembangan kanker kolorektal dengan menggunakan EpCAM sebagai target reseptor spesifik dari *CAR-T cell*. Pada penelitian berbasis *in vivo*, Zhang *et al* menggunakan *CAR-T cell* generasi ketiga yang reseptornya telah dimodifikasi menggunakan EpCAM dengan *lentivirus* sebagai vektornya pada tikus betina NOD/SCID BALB/c (usia 5-8 minggu) yang telah diinduksi dengan sel kanker kolorektal HT29 dan SW 480^[23].

EpCAM-*CAR-T cell* generasi ketiga tersebut kemudian dikonstruksi dengan komponen sinyal peptida dari hIL-2, anti-EpCAM scFv, CD8 α -*hinge*, CD8 α transmembran (CD8 α -TM), *co-stimulatory* CD28 dan 4-1BB, serta *human* CD3 ζ domain (gambar 4a dan 4b). scFv memiliki peran untuk berikatan dengan antigen sel tumor. CD8 α -*hinge* berperan dalam dimerisasi CAR. CD8 α -TM berfungsi melekatkan CAR pada membran limfosit. CD28 dan 4-1BB merupakan molekul *co-stimulatory* yang dapat meningkatkan potensi aktivitas sitotoksik dan kapasitas proliferasi sel T serta memperpanjang waktu masa

hidup sel T^[25]. Terakhir, CD3ζ berperan dalam transmisi sinyal yang dihasilkan oleh ikatan antigen dengan scFv. Gen EpCAM-CAR-T cell yang telah terbentuk kemudian disisipkan ke dalam vektor *lentivirus* pWPXLD dengan menggunakan enzim BamHI dan EcoRI (gambar 4c).^[23]



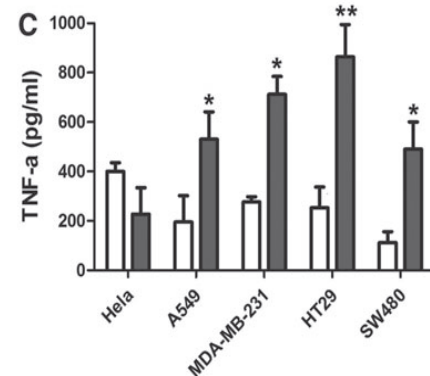
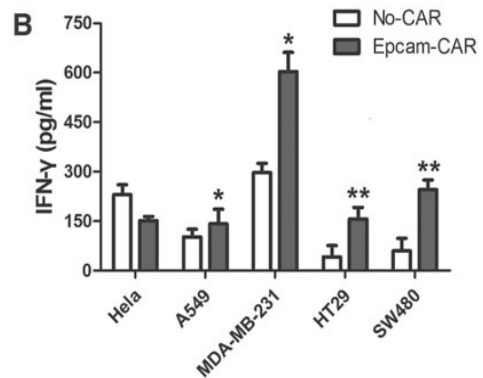
Gambar 4. Konstruksi *Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM)-Specific Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell* (A dan B) dan Penyisipan Gen *EPCAM-CAR-T cell* pada Vektor *Lentiviral* (C)^[23]

Sehubungan dengan pengujian potensi EpCAM-CAR-T cell dalam mengobati kanker kolorektal, Zhang, et. al kemudian membagi penelitiannya ke dalam dua aspek pengujian, yakni efek sitotoksik dan antitumor EpCAM-CAR-T cell terhadap sel kanker kolorektal yang diujikan^[23].

3.3.1. EpCAM-CAR-T Meningkatkan Efek Sitotoksik Spesifik terhadap Sel Target EpCAM Depend

Dalam rangka mengetahui kemampuan EpCAM-CAR-T cell dalam mengenali tumor spesifik ekspresi EpCAM, maka Zhang et al (2019) menginkubasikan EpCAM-CAR-T cell pada berbagai jenis sel tumor dengan tingkat ekspresi EpCAM berbeda-beda

seperti yang telah disebutkan di atas (*Effector:Target /E:T ratio=5*). Dua puluh jam setelah inkubasi, jumlah sitokin yang disekresikan oleh efektor yaitu IFN-γ dan TNF-α kemudian diukur dengan ELISA. Hasilnya kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol *MOCK T (No-CAR) cell*^[23].



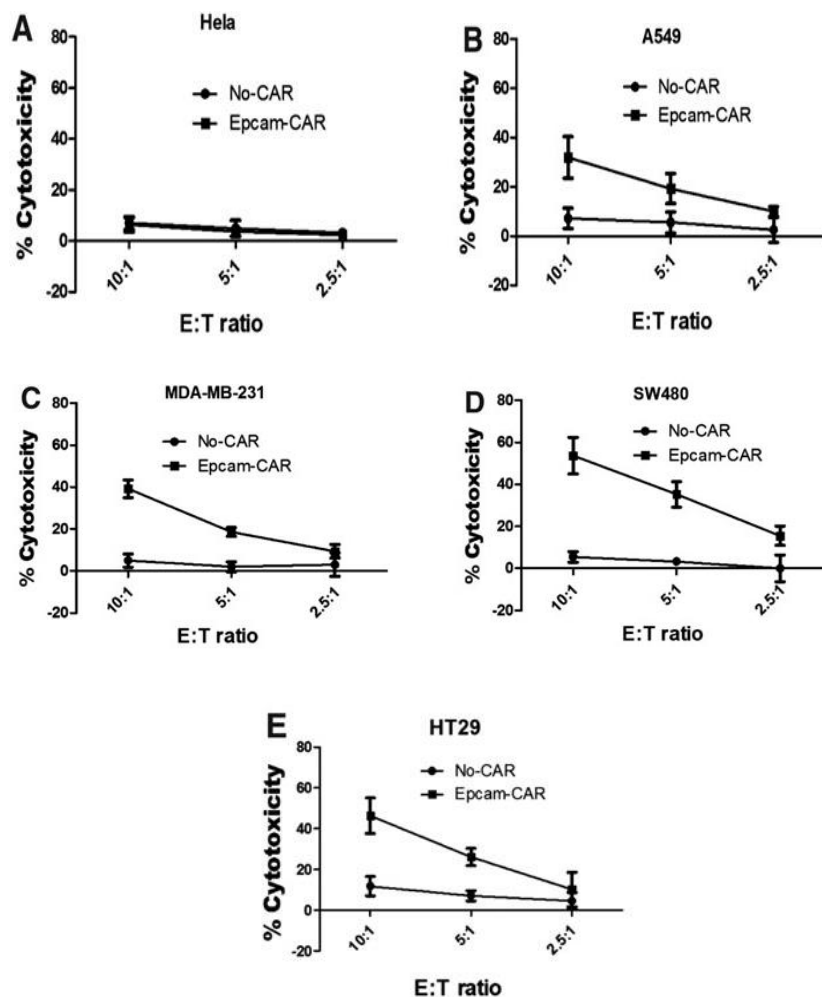
Grafik 1. Perbandingan EpCAM-CAR-T cell dan No-CAR T-cell dalam Sekresi IFN-γ dan TNF-α pada Berbagai Jenis Sel Tumor dengan Tingkat Ekspresi Reseptor EpCAM yang Berbeda^[23]

Dalam penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa CAR-T cell mampu secara spesifik mengenali sel-sel tumor dengan ekspresi EpCAM positif (A549, MDA-MB-231, SW480 dan HT29). Hal ini diketahui melalui sekresi IFN-γ dan TNF-α dalam jumlah yang tinggi pada EpCAM-CAR-T cell dibandingkan dengan *MOCK T (No-CAR) cell* pada jenis sel kanker kolorektal HT29 dan SW480, sel NSCLC A549 serta sel kanker payudara MDA-MB-231 ($P < 0,05 = A549, MDA-MB-231$; $P < 0,01 = SW480, HT29$), yang mana diketahui bahwa IFN-γ dan TNF-α merupakan sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel T

sebagai respon melawan sel tumor maupun patogen. Sedangkan pada sel tumor dengan ekspresi EpCAM negatif (Hela), tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan level sekresi IFN- γ dan TNF- α antara kelompok EpCAM-CAR-T cell dan kelompok No-CAR T. Berdasarkan temuan ini, Zhang *et al* (2019) menegaskan bahwa EPCAM-CAR-T cell mampu bekerja secara spesifik dengan menargetkan EpCAM pada permukaan sel tumor (**Grafik 1**)^[23].

Selanjutnya, untuk menguji kemampuan sitotoksik EpCAM-CAR-T cell terhadap sel kanker kolorektal, dilakukan evaluasi kadar sitotoksitas pasca terapi EpCAM-CAR-T cell menggunakan ⁵¹Cr release assay secara *in vitro*. Rasio jumlah EpCAM-CAR-T cell terhadap sel tumor direpresentasikan oleh *Effector:Target (E:T) ratio* yang mana sampel dengan

E:T ratio yang lebih besar akan memiliki konsentrasi EpCAM-CAR-T cell yang lebih tinggi (10:1>5:1>2,5:1). Hasilnya, tampak bahwa efek sitotoksik litik pada EpCAM-CAR-T cell meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah ekspresi EpCAM pada sel kanker kolorektal HT29 dan SW480, sedangkan pada sel tumor EpCAM negatif (Hela), tidak ditemukan adanya aktivitas sitotoksik yang signifikan dari EPCAM-CAR-T cell (Grafik 2). Hal ini membuktikan bahwa EpCAM-CAR-T cell secara spesifik memiliki efek sitotoksik litik terhadap sel kanker kolorektal yang efektivitasnya bertambah seiring dengan makin banyaknya efektor (CAR-T cell) yang bekerja selama respon imun berlangsung^[23].



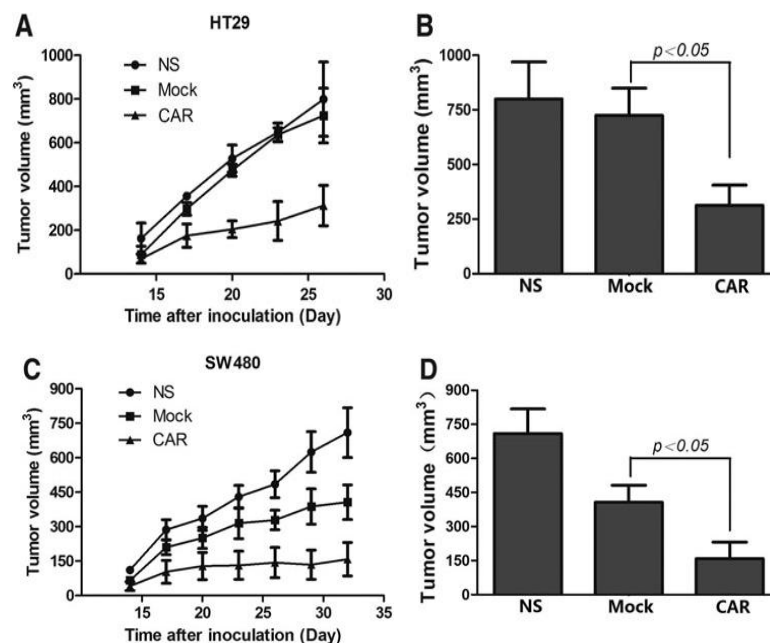
Grafik 2. Efek Sitotoksik Litik EpCAM-CAR-T cell pada Berbagai Jenis Sel Tumor dengan Tingkat Ekspresi Reseptor EpCAM yang Berbeda^[23].

3.3.2. EpCAM-CAR-T Menghambat Pertumbuhan Tumor pada Tikus dengan Kanker Kolorektal

Untuk mengetahui kemampuan *EPCAM-CAR-T cell* dalam menghambat pertumbuhan tumor secara *in vivo*, dua jenis sel tumor kanker kolorektal dengan ekspresi EpCAM yang tinggi, yaitu HT29 dan SW 480 dipilih sebagai model tumor *xenograf*. Kemudian sebanyak 5×10^6 sel tumor diinokulasikan pada tikus NOD/SCID BALB/c. Hewan uji coba tersebut lalu dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan dengan masing-masing diberikan 2×10^7 EpCAM-CAR-T cell, *MOCK T-cell* dan *normal saline* (NS group) secara bersamaan ketika sel tumor diinokulasikan pada tikus. Ukuran volume tumor kemudian diukur dengan kaliper pengukur tiap 3 hari setelah tumor mulai teraba^[23]. Untuk hasil pengukuran volume tumor dapat dilihat pada **grafik 3**.

Berdasarkan **grafik 3**, terlihat bahwa pada hari ke 26 rata-rata volume tumor kolorektal HT29 pada kelompok yang

diberi EpCAM-CAR-T cell yaitu 313 ± 92 mm³. Hasil ini secara signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok yang diberi *MOCK T-cell* dengan volume mencapai 725 ± 125 mm³ dan 800 ± 170 mm³ pada tikus yang diberi *normal saline* ($p < 0,05$). Hal serupa juga didapatkan pada tikus yang diinduksi dengan sel kanker kolorektal SW480. Terlihat pada grafik bahwa pada hari ke 32 rata-rata volume tumor kolorektal SW480 pada kelompok yang diberi EpCAM-CAR-T cell yaitu 159 ± 73 mm³. Hasil ini secara signifikan berbeda dibandingkan dengan kelompok yang diberi *MOCK T-cell* dengan volume mencapai 407 ± 75 mm³ dan 710 ± 108 mm³ pada tikus yang diberi *normal saline* ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, Zhang *et al* (2019) menyimpulkan bahwa EpCAM-CAR-T cell mampu menghambat pembentukan dan pertumbuhan kanker kolorektal HT29 dan SW480 secara signifikan pada model *xenograf*^[23].



Grafik 3. Kemampuan *EPCAM-CAR-T cell* dalam Menghambat Pertumbuhan Tumor pada Tikus dengan Kanker Kolorektal. Volume Tumor Diukur Tiap 3 Hari (A dan C). Rerata Volume Tumor pada Akhir Perlakuan (B dan D)^[23]

3.4. Peran anti PD-1 (Nivolumab) Sebagai *Immune Checkpoint Inhibitor* pada Terapi Kanker Kolorektal Metastasis

Saat ini, standar perawatan untuk pasien kanker kolorektal metastasis (mCRC) yang tidak memenuhi syarat pembedahan ialah dengan terapi paliatif menggunakan regimen kemoterapi berbasis *fluorouracil* dengan kombinasi anti-angiogenesis atau anti-*epidermal growth factor receptor*^[26]. Meskipun dengan sejumlah pilihan terapi sistemik mCRC yang tersedia, tingkat *survival* sampai 5 tahun hanya sekitar 13,5%^[27]. Hal ini erat kaitannya dengan sifat kanker kolorektal yang merupakan salah satu bentuk kanker yang ditandai oleh berbagai macam kelainan genetik dan epigenetik. Salah satu penyebab utama dari hipermutasi pada kanker kolorektal adalah adanya defisit dari sistem *Mismatch Repair Deficient* (dMMR) DNA yang mengakibatkan terbentuknya *Microsatellite Instability-High* (MSI-H) tumor yang secara kuat mengekspresikan protein *immunological checkpoint*, termasuk *Programmed cell death-1* (PD-1)^[28].

Bukti terbaru menyebutkan bahwa pasien dengan tipe mCRC DNA dMMR/(MSI-H) merupakan kelompok yang hanya sedikit menerima manfaat dari kemoterapi konvensional dan memiliki *overall survival* (OS) yang lebih pendek dibanding pasien dengan tipe mCRC *proficient* MMR (pMMR)^[29] oleh karena beban mutasi dan kelebihan neoantigen tumor beserta infiltrasi sel imun yang lebih padat^[30]. Sehubungan dengan itu, dalam rangka mengatasi masalah yang ditimbulkan oleh interaksi PD-1/PD-L1 sekaligus mengurangi kasus rekurensi pada kelompok tumor ini, pengobatan berbasis imunoterapi dengan menargetkan PD-1 pada sel imun dinilai dapat memberikan keuntungan^[28]. Potensi terapi anti PD-1 tersebut kemudian mendorong Overman *et al* untuk melakukan penelitian yang berfokus pada analisis potensi anti PD-1, yakni nivolumab dalam mengobati kanker kolorektal metastasis tipe dMMR MSI-H^[31].

Dalam penelitian *multicenter open-label nonrandomized* yang dilakukan

oleh Overman *et al*, sebanyak 53 pasien (umur ≥ 18 tahun) terkonfirmasi mCRC rekuren dengan tipe dMMR/MSI-H yang telah menerima terapi sebelumnya diberikan perlakuan berupa pemberian nivolumab sebanyak 3 mg/kgBB tiap 2 minggu. Respon terapi kemudian mulai diukur pada 28 hari setelah dosis pertama, tiap 6 minggu selama 24 minggu dan tiap 12 minggu setelahnya menggunakan analisis penilaian *RECIST v1.1*. Hasilnya dapat dilihat pada tabel di bawah^[31].

Tabel 1. Respon Pengobatan Nivolumab pada mCRC Tipe dMMR/MSI-H^[31]

Patients n (%)	dMMR/MSI-H per central assessment (N=53)
<i>Objective response rate</i> [95% CI]	19 (35.8) [23.1-50.2]
<i>Best overall response</i>	
<i>Complete response</i>	0
<i>Partial response</i>	19 (35.8)
<i>Stable disease</i>	20 (37.0)
<i>Progressive disease</i>	11 (20.8)
<i>Not determined</i>	3 (5.7)
<i>Disease control for</i> ≥ 12 weeks [95% CI]	39 (73.6) [59.7-84.7]

Berdasarkan tabel 1, dari 53 pasien kanker kolorektal metastasis/rekuren yang terkonfirmasi MSI-H/dMMR, diketahui bahwa *objective response rate* (ORR) dan *disease control rate* untuk ≥ 12 minggu masing-masing sebesar 35,8% (95% CI 23,1%–50,2%) dan 73,6% (95% CI 59,7–84,7). Berdasarkan hasil tersebut, Overman *et al* menyatakan bahwa pasca pemberian nivolumab, respon terapi yang cukup signifikan ditemukan disertai pengendalian penyakit dalam jangka panjang dengan masa *survival* bagi pasien mCRC tipe dMMR/MSI-H yang lebih lama sehingga dapat dijadikan sebagai opsi terbaru dalam terapi pasien mCRC tipe dMMR/MSI-H dan melengkapi terapi lain yang telah ada^[31].

4. KESIMPULAN

Kombinasi imunoterapi *CAR-T cell* dengan *Immune Checkpoint Inhibitor* khususnya anti PD-1 memiliki potensi yang menjanjikan sebagai pilihan terapi terbaru pengobatan kanker kolorektal. EpCAM merupakan glikoprotein transmembran yang ekspresinya banyak ditemukan pada sel kanker kolorektal sehingga tepat untuk dijadikan target pengobatan *CAR-T cell*. Imunoterapi berbasis EpCAM-*CAR-T cell* diketahui terbukti secara spesifik memiliki efek sitotoksik litik terhadap sel kanker kolorektal dan secara efektif mampu menekan pembentukan dan

pertumbuhan sel tumor target. Efektivitas *CAR-T cell* dapat dihambat oleh molekul imun *inhibitory* anti PD-1 pada *Tumor Microenvironment* (TME) kanker kolorektal. Nivolumab, selaku agen anti PD-1 terbukti efektif dalam pengendalian penyakit kanker kolorektal khususnya tipe metastasis sebab mampu memberikan masa *survival* pasien yang lebih panjang. Melalui kombinasi EPCAM-*CAR-T cell* dengan agen anti PD-1 nivolumab yang bersifat lebih spesifik dan terpersonalisasi, maka dapat diperoleh metode pengobatan terbaru kanker kolorektal yang lebih efektif dan minim efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arnold M., Sierra M. S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut.* 2016;66(4):683–691.
2. Komite Penanggulangan Kanker Nasional Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal.* 2018. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKkolorektal.pdf>
3. Neda Yaghoubia, Arash Soltania, Kiarash Ghazvinib, Seyed Mahdi Hassania, Seyed Isaac Hashemyc. *PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy* 110 (2019) 312–318.
4. Tang J, et al. Trial watch: *The clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors.* *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17:854–855.
5. Sermer, D.; Brentjens, R. *CAR T-cell therapy: Full speed ahead.* *Hematol. Oncol.* 2019, 37 (Suppl. 1), 95–100
6. Tomuleasa, C.; Fuji, S.; Berce, C.; Onaciu, A.; Chira, S.; Petrushev, B.; Micu, W.T.; Moisoiu, V.; Osan, C.; Constantinescu, C.; et al. *Chimeric Antigen Receptor T-Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.* *Front. Immunol.* 2018, 9, 239
7. Newick K, O'Brien S, Moon E, Albelda SM. *CAR T cell therapy for solid tumors.* *Annu Rev Med.* 2017;68:139-152. 10.1146/annurev-med-062315-120245
8. Migliorini D, Dietrich P-Y, Stupp R, Linette GP, Posey AD, June CH. *CAR T-cell therapies in glioblastoma: a first look.* *Clin Cancer Res.* 2018;24:535-540.
9. Klemm F, Joyce JA. *Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer.* *Trends Cell Biol.* 2015;25:198-213.
10. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. *Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.* *New England Journal of Medicine.* 2013;369(2):134–144.
11. Y. Xiao, G.J. Freeman. *The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy.* *Cancer Discov.* 5 (2015) 16–18.
12. Yeku, O.; Li, X.; Brentjens, R.J. *Adoptive T-Cell Therapy for Solid Tumors.* *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2017, 37, 193–204,
13. Cherkassky, L.; Morello, A.; Villena-Vargas, J.; Feng, Y.; Dimitrov, D.S.; Jones, D.R.; Sadelain, M.; Adusumilli, P.S. *Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition.* *J. Clin. Investig.* 2016, 126, 3130–3144.
14. June, C.H.; Sadelain, M. *Chimeric Antigen Receptor Therapy.* *New*

- Engl. J. Med.2018, 379, 64–73, doi:10.1056/NEJMra1706169.
- 15.Brudno, J.N.; Kochenderfer, J.N. *Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma*. Nat. Rev. Clin. Oncol.2018, 15, 31–46, doi:10.1038/nrclinonc.2017.128.
 - 16.Thistlethwaite, F.C.; Gilham, D.E.; Guest, R.D.; Rothwell, D.G.; Pillai, M.; Burt, D.J.; Byatte, A.J.; Kirillova, N.; Valle, J.W.; Sharma, S.K.; et al. *The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient pre-conditioning-dependent respiratory toxicity*. Cancer Immunol. Immunother.2017, 66, 1425–1436, doi:10.1007/s00262-017-2034-7.
 - 17.Yeku, O.O.; Brentjens, R.J. *Armored CAR T-cells: Utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy*. Biochem. Soc. Trans.2016, 44, 412–418, doi:10.1042/BST20150291.
 - 18.H. Rezaeeyan, S.N. Hassani, M. Barati, M. Shahjahani, N. Saki. *PD-1/PD-L1 as a prognostic factor in leukemia*. J.Hematopathol. 10 (2017) 17–24.
 - 19.Tang H, Qiao J, Fu YX. *Immunotherapy and tumor microenvironment*. Cancer Lett. 2016;370:85-90. doi:10.1016/j.canlet.2015.10.009
 - 20.S.-O. Lim, C.-W. Li, W. Xia, J.-H. Cha, L.-C. Chan, Y. Wu, S.-S. Chang, W.-C. Lin, J.- M. Hsu, Y.-H. Hsu. *Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5*. Cancer Cell 30 (2016) 925–939.
 - 21.V.R. Juneja, K.A. McGuire, R.T. Manguso, M.W. LaFleur, N. Collins, W.N. Haining, G.J. Freeman, A.H. Sharpe. *PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity*. J. Exp. Med. 214 (Apr. (4)) (2017) 895–904. doi:10.1083/jem.20160801.
 - 22.A.O. Kamphorst, A. Wieland, T. Nasti, S. Yang, R. Zhang, D.L. Barber, B.T. Konieczny, C.Z. Daugherty, L. Koenig, K. Yu, G.L. Sica, A.H. Sharpe, G.J. Freeman, B.R. Blazar, L.A. Turka, T.K. Owonikoko, R.N. Pillai, S.S. Ramalingam, K. Araki, R. Ahmed. *Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1- targeted therapies is CD28-dependent*. Science 355 (2017) 1423–1427.
 - 23.Zhang BL, Li D, Gong YL, Huang Y, Qin DY, Jiang L, Liang X, Yang X, Gou HF, Wang YS, Wei YQ. *Preclinical Evaluation of Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells Specific to Epithelial Cell Adhesion Molecule for Treating Colorectal Cancer*. Human gene therapy. 2019 Apr 1;30(4):402-12.
 - 24.Nubel T, Preobraschenski J, Tuncay H, et al. *Claudin- 7 regulates EpCAM-mediated functions in tumor progression*. Mol Cancer Res 2009;7:285–299
 - 25.Song DG, Ye Q, Carpenito C, et al. *In vivo persistence, tumor localization, and antitumor activity of CAR-engineered T cells is enhanced by costimulatory signaling through CD137 (4-1BB)*. Cancer Res 2011;71:4617–4627.
 - 26.26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *colon cancer* V1.2017 (<https://www.nccn.org/>).
 - 27.National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer stat facts: colon and rectum cancer* <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (accessed January 13, 2017)
 - 28.Pardoll D. M. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature Reviews Cancer. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
 - 29.Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. *Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H)*. Ann Oncol 2014; 25: 1032–8. [PubMed: 24585723]
 - 30.Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. *Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma*. Cell Rep 2016; 15: 857–65. [PubMed: 27149842]
 - 31.Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA,

Goldberg MV. *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study*. *The Lancet Oncology*. 2017 Sep 1;18(9):1182-91

FOTOTERAPI 405NM *BLUE LIGHT LASER* SEBAGAI ALTERNATIF TERAPI GONORE KOINFEKSI KLAMIDIASIS RESISTEN ANTIBIOTIK

Alfiani Zukhruful Fitri R,¹ Clara Alverina,¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Korespondensi:

Alfiani Zukhruful Fitri

Email author:

alfiani.zukhruful.fitri-
2018@fk.unair.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 8 Maret 2021
Selesai revisi: 25 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.301

Pendahuluan: Gonore atau kencing nanah merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang disebabkan oleh bakteri *Neisseria gonorrhoeae*, umumnya menyerang mukosa genital. Insidensi gonore tidak sedikit, WHO menyebutkan 87 juta kasus baru di tahun 2016. Adapun kasus koinfeksi *Chlamydia trachomatis* sekitar 10-40%. Menurut WHO 2018, disebutkan bahwa 70% negara melaporkan resistensi antimikroba karena *N. gonorrhoeae*. Tidak hanya itu, belakangan juga ditemukan resistensi sefalosporin generasi ketiga di 10 negara.

Metode: Studi literatur ini ditujukan untuk mengetahui potensi terapi alternatif gonore koinfeksi klamidiasis yang resisten antibiotik. Sitasi yang digunakan berasal dari jurnal ilmiah di *Google Scholar*, PubMed, dan publikasi WHO dari tahun 2015-2020.

Pembahasan: *Antimicrobial blue light* (aBL) merupakan jenis terapi untuk mengendalikan infeksi bakteri yang resisten antibiotik didasarkan pada penggunaan cahaya. Mekanisme aBL dengan panjang gelombang 405 nm adalah menginaktivasi mikroba melalui efek sitotoksik dan genotoksik melalui fotosensitizer endogen pada mikroba. Hal tersebut kemudian menyebabkan kerusakan membran sel serta inaktivasi faktor virulensi bakteri, baik *N. gonorrhoeae* dan *C. trachomatis*.

Simpulan: Fototerapi 405 nm *Blue Light Laser* dapat menjadi alternatif terapi non farmakologis untuk pengobatan gonore baik infeksi tunggal maupun disertai koinfeksi klamidiasis. Adapun kelebihanannya antara lain, mudah digunakan, tidak invasif, membutuhkan durasi yang cukup singkat, memiliki selektivitas yang tinggi sehingga tidak merugikan sel epitel vagina, dan tidak ada resistensi terhadap penggunaan fototerapi ini.

Kata Kunci: Fototerapi 405nm, *Neisseria Gonorrhoeae*

405NM BLUE LIGHT LASER PHOTOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE THERAPY FOR ANTIBIOTICS-RESISTANT GONORRHEA-CHLAMYDIASIS COINFECTION

ABSTRACT

Background: Gonorrhea is a sexually transmitted infection (STI) caused by *Neisseria gonorrhoeae*, which generally attacks genital mucosa. The incidence of gonorrhea is pretty high, WHO mentioned 87 million new cases in 2016. The co-infection with *Chlamydia trachomatis* is around 10-40%. According to WHO 2018, 70% of countries reported antimicrobial resistance to *N. gonorrhoeae*. Besides, third-generation cephalosporin resistance has also been found in 10 countries.

Methods: This literature study aims to determine the potential alternative therapy for antibiotic-resistant gonorrhea with chlamydia co-infection. The source used in this literature comes from scientific journals at Google Scholar, PubMed, and WHO publications from 2015-2020.

Discussion: Antimicrobial blue light (aBL) is a type of therapy to control antibiotic-resistant bacterial infections based on the use of light. The mechanism of aBL with a wavelength of 405 nm is by inactivating microbes through cytotoxic and genotoxic effects through endogenous photosensitizers on microbes that cause damage to cell membranes and inactivation of bacterial virulence factors, both *N. gonorrhoeae*, and *C. trachomatis*.

Conclusion: Phototherapy 405 nm Blue Light Laser can be an alternative non-pharmacological therapy for the treatment of gonorrhea, both single infection and chlamydial coinfection. The advantages, are easy to use, non-invasive, require a fairly short duration, have high selectivity so that it does not harm vaginal epithelial cells, and there is no resistance to this phototherapy.

Keywords: 405nm phototherapy, *Neisseria gonorrhoeae*

1. PENDAHULUAN

Gonore atau dikenal sebagai kencing nanah merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang disebabkan oleh bakteri *Neisseria gonorrhoeae*, umumnya menyerang mukosa genital atau mukosa serviks.^[1] Insidensi gonore semakin meningkat, menurut World Health Organization (WHO) diperkirakan terdapat 87 juta kasus baru pada tahun 2016.^[2] Hal tersebut sesuai dengan estimasi global yang memperkirakan terdapat 376,4 juta kasus IMS baru pada tahun 2016 dengan presentasi gonore sebagai IMS tertinggi kedua yang disebabkan oleh bakteri setelah klamidiiasis.^[3]

Di Indonesia sendiri, belum terdapat data pasti mengenai prevalensi gonore secara keseluruhan. Berdasarkan penelitian di *Sexually Transmitted Disease Clinic's of Ciracas Primary Health Care* Jakarta pada tahun 2010, didapatkan prevalensi IMS dari seluruh sampel adalah 34,2%, terdiri dari gonore 22,4%, sifilis 7,1% dan HIV 4,7%.^[4] Sedangkan berdasarkan penelitian di klinik Anggrek UPT Ubud II, Bali pada bulan Januari-Desember 2016 mengenai IMS dari 273 sampel presentasi gonore adalah 22,3%.^[5] Angka tersebut seharusnya menjadi perhatian mengingat gonore dapat menurunkan kualitas hidup seseorang berdasarkan *Global Burden of Disease*.^[6]

Infeksi *N. gonorrhoeae* pada pria bersifat simtomatik dan menyebabkan

urethritis.^[1] Gejala yang muncul diantaranya adanya sekret yang keluar dari uretra, gatal, nyeri saat berkemih, hingga nyeri pada testis atau daerah rektal.^[7] Sedangkan pada wanita, infeksi *N. gonorrhoeae* seringkali tidak bergejala (asimtomatik) sehingga bisa luput dari perhatian.^[1] Jika bergejala, gambaran klinis pada wanita meliputi keputihan, disuria, dispareunia, perdarahan uterus abnormal, nyeri perut bagian bawah dan/atau rektal.^[7] WHO juga menyebutkan gonore yang tidak diobat juga dapat menyebabkan komplikasi seperti *Pelvic Inflammatory Disease* (PID), yang dapat berakibat pada kemandulan, kehamilan ektopik, dan nyeri kronis pada wanita.^[1, 2]

Penderita gonore biasanya juga mengalami koinfeksi dengan *Chlamydia trachomatis* sekitar 10-40% dari seluruh kasus gonore.^[8] Koinfeksi ini dalam banyak kasus, dikaitkan dengan meningkatnya kejadian dan/atau risiko infeksi ulang *C. trachomatis* atau *N. gonorrhoeae* saat diuji kembali setelah 6 minggu dan 6 bulan.^[9] Oleh karenanya beberapa regimen pengobatan yang digunakan dalam kasus gonore juga ditambah untuk terapi klamidiiasis.

Pada praktik klinis, pengobatan gonore hanya berdasarkan terapi antibiotik empiris. Penegakan diagnosis gonore pun hanya berdasarkan pemeriksaan mikroskopis menggunakan pewarnaan gram atau metilen blue, sedangkan tes kepekaan antimikroba tidak rutin dilakukan.^[10] Sedangkan satu

kendala dalam program penanggulangan gonore adalah kemampuan bakteri *N. gonorrhoeae* menjadi *superbug* yang mengembangkan resistansi terhadap beberapa antibiotik. Oleh karena itu, terapi gonore yang saat ini digunakan memiliki pilihan antibiotik yang terbatas, sedangkan resistensi antimikroba yang semakin meluas menjadi sebuah kekhawatiran bahwa gonore menjadi tidak bisa diobati di masa mendatang. Sehingga dibutuhkan solusi alternatif yang lebih menjanjikan seperti fototerapi dengan *Antimicrobial Blue Light* (405 nm) *Laser* dalam terapi dan eradikasi gonore, baik infeksi tunggal atau koinfeksi dengan klamidiasis.

2. METODE

Tinjauan pustaka ini disusun dengan mencari, mengumpulkan, dan menganalisis berbagai studi dalam jurnal ilmiah yang meneliti pilihan pengobatan terkini dan di masa mendatang untuk pasien gonore dengan koinfeksi klamidiasis resisten obat. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian mencakup ("Gonorrhea" OR "GO" OR "*Neisseria gonorrhoeae*") AND ("Chlamydia" OR "*Chlamydia trachomatis*") AND ("*Antimicrobial blue light*" OR "aBL" OR "*blue light therapy*" OR "*photodynamic therapy*"). Sumber-sumber yang digunakan disitasi dari *Google Scholar*, PubMed, dan Scopus yang diterbitkan antara 2011-2020. Kriteria inklusi yang digunakan dalam tinjauan ini adalah (1) penelitian yang melakukan uji coba in vitro aBL 405nm terhadap *N. gonorrhoeae* dan *C. trachomatis*, (2) artikel asli, (3) penelitian yang melaporkan efektivitas paparan radiasi dan keefektifitasannya dalam mengeradikasi bakteri. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah (1) studi tidak dalam bahasa Inggris, (2) abstrak, ulasan, laporan kasus, atau bagian buku. Literatur yang diperoleh dari pencarian database akan disaring terlebih dahulu berdasarkan judul dan abstrak. Literatur potensial akan dinilai lebih lanjut dengan membaca teks lengkapnya. Pada akhirnya, kami menyimpulkan 3 artikel utama [Wang., Et al, (2019); Ferrer-Espada., Dkk,

(2020); Wasson., Et al, (2012)] untuk dimasukkan dalam review ini dan 23 artikel pendukung lainnya.

3. PEMBAHASAN

3.1 Resistensi Antimikroba pada *N. Gonorrhoeae*

Resistensi mikroba terhadap berbagai antibiotik masih menjadi isu dunia kesehatan hingga saat ini. Berdasarkan *Report on Global Sexually Transmitted Infection Surveillance 2018* oleh WHO, disebutkan bahwa 70% negara melaporkan resistensi antimikroba (AMR) terhadap *N. gonorrhoeae*. Resistensi antimikroba terhadap gonore sudah meluas hingga mencakup antibiotik penisilin, golongan makrolida (termasuk azithromicin), sulfonamida, kombinasi trimetoprim dan quinolon, serta baru-baru ini dilaporkan adanya beberapa strain yang resistensi terhadap seftriakson.^[2]

Di Indonesia pada penelitian 2012 di Jakarta Timur, Tangerang, dan Palembang dari 179 isolat *N. gonorrhoeae* yang berhasil dikultur dan diuji kepekaan antibiotiknya didapatkan hasil resistensi yang cukup tinggi terhadap penisilin, tetrasiklin, dan kuinolon.^[11] Tidak hanya itu, pada penelitian ini ditemukan adanya penurunan kepekaan pada sefiksime (1,7%) dan seftriakson (1,1%). Keduanya merupakan pilihan pengobatan dalam pedoman nasional IMS dan merupakan rekomendasi lini terakhir untuk monoterapi berdasarkan WHO.^[2, 11, 12]

Penurunan kepekaan terhadap sefalosporin generasi ketiga semakin tersebar luas dan dilaporkan terjadinya kegagalan pengobatan oleh 10 negara.^[2] Dalam penelitian juga disebutkan strain yang resisten seftriakson saat ini menyebar di seluruh dunia, terutama terkait perjalanan ke Asia.^[13] Resistensi bakteri terjadi semakin cepat karena penggunaan antibiotik yang luas dan tidak rasional dan hal ini menjadi permasalahan karena menurunkan efektivitas pengobatan dan memberikan prognosis yang lebih buruk bagi pasien.^[14]

Berdasarkan Kementerian Kesehatan RI (2016), rekomendasi

terapi untuk gonore adalah dengan antibiotika. Lini pertamanya adalah Cefixime 400mg, dosis tunggal, peroral dan lini keduanya bisa dengan kanamisin 2g, injeksi intramuskuler, dosis tunggal atau Ceftriaxone 250mg, injeksi intramuskuler, dosis tunggal. Dahulunya antibiotik ciprofloxacin dan ofloxacin juga digunakan sebagai terapi untuk gonore, namun telah menunjukkan adanya angka resistensi yang tinggi di beberapa kota sehingga tidak dianjurkan lagi oleh Kementerian Kesehatan RI. Rekomendasi terapi untuk klamidiasis adalah Azithromycin 1g, dosis tunggal, peroral atau Doksisisiklin 2x100mg/hari, peroral, selama 7 hari. Terapi dengan antibiotika saat ini masih menjadi pilihan dan dapat mengatasi infeksi gonore dan klamidiasis, namun sudah banyak antibiotik yang tidak lagi dapat digunakan karena terjadi resistensi. Pilihan antibiotik semakin sedikit dan harus digunakan secara bijak dan rasional. Agar resistensi terhadap antibiotik ini tidak terus berkembang, terapi gonore dengan fototerapi *antimicrobial Blue Light* (aBL) dengan panjang gelombang 405 nm dapat digunakan sebagai suatu alternatif terapi non farmakologis untuk gonore dengan/ tanpa koinfeksi dengan klamidia karena tidak invasif dan tidak ada resistensi terhadap fototerapi ini.

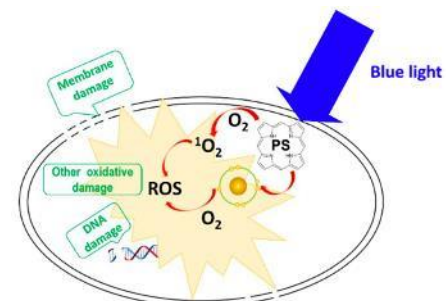
3.2 Potensi 405nm *Blue Light* Sebagai Fototerapi Gonore

Sebuah solusi dikembangkan beberapa tahun terakhir sebagai alternatif terapi tanpa antibiotik untuk mengatasi infeksi mikroorganisme, salah satunya adalah terapi dengan *antimicrobial Blue Light*.^[15] *Antimicrobial Blue Light* (aBL) merupakan jenis terapi untuk mengendalikan infeksi bakteri yang resisten antibiotik didasarkan pada penggunaan cahaya, khususnya pada panjang gelombang biru (400–470 nm) karena dapat menurunkan viabilitas berbagai spesies bakteri walau dengan radiasi yang rendah.^[16,17]

Cahaya biru dengan panjang gelombang 400-470nm secara intrinsik bersifat antimikroba tanpa memerlukan fotosensitizer eksogen tambahan (Dai,

2012). Inaktivasi fotodinamik dari sel bakteri terjadi akibat fotoeksitasi porfirin intraseluler bakteri tersebut oleh cahaya biru yang menyebabkan terbentuknya ROS (spesies oksigen reaktif sitotoksik), terutama oksigen singlet (1O_2).^[18, 21] Dari berbagai penelitian untuk *N. gonorrhoeae* dan *C. trachomatis*, panjang gelombang yang efektif dalam mengeradikasi kedua bakteri tersebut adalah 405nm.^[21,22,23] Hal ini disebabkan pada panjang gelombang tersebut terjadi eksitasi maksimum porfirin, yang berkorelasi semakin banyak stress oksidatif yang dihasilkan sehingga terjadi kerusakan membrane hingga kerusakan DNA bakteri.^[18] Tidak hanya itu, cahaya biru juga selektif membunuh bakteri tanpa merusak sel manusia, sehingga lebih aman daripada penggunaan sinar UV.^[24]

Mekanisme kerja aBL memang belum dapat dipahami seluruhnya, tetapi beberapa hipotesis menjelaskan bahwa aBL akan menginaktivasi mikroba melalui efek sitotoksik dan genotoksiknya.^[15] Efek sitotoksik dan genotoksik terjadi melalui rangsangan aBL terhadap fotosensitizer endogen pada sel mikroba (seperti porfirin, flavin dan/atau NADH) sehingga terjadi fotoeksitasi dan terjadilah pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak membran sel serta inaktivasi faktor virulensi bakteri.^[19]



Gambar 1. Mekanisme Kerja aBL.^[18]

Adapun fotosensitizer endogen yang ditemukan di *N. gonorrhoeae* adalah porfirin (uroporfirin, carboxylporfirin, coproporfirin, protoporfirin) dan flavin (riboflavin, FMN, FAD). Berdasarkan penelitian Wang, 2019 disebutkan bahwa kelebihan aBL 405nm adalah dapat mengeksitasi keduanya (baik porfirin dan juga flavin).

Tidak hanya itu, penelitian ini juga menyimpulkan bahwa 405 nm aBL menyebabkan fotoeksitasi FAD dan FMN yang menghasilkan oksigen singlet yang lebih banyak daripada panjang

gelombang lainnya, sehingga lebih efektif dalam mengeradikasi bakteri.^[21]

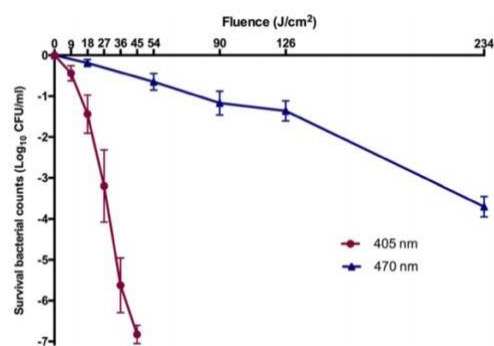
Tabel 1. Inaktivasi Bakteri Dengan *Blue Light*

Sumber Cahaya	Paparan Radiasi	Spesies Bakteri	Efektivitas Inaktivasi
LED 405nm dan 470nm	27 J/cm ² dan 54 J/cm ²	<i>N. gonorrhoeae</i>	405nm aBL: 3.12- log ₁₀ CFU pada 27 J/cm ² dan >8- log ₁₀ CFU pada 54 J/cm ² 470nm aBL: <1- log ₁₀ CFU pada 54 J/cm ²
LED 405nm	108 J/cm ² untuk <i>N. gonorrhoeae</i> , 216 J/cm ² untuk bakteri lainnya.	<i>A. baumannii</i> , <i>C. albicans</i> , <i>E. Coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>MRSA</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i>	Tidak signifikan: <i>E. Coli</i> , <i>C. albicans</i> P < 0.01: <i>P. mirabilis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>MRSA</i> P < 0.0001: <i>P. aeruginosa</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>A. baumannii</i>
LED 405nm dan 670 nm	5-20 J/cm ²	<i>C. trachomatis</i>	405 nm: P < 0.005, 40%-75% 670 nm: tidak signifikan

Beberapa penelitian terakhir menemukan efek *anti-gonococcal* yang signifikan pada aBL dengan menggunakan panjang cahaya 405 nm.^[20,21,22] Pada penelitian Wang, 2019 dengan membandingkan panjang cahaya dan berbagai paparan radiasi, didapatkan bahwa aBL yang paling efektif adalah pada panjang cahaya 405nm dengan 54 J/cm² yang dapat mereduksi bakteri >8-log₁₀ sehingga eradikasi *N. gonorrhoeae* dapat tercapai.^[21] Oleh karena itu, keefektifan fototerapi ini dirasa cukup menjanjikan mengingat waktu yang dibutuhkan juga tidak banyak yaitu sekitar 15 menit dan cukup tinggi mengeradikasi bakteri patogen tersebut.

Berdasarkan penelitian terkait inaktivasi bakteri dengan 405nm aBL secara in vitro pada 8 isolat spesies di biofilm didapatkan bahwa *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *A. baumannii* adalah yang paling rentan terhadap aBL 405nm

dengan inaktivasi antara 4-8 Log₁₀ CFU setelah 108 J/cm² aBL (untuk *N. gonorrhoeae*) atau 216 J/cm² (untuk bakteri lainnya).^[25]



Gambar 2. Inaktivasi *Neisseria gonorrhoeae* oleh 405 nm aBL dan 470 nm aBL^[21]

Berdasarkan gambar di atas, panjang sinar yang digunakan agar fototerapi ini efektif berdasarkan beberapa penelitian adalah dengan 405 nm.^[20,21,22] Hal tersebut disebabkan

karena 405 nm dapat menyerap porfirin dan flavin (riboflavin, *flavin mononucleotide*/FMN, dan *flavin adenine dinucleotide*/FAD) secara maksimal yang keduanya diduga merupakan fotosensitizer endogen terbanyak di bakteri, termasuk di *N. gonorrhoeae*.^[21]

Pada penelitian dengan spektroskopi dan analisis berdasarkan *ultra performance liquid chromatography* (UPLC), didapatkan hasil aBL dengan 405 nm dapat mencetuskan kedua jenis fotosensitizer endogen tersebut di dalam bakteri *N. gonorrhoeae* yang kemudian menyebabkan fototoksitas ke sel bakteri tersebut.^[20] Fototoksitas tersebut yang memunculkan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan berlanjut pada kematian sel.

Penelitian *in vitro* dengan kultur bakteri *N. gonorrhoeae* dan sel epitel vagina manusia (VK2/E6E7) ini juga mendapat kesimpulan bahwa keamanan aBL 405nm dapat dibuktikan karena selektivitas aBL dalam menginaktivasi *N. gonorrhoeae* saja dan tidak memberikan efek samping pada sel epitel vagina manusia. Adapun hasil analisis dengan UPLC didapatkan kandungan fotosensitizer endogen yang dapat diinaktivasi oleh aBL pada sel epitel vagina adalah >500 kali lipat lebih rendah daripada mikroba yang patogen, yaitu *N. gonorrhoeae*.^[21,22] Sehingga dapat dipastikan bahwa aBL 405 nm memiliki selektivitas yang tinggi dengan risiko intoksikasi lebih kecil dan tidak merugikan sel inang yang ditempatinya.

Fototerapi yang menggunakan laser daya rendah atau dioda pemancar cahaya (LED) telah terbukti mengurangi rasa sakit dan peradangan kronis, dan meningkatkan regenerasi jaringan melalui mekanisme fotokimia.^[26] Oleh karena itu, kelebihan dari terapi antimikroba berbasis cahaya adalah efektivitas eradikasi yang sama sekalipun bakteri sudah mendapatkan resistensi antibiotik.

3.3 Potensi 405nm Blue Light Sebagai Fototerapi Klamidiasis

Efek aBL 405 nm juga ditemukan di *Chlamydia trachomatis*, yang diteliti dapat mereduksi jumlah CFU bakteri *C.*

trachomatis dan mengurangi sekresi IL-6 yang merupakan sitokin pro-inflamasi dan berkorelasi dengan klamidiasis kronis.^[23]

Penelitian pertama dan satu-satunya yang menunjukkan penghambatan pertumbuhan klamidia yang disebabkan oleh iradiasi 405nm menunjukkan efek penghambatan tergantung dosis yang signifikan pada pertumbuhan *C. trachomatis* setelah paparan aBL (41% pada 5 J/cm² dan 75% pada 20 J/cm²). Beban bakteri yang berkurang berhubungan dengan konsentrasi IL-6 yang lebih rendah dalam sel HeLa. Oleh karena itu, aBL 405 nm cukup menjanjikan untuk bersinergis mereduksi gonore dengan koinfeksi klamidiasis.^[23]

Menariknya, analisis korelasi dalam penelitian Wang pada tahun 2019 menunjukkan tidak terjadinya resistensi aBL oleh *N. gonorrhoeae* bahkan setelah dilakukan paparan sebanyak 15 siklus secara berturut-turut.^[22] Hal tersebut tentunya menjawab permasalahan yang ada terkait adanya resistensi penggunaan antibiotik dalam terapi gonore maupun dengan koinfeksi klamidiasis. Selain itu, keuntungan menggunakan aBL 405nm adalah mudah, tidak invasif, membutuhkan waktu yang cukup singkat dan memiliki selektivitas yang tinggi sehingga tidak merugikan sel epitel vagina.

4. KESIMPULAN

Gonore merupakan penyakit infeksi menular seksual yang prevalensinya tidak sedikit baik secara global maupun di Indonesia. Manifestasinya pun bermacam-macam mulai dari asimtomatik hingga bisa menyebabkan infertilitas dan gejalanya berbeda antara pria dan wanita, hanya saja ketika tidak ditangani, infeksi yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae* dapat menjadi masalah serius. Tidak hanya itu, kejadian koinfeksi dengan *Chlamydia trachomatis* juga sering dijumpai. Masalah tersebut semakin kompleks ketika dilaporkan adanya resistensi beberapa antibiotik terhadap bakteri patogen tersebut. Oleh karena itu, fototerapi dengan *Antimicrobial Blue Light* (405 nm) *Phototherapy* merupakan

sebuah solusi alternatif sebagai terapi non farmakologis untuk pengobatan gonore baik infeksi tunggal maupun disertai koinfeksi klamidiasis. Adapun kelebihanannya antara lain, mudah digunakan, tidak invasif, membutuhkan durasi yang cukup singkat, memiliki selektivitas yang tinggi sehingga tidak merugikan sel epitel vagina, dan tidak ada resistensi terhadap penggunaan fototerapi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th Ed. Elsevier Health Sciences; 2017.
2. World Health Organization. Gonococcal antimicrobial susceptibility. In Report on global sexually transmitted infection surveillance. Vol. 70, Southern Medical Journal. Geneva; 2018:33–37.
3. Rowley J, Hoorn S Vander, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548–62.
4. Arum Maujudah S, Susanna D. The incidence of Sexually Transmitted Disease at Ciracas Primary Health Care, East Jakarta. KnE Life Sci. 2019;4(10):96.
5. Chandra Nirmalasari NP. Prevalensi dan Karakteristik IMS di Klinik Angrek UPT Ubud II pada Bulan Januari - Desember 2016. E-Jurnal Med Udayana. 2018;7:169–75.
6. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545–602.
7. Piszczek J, St. Jean R, Khaliq Y. Gonorrhoea: Treatment update for an increasingly resistant organism. Can Pharm J. 2015;148(2):82–9.
8. Creighton S. Gonorrhoea. BMJ Clin Evid. 2014:1–12.
9. Rose SB, Garrett SM, Stanley J, Pullon SRH. Retesting and repeat positivity following diagnosis of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea in New Zealand: A retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2017;17(1).
10. Indriatmi W, Prayogo RL, Nilasari H, Suseno LS. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Jakarta, Indonesia: A cross-sectional study. Sex Health. 2020;17(1):9–14.
11. Puspendari N, Sariadji K, Pangerti R, Rifati L, Riajuni L, Muna F, et al. Prevalensi dan Pola Resistensi N . gonorrhoeae Terhadap Beberapa Antibiotik pada Wanita Penjaja Seks di Jakarta Timur , Tangerang dan Palembang Tahun 2012 Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency penanggulangan gonore adalah kemampu- Healt. J Biotek Medisiana Indonesia. 2016;5(1):57–67.
12. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan MY, Siswati AS, Triwahyudi D. Panduan praktik klinis bagi dokter spesialis kulit dan kelamin di Indonesia. Vol. 74, Journal of Organic Chemistry. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia; 2017.
13. Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae and Treatment of Gonorrhoea. Springer Nat. 2019;37–58.
14. Hampton T. Report reveals scope of US antibiotic resistance threat. JAMA - J Am Med Assoc. 2013; 310(16):1661–3.
15. Wang Y, Harrington OD, Wang Y, Murray CK, Hamblin MR, Dai T. In Vivo investigation of antimicrobial blue light therapy for multidrug-resistant Acinetobacter baumannii burn infections using bioluminescence imaging. J Vis Exp. 2017;2017(122):1–6.
16. Enwemeka CS. Antimicrobial blue light: An emerging alternative to antibiotics. Photomed Laser Surg. 2013;31(11):509–11.
17. Rupel K, Zupin L, Ottaviani G, Bertani I, Martinelli V, Porrelli D, et al. Blue laser light inhibits biofilm formation in vitro and in vivo by

- inducing oxidative stress. *Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):1–11.
18. Dai T, Gupta A, Murray CK, Vrahas MS, Tegos GP, Hamblin MR. Blue light for infectious diseases: *Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*, and beyond?. *Drug Resistance Updates*. 2012 Aug 1;15(4):223-36.
 19. Dai T, Wang Y. Antimicrobial blue light: a drug-free approach for inactivating pathogenic microbes. 2018:18.
 20. Wang Y, Dai T, Gu Y. Antimicrobial blue light inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*. 2018:23.
 21. Wang Y, Ferrer-Espada R, Baglo Y, Gu Y, Dai T. Antimicrobial Blue Light Inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*: Roles of Wavelength, Endogenous Photosensitizer, Oxygen, and Reactive Oxygen Species. *Lasers Surg Med*. 2019;51(9):815–23.
 22. Wang Y, Ferrer-Espada R, Baglo Y, Goh XS, Held KD, Grad YH, et al. Photo-inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*: A paradigm changing approach for combating antibiotic-resistant gonococcal infection. *Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am*. 2019;2–32.
 23. Wasson CJ, Zourelis JL, Aardsma NA, Eells JT, Ganger MT, Schober JM, et al. Inhibitory effects of 405nm irradiation on *Chlamydia trachomatis* growth and characterization of the ensuing inflammatory response in HeLa cells. *BMC Microbiol*. 2012;12.
 24. Maclean M, McKenzie K, Anderson JG, Gettinby G, MacGregor SJ. 405 nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infection control. *Journal of Hospital Infection*. 2014 Sep 1;88(1):1-1.
 25. Ferrer-Espada R, Wang Y, Goh XS, Dai T. Antimicrobial blue light inactivation of microbial isolates in biofilms. *Lasers in surgery and medicine*. 2020 Jun;52(5):472-8.
 26. Kingsley JD, Demchak T, Mathis R. Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. *Frontiers in physiology*. 2014 Aug 19;5:306.

POTENSI BIOMARKA METILASI *CELL-FREE* DNA SEBAGAI MODALITAS DETEKSI DINI KANKER PARU

Muhammad Yusuf,¹ Nasim Amar¹, Shintya Octaviana Baliulina¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRAK

Korespondensi:

Muhammad Yusuf

Email author:

muhyusuf31301@student.ub.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.369

Pendahuluan: Kanker paru masih menjadi penyebab utama kematian akibat kanker. Metode skrining terkini masih memiliki banyak kekurangan dalam mendiagnosis kanker paru, sehingga dibutuhkan metode skrining yang lebih cermat dan aplikatif dalam mendiagnosis individu dengan kanker paru. Salah satu metode skrining yang berpotensi membantu penegakkan diagnosis kanker paru adalah metilasi DNA yang diduga memiliki keunggulan sebagai biomarka pada kanker paru.

Metode: Pencarian dan seleksi jurnal sesuai kriteria inklusi melalui *database* PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane Library. Ditemukan sejumlah 13 studi yang memenuhi kriteria inklusi.

Pembahasan: Metilasi DNA terjadi pada fase awal perkembangan kanker dan bersifat spesifik pada jenis tumor yang berbeda. Pada kanker paru, regulasi DNA metiltransferase (DNMT) dan enzim *ten-eleven translocation* (TET) mengalami disrupsi sehingga terjadi inaktivasi *tumor suppressor gene* dan perkembangan kanker. Secara keseluruhan, metilasi DNA pada gen HOXD10 / PAX9 / PTPRN2 / STAG3, SHOX2 / PTGER4 / FOXL2, SOX17 / TAC1 / HOXA7 / CDO1 / HOXA9 / ZFP42, dan CDO1 / SOX17 / HOXA7 memiliki sensitivitas hingga >90%. Beberapa panel metilasi DNA lainnya seperti DCC, TMEM196, SHOX2 / PTGER4, dan CDO1 / SOX17 / HOXA7 memiliki spesifisitas yang tinggi hingga 90-100%. Selain itu, nilai AUC menunjukkan angka diatas 0,80 pada mayoritas studi. Metilasi DNA sebagai penunjang metode skrining dapat meningkatkan efektivitas deteksi dini dan dapat menurunkan tingkat *false positive*.

Simpulan: Biomarka metilasi DNA efektif sebagai metode deteksi dini kanker paru.

Kata Kunci: Kanker Paru, Metilasi DNA, Deteksi Dini, Serum, Plasma

THE POTENTIAL OF CELL-FREE DNA METHYLATION BIOMARKER AS AN EARLY DETECTION FOR LUNG CANCER

ABSTRACT

Background: Lung cancer is still the leading cause of cancer deaths. Current screening methods still have many limitations in diagnosing lung cancer, thus a more precise and applicable screening method is needed in diagnosing individuals with lung cancer. One of the screening methods that has the potential to help diagnose lung cancer is DNA methylation which is thought to have an advantage as a biomarker in lung cancer.

Method: This literature review was conducted by including validated studies extracted through PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library databases. A total of 13 studies fulfilled the inclusion criteria.

Discussion: DNA methylation could occur in the early stages of cancer development and was specific to different tumor types. In lung cancer, DNA methyltransferase (DNMT) regulation and ten-eleven translocation (TET) enzymes were disrupted resulting in tumor suppressor gene inactivation and cancer development. Overall, DNA methylation in the genes HOXD10 / PAX9 / PTPRN2 / STAG3, SHOX2 / PTGER4 / FOXL2, SOX17 / TAC1 / HOXA7 / CDO1 / HOXA9 / ZFP42, and CDO1 / SOX17 / HOXA7 had a sensitivity above 90%. Several other DNA methylation panels such as DCC, TMEM196, SHOX2 / PTGER4, and CDO1 / SOX17 / HOXA7 had a high specificity of up to 90-100%. AUC scores were above 0.80 in the majority of studies. DNA methylation as a support for screening methods could increase the effectiveness of early detection and reduce the rate of false positives.

Conclusion: DNA methylation biomarker is an effective method for an early detection of lung cancer.

Keywords: Lung Cancer, DNA Methylation, Early Detection, Serum, Plasma

1. PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Diperkirakan terdapat 1,8 juta kematian akibat kanker paru (18% dari seluruh kematian akibat kanker) di dunia.^[1] Di Indonesia, kanker paru masih menempati peringkat pertama sebagai penyebab kematian akibat kanker dengan persentase sebesar 13,2%. Berdasarkan data terkini dari Globocan 2020, sejumlah 30.843 orang di Indonesia meninggal karena kanker paru.^[1]

Selain beban mortalitas yang tinggi, kanker paru turut memberikan dampak pada peningkatan beban ekonomi yang signifikan. Di Eropa, biaya pengobatan kanker paru mencapai angka 1,8 miliar euro atau sekitar 323 triliun rupiah, merepresentasikan 15% dari total biaya pengobatan kanker.^[2] Berdasarkan studi *ASEAN Costs in Oncology*, lebih dari 75% pasien di negara-negara ASEAN yang terdiagnosis kanker mengalami kematian atau kerugian finansial 12 bulan setelah diagnosis.^[3]

Kanker paru adalah tumor ganas (karsinoma) akibat pertumbuhan sel yang tidak terkendali di paru-paru. Terdapat dua klasifikasi kanker paru yaitu *small-cell lung carcinoma* (SCLC) and *non-small-cell lung carcinoma* (NSCLC). Sekitar 80-85% kanker paru adalah tipe NSCLC. Subtipe utama NSCLC adalah adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar.^[4] Gejala umum pada saat munculnya kanker paru termasuk batuk, dispnea, kelelahan, nyeri dada, demam, hemoptisis dan penurunan berat badan.^[5]

Terjadinya kanker paru bermula dari aktivasi onkogen atau inaktivasi gen penekan tumor akibat mutasi pada gen tersebut yang diakibatkan oleh karsinogen.^[6,7] Faktor risiko kanker paru meliputi kebiasaan merokok ataupun paparan asap rokok, usia ≥ 50 tahun, riwayat kanker paru dalam keluarga, paparan terhadap radiasi dan bahan-bahan karsinogenik, serta riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru.^[8] Dari sekian banyak faktor risiko, penyebab utama terjadinya kanker paru adalah kebiasaan merokok. Di

Indonesia sendiri, hampir 29% penduduk berusia ≥ 15 tahun adalah perokok.^[9] Hal ini menunjukkan tingginya risiko terjadi kanker paru di Indonesia.

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*5-year survival rate*) kanker paru lebih rendah dibandingkan jenis-jenis kanker di lokasi lain, yaitu 18,6% persen. Salah satu tantangan yang berdampak pada rendahnya tingkat kelangsungan hidup kanker paru adalah penundaan penegakan diagnosis, sedangkan untuk kasus yang dapat terdeteksi dini saat penyakit masih terlokalisir, tingkat kelangsungan hidup lima tahunnya meningkat hingga 56%. Pada kenyataannya hanya 16% kasus kanker paru yang terdiagnosis pada stadium awal.^[10] Selain itu, biasanya penegakan diagnosis baru dilakukan dalam keadaan darurat, padahal pasien yang didiagnosis pada keadaan darurat memiliki risiko lebih dari lima kali lipat untuk meninggal dalam satu tahun setelah diagnosis dibandingkan pasien yang dirujuk untuk perawatan oleh dokter umum sebelumnya.^[11] Gejala-gejala kanker paru yang tumpang tindih dengan kondisi pernapasan kronis lainnya seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) turut berkontribusi pada keterlambatan dalam diagnosis kanker paru.^[12]

Tatalaksana diagnosis terkini sesuai rekomendasi *National Lung Screening Trial* (NLST) adalah dengan menggunakan LDCT (*low dose CT Scan*). Metode skrining ini masih memiliki kelemahan karena didasarkan pada gambaran volume atau ukuran nodul paru-paru saja, sehingga berpeluang besar terjadinya *false-positive rate*.^[13] Selain itu, LDCT diketahui masih membutuhkan biomarka untuk mendukung hasil penilaian risiko *pre* dan *post-test*.^[14] Permasalahan lain yang timbul adalah skrining kanker paru dengan CT Scan tidak direkomendasikan pada individu dengan usia kurang dari 55 tahun dan terdapat komorbiditas yang parah serta dengan riwayat merokok kurang dari 30 bungkus setiap tahunnya. Dapat disimpulkan bahwa dibutuhkan suatu metode lain yang lebih aplikatif dalam mendiagnosis individu dengan kanker paru-paru.^[15]

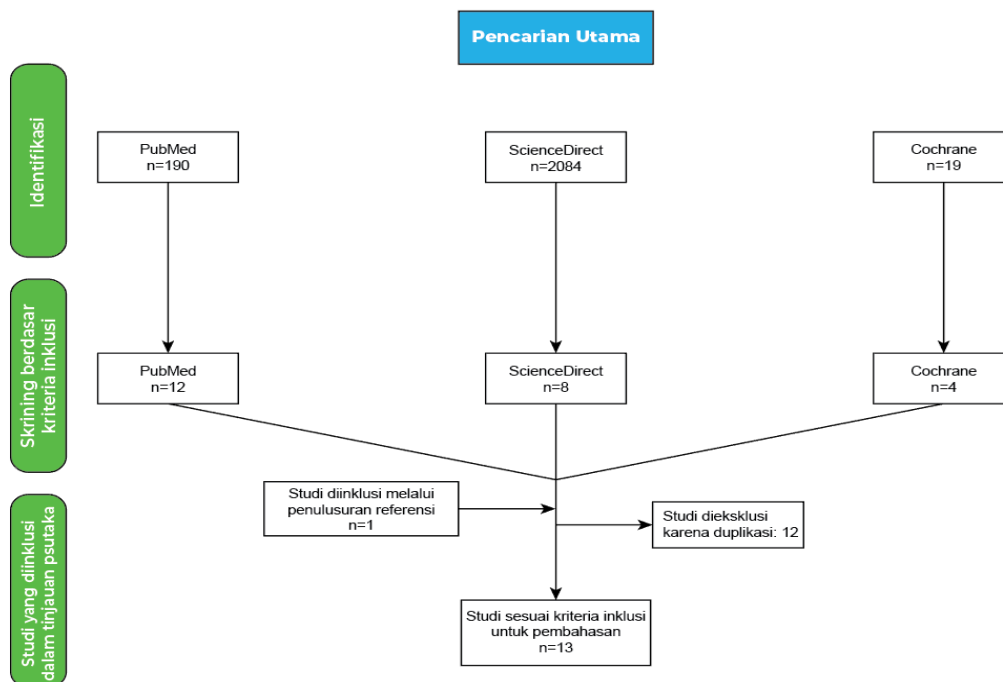
Studi terdahulu oleh Vera *et al* menunjukkan bahwa biomarka dapat digunakan sebagai metode deteksi dini kanker paru yang dinilai efektif.^[16] Terdapat beberapa biomarka yang digunakan dalam mendeteksi kanker pada paru-paru diantaranya autoantibodi, fragmen komplemen, dan *ctDNA*, namun studi oleh Seijo *et al* menunjukkan bahwa biomarka yang telah disebutkan sebelumnya masih kurang efektif dikarenakan sensitivitasnya yang rendah.^[13] Penelitian terkini oleh Kneip *et al* tengah berfokus pada metilasi DNA yang diduga memiliki keunggulan sebagai biomarka pada kanker paru-paru dibandingkan biomarka lainnya.^[17]

Metilasi DNA didefinisikan sebagai kondisi terjadinya hipometilasi global DNA yang bersamaan dengan hipermetilasi spesifik *CpG islands* pada daerah *promoter* gen penekan tumor. Kondisi metilasi DNA ini mengakibatkan supresi dari ekspresi gen penekan tumor yang pada akhirnya akan mampu berkembang menjadi *carcinogenesis* atau pertumbuhan dari sel tumor.^[13] Tes metilasi DNA dapat dilakukan menggunakan sampel berupa sputum, *bronchoalveolar lavage*, hingga serum dan plasma.^[18] Pemeriksaan metilasi DNA serum dan plasma menawarkan modalitas pemeriksaan kanker paru yang minim invasif dan memiliki kemampuan diagnosis yang memuaskan. Saat ini belum didapatkan tinjauan yang komprehensif mengenai

efektivitas tes metilasi DNA dan perannya dalam deteksi dini kanker paru. Maka dari itu, penulis memiliki sebuah inisiasi untuk melakukan tinjauan pustaka mengenai efektivitas metilasi DNA sebagai biomarka deteksi dini kanker paru. Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk menganalisis efektivitas metilasi DNA sebagai biomarka deteksi dini kanker paru.

2. METODE

Tinjauan pustaka dilakukan dengan mencari jurnal sesuai kriteria inklusi melalui *database* PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane Library. Kata kunci dalam pencarian jurnal adalah “*DNA Methylation*”, “*Lung Cancer*”, dan “*Serum*” atau “*Plasma*”. Kriteria inklusi jurnal adalah 1) rentang publikasi 2011-2021, 2) desain studi *randomized-controlled trials*, *cross-sectional*, *case-control*, atau *cohort*, dan 3) membahas mengenai efektivitas metilasi DNA sebagai biomarka deteksi kanker paru. Didapatkan sejumlah 2308 jurnal pada tahap identifikasi lalu diseleksi sebanyak 42 jurnal dengan judul penelitian sesuai kriteria kemudian dihilangkan duplikasinya sehingga tersisa 20 jurnal. Melalui seleksi abstrak dan *full-text*, tersisa 12 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. Penelusuran daftar referensi menghasilkan tambahan satu jurnal yang sesuai kriteria inklusi. Total sejumlah 13 jurnal diikutsertakan dalam tinjauan pustaka (Gambar 1).



Gambar 1. Bagan Alur Pencarian Jurnal.

3. PEMBAHASAN

Melalui penelusuran, ditemukan sebanyak 13 studi memenuhi kriteria pencarian dengan cakupan sampel sejumlah 2133 pasien (Tabel 1). Penelitian-penelitian tersebut dilakukan di berbagai latar tempat seperti Cina, Eropa dan Amerika. Secara umum, studi memiliki desain *case-control* dengan tahap *training set* dan *validation set*.

Sampel yang digunakan sebagai bahan analisis berupa serum (n=4) maupun plasma (n=9). Penggunaan sampel plasma mampu menurunkan jumlah DNA limfosit yang dapat mempengaruhi analisis.^[19] Plasma sampel diberi perlakuan konversi bisulfit dan purifikasi sebelum dilakukan analisis.^[14,17,18,20–23] Beberapa studi melakukan proses ini menggunakan pendekatan *methylation on beads* (MOB) menggunakan *silica super magnetic beads* yang memudahkan proses ekstraksi maupun konversi bisulfit dalam satu tabung serta meningkatkan efisiensi ekstraksi DNA.^[19,24,25]

Analisis metilasi DNA di serum atau plasma dilakukan menggunakan metode *quantitative methylation-specific PCR* (qMSP)^[17–19,24,25] atau *methylation-*

specific PCR (MSP).^[14,18,20–23] Studi oleh Wielscher melakukan pengayaan sampel serum menggunakan *multiplexed methyl-sensitive restriction enzyme* (MSRE) untuk meningkatkan stabilitas dan kemampuan amplifikasi dari sampel lalu dianalisis menggunakan qMSP.^[26] Gaga *et al* menggunakan reagen khusus beserta enzim sensitif metilasi yang dikembangkan oleh *Lung EpiCheck* lalu dilanjutkan dengan MSP. Hasilnya dianalisis menggunakan *software Lung EpiCheck* yang menghasilkan skor numerik *EpiScore* 1-100.^[27] Studi lainnya oleh Zang *et al* juga mengukur kadar IDH1 plasma menggunakan metode ELISA.^[20] Pengukuran IDH1 ini dilakukan mempertimbangkan perannya dalam perkembangan NSCLC, khususnya adenokarsinoma.^[20]

Tabel 1. Ringkasan Hasil Studi.^[14,17-28]

No.	Penulis dan Tahun	Kasus/Kontrol (n)	Gen marka	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95% CI)
1	Kneip <i>et al</i> , 2011	188/155	SHOX2	59,57	89,68	87,5	64,65	0,78 (0,74–0,84)
2	Begum <i>et al</i> , 2011	76/30	DCC	35,5	100	100	37,97	-
			APC/CDH1/MG MT/RASSF1A/ AIM1	75	73	-	-	-
3	Wielscher <i>et al</i> , 2015	23/23	HOXD10/PAX9 /PTPRN2/STA G3	95,65	56,52	68,75	92,86	0,85 (0,72–0,95)
4	Weiss <i>et al</i> , 2016	117/122	SHOX2/PTGE R4/FOXL2	90	67	-	-	0,88
5	Hulbert <i>et al</i> , 2017	150/60	SOX17/TAC1/ HOXA7/CDO1/ HOXA9/ZFP42	93	62	86	78	0,77 (0,68–0,86)
6	Ooki <i>et al</i> , 2017	83/42	CDO1/HOXA9/ AJAP1/PTGDR /UNCX/MARC H11	72,10	71,40	73,07	70,42	-
7	Zang <i>et al</i> , 2019	35/16	SHOX2/PTGE R4 + IDH1	80	87,5	93,3	66,7	0,905 (0,790–0,969)
8	Liang <i>et al</i> , 2019	37/21	9-gen panel	89,2	81,0	89,19	80,95	0,816 (0,703–0,929)
9	Liu <i>et al</i> , 2019	127/50	TMEM196	52,8	100	100	48,83	0,911 (0,889–0,934)
10	Liu <i>et al</i> , 2020	74/24	CDO1/TAC1/H OXA7/HOXA9/ SOX17/ZFP42 (minimal 3 positif)	88	60	87	63	0,68 (0,56–0,80)
11	Huang <i>et al</i> , 2020	104/36	SHOX2/PTGE R4	78,5	90,9	86,4	78,3	0,849 (0,8476–0,951)
12	Chen <i>et al</i> , 2020	163/83	CDO1/SOX17/ HOXA7			Ukuran tumor 2.1-3 cm		
				91	90	96	81	0,95 (0,90–1,00)

				Ukuran tumor 1.1-2 cm				
				CDO1/SOX17/ HOXA7	74	93	96	
				Ukuran tumor 0.1-1 cm				
				CDO1/SOX17/ TAC1	71	82	83	
13	Gaga <i>et al</i> , 2021	179/137 (Eropa) 30/15 (Cina)	6-gen panel	Eropa LCO: 87,2 HCO: 74,3 Cina LCO: 76,7 HCO: 56,7	Eropa LCO: 64,2 HCO: 90,5 Cina LCO: 93,3 HCO: 100	Eropa LCO: 76,1 HCO: 91,1 Cina LCO: 95,83 HCO: 100	Eropa LCO: 79,28 HCO: 72,94 Cina LCO: 66,67 HCO: 53,58	Eropa: 0,882 (0,846–0,918) Cina: 0,899 (0,809–0,989)

AUC, *area under the curve*. HCO, *high cut-off*. LCO, *low cut-off*. NPV, *negative predictive value*.
PPV, *positive predictive value*.

Luaran utama yang dianalisis dari jurnal-jurnal terinklusi meliputi gen yang dijadikan marka serta sensitivitas dan spesifisitas dari uji metilasi DNA untuk membedakan antara keganasan dengan selain keganasan. Selain itu, luaran sekunder berupa *area under the curve* (AUC) dari kurva analisis *receiver operating characteristics* (ROC), nilai prediktif positif, dan nilai prediktif negatif juga dilaporkan. Secara umum, seluruh studi telah melaporkan nilai sensitivitas dan spesifisitas dari uji metilasi DNA. Studi oleh Gaga dan koleganya tidak merincikan panel 6-gen yang dijadikan marka uji metilasi DNA milik *Lung EpiCheck*. Selain itu, terdapat beberapa studi oleh Ooki *et al*, Begum *et al*, dan Weiss *et al* yang tidak melaporkan analisis ROC, nilai prediktif positif, dan nilai prediktif negatif.

Studi-studi mengenai uji metilasi DNA sebagai alat diagnosis kanker paru menggunakan berbagai gen marka dirangkum pada Tabel 1. Pada tabel tersebut, telah dilaporkan luaran-luaran pada setiap studi dengan mengutamakan hasil dari tahap *validation set*. Sensitivitas, spesifisitas, dan AUC dari masing-masing panel gen tersebut bervariasi. Di antaranya,

terdapat yang mencapai sensitivitas di atas 90% seperti panel kombinasi HOXD10 / PAX9 / PTPRN2 / STAG3, SHOX2 / PTGER4 / FOXL2, SOX17 / TAC1 / HOXA7 / CDO1 / HOXA9 / ZFP42, dan CDO1 / SOX17 / HOXA7. Beberapa panel lainnya mampu mencapai spesifisitas di atas 90% seperti panel SHOX2 / PTGER4, panel CDO1 / SOX17 / HOXA7, dan panel CDO1 / SOX17 / HOXA7. Menariknya, panel metilasi gen DCC dan gen TMEM196 serta panel 6-gen *Lung EpiCheck* memiliki tingkat spesifisitas 100%.^[21,28] Keseluruhan studi menunjukkan nilai AUC yang baik (di atas 0,8) dari masing-masing panel gen termetilasi kecuali beberapa studi sebagaimana pada Tabel 1.^[29]

3.1. HUBUNGAN METILASI DNA DENGAN KANKER PARU

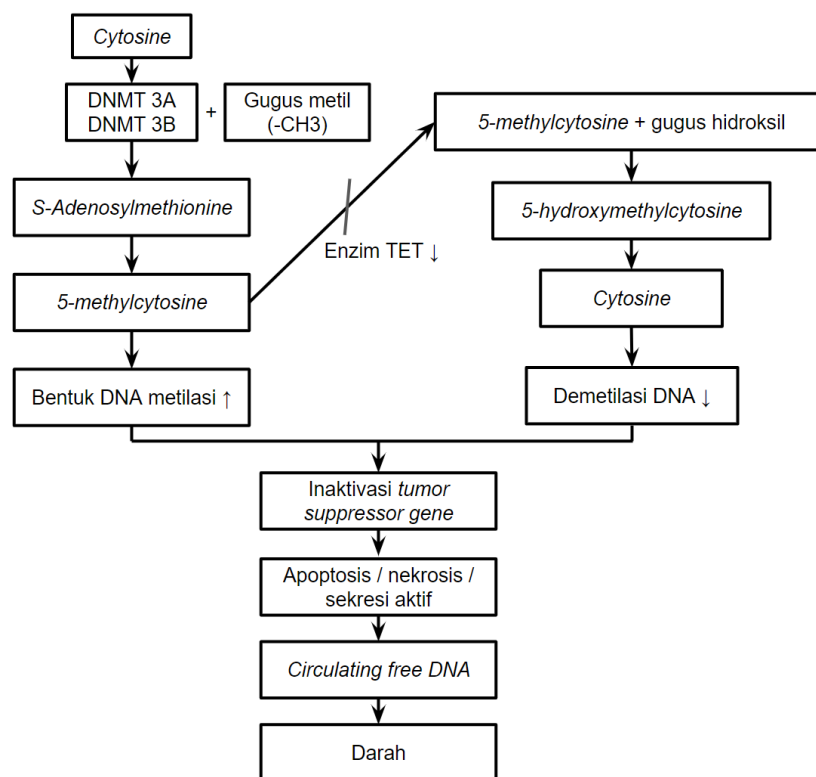
Metilasi DNA adalah kondisi terjadinya hipometilasi global DNA yang bersamaan dengan hipermetilasi spesifik CpG *islands* pada daerah promoter *tumor suppressor genes*. Aktivitas metilasi DNA dibawa oleh DNA metiltransferase (DNMT) yang memiliki 3 jenis utama yaitu DNMT1, DNMT3A,

dan DNMT3B. Pada sel embrionik, nukleosom oleh DNMT3A dan DNMT3B berperan dalam *de novo Methylation* sehingga terjadi diferensiasi sel embrionik menjadi sel spesifik yang aktif. Setiap sel memiliki pola metilasi DNA yang berbeda dan spesifik. Pada sel dewasa normal CpG site (*Cytosine, phosphate, Guanine*) umumnya terjadi *unmethylation* kecuali pada regio promoter CpG *island* yang berperan dalam regulasi transkripsi gen.^[16]

Mekanisme awal terjadinya metilasi DNA diinduksi oleh *cytosine* yang merupakan salah satu nukleotida dari CpG site. Pada *cytosine*, DNMT3A dan DNMT3B bertanggung jawab dalam metilasi DNA pada awal perkembangannya. DNMT yang terikat dengan molekul grup metil disebut *S-adenosylmethionine* (SAM) dapat mengubah struktur kimia dari *cytosine* menjadi *5-Methylcytosine* yang

merupakan bentuk dari metilasi DNA.^[30] Aktivitas ini berkebalikan dengan enzim *ten eleven translocation* (TET) pada manusia. Enzim TET berperan dalam mengatur pola dari metilasi DNA melalui perannya dalam menempatkan hidroksil grup yang menyebabkan *5-methylcytosine* berubah menjadi *5-hydroxymethylcytosine* dan mengalami transformasi menjadi *cytosine* yang merupakan bentuk nukleotida awal dari CpG site. Hal ini menunjukkan bahwa TET berperan dalam demetilasi DNA.

Pada kanker paru, regulasi dari DNMT dan TET mengalami gangguan. Hal ini mengakibatkan regio CpG *island* mengalami hipermetilasi DNA yang berujung pada inaktivasi *tumor suppressor gene*. Selain itu, gangguan ini juga berdampak pada hipometilasi gen promoter sehingga terjadi aktivasi onkogenesis (Gambar 2).^[30]



Gambar 2. Hubungan Mekanisme Metilasi DNA dan Kanker Paru^[16,30]

Menariknya, metilasi DNA terjadi di fase sangat awal pada perkembangan kanker dan bersifat spesifik pada jenis tumor yang berbeda. Metilasi DNA dapat dilepaskan di darah

dalam bentuk *circulating free DNA* baik melalui apoptosis, nekrosis, ataupun sekresi aktif. Dalam pendeteksiannya, metilasi DNA berbasis *liquid biopsy* dapat menjadi tes ideal yang cepat,

reliabel, dan *cost-effective* serta minimal invasif.^[16]

3.2. EFEKTIVITAS METILASI DNA SEBAGAI METODE DETEKSI DINI KANKER PARU

Biomarka metilasi DNA menunjukkan efektivitas yang tinggi dalam mendeteksi kanker paru. Studi terdahulu oleh Kneip *et al* menggunakan marka metilasi gen SHOX2 menunjukkan sensitivitas 59,57% dan spesifisitas 89,68% serta AUC 0,78.^[17] Selain itu, terdapat beberapa kombinasi metilasi gen SHOX2 seperti SHOX2 / PTGER4, SHOX2 / PTGER4 bersama enzim IDH1, dan SHOX2 / PTGER4 / FOXL2. Masing-masing panel menunjukkan peningkatan sensitivitas maupun spesifisitas hingga di atas 90% serta peningkatan nilai AUC.^[14,20,22]

Beberapa panel metilasi DNA yang lain juga menunjukkan efektivitas yang baik diskriminasi antara kanker paru dan non-kanker. Di antara panel dengan sensitivitas yang tinggi adalah panel HOXD10 / PAX9 / PTPRN2 / STAG3 dengan sensitivitas sebesar 95,65%. Dari keempat gen tersebut, PAX9 dan PTPRN2 memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap kanker paru, sedangkan HOXD10 dan STAG3 diketahui mampu membedakan antara kanker paru, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan penyakit paru interstisial dengan orang sehat.^[26] Studi oleh Weiss *et al* juga menunjukkan efektivitas panel SOX17 / TAC1 / HOXA7 / CDO1 / HOXA9 / ZFP42 dengan sensitivitas senilai 93%. Sensitivitas deteksi metilasi DNA diketahui tidak dipengaruhi secara signifikan oleh besar nodul paru, bahkan banyak sampel positif metilasi DNA dengan nodul paru berukuran <2 cm.^[14] Studi terkini oleh Chen *et al* melaporkan efektivitas panel kombinasi 3 gen dan kaitannya dengan ukuran tumor paru. Panel CDO1 / SOX17 / HOXA7 memiliki sensitivitas 91% dan spesifisitas 93% pada sampel dengan ukuran tumor 2,1-3 cm, sedangkan pada sampel dengan ukuran tumor 1,1-2 cm sensitivitas 74% tetapi dengan spesifisitas 93%.^[24]

Beberapa panel lainnya menunjukkan spesifisitas yang tinggi sebagaimana ditunjukkan studi oleh

Begum *et al*, Liu *et al*, dan Gaga *et al*. Metilasi gen DCC menunjukkan spesifisitas sempurna senilai 100%, sebagaimana yang ditunjukkan oleh metilasi gen TMEM196.^[21,28] Panel 6-gen yang dikembangkan oleh *Lung EpiCheck* juga menunjukkan spesifisitas yang tinggi yakni 93,3% pada pengaturan *low cut-off* hingga 100% pada pengaturan *high cut-off*.^[27]

Hasil-hasil yang telah dipaparkan menunjukkan efektivitas yang tinggi dari biomarka metilasi DNA sebagai metode deteksi dini kanker paru. Biomarka metilasi DNA memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Melihat keadaan ini, algoritma pemeriksaan metilasi DNA yang tepat dapat mendukung kenaikan sensitivitas maupun spesifisitas deteksi dini kanker paru.^[21,28] Penggunaan panel gen biomarka metilasi DNA bersensitivitas tinggi menjadi pilihan untuk digunakan sebelum LDCT untuk meningkatkan efektivitas deteksi dini paru, sedangkan deteksi metilasi DNA setelah LDCT dapat menggunakan panel-panel dengan sensitivitas tinggi seperti DCC dan TMEM196 sehingga melengkapi spesifisitas dari LDCT.^[27,28]

Berbagai karakteristik tumor dapat mempengaruhi efektivitas metode metilasi DNA. Di antara faktor yang berperan penting adalah ukuran tumor sebagaimana disebutkan oleh Chen *et al*.^[24] Karakteristik histologi kanker paru juga menunjukkan pengaruh pada sensitivitas metode ini.^[18] Berdasarkan studi terkini yang dilakukan oleh Gaga *et al*, faktor seperti usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok diketahui tidak memiliki dampak signifikan pada efektivitas metode deteksi metilasi DNA.^[27]

3.3. IMPLIKASI PADA SKRINING KANKER PARU

Pemeriksaan biomarka metilasi DNA dapat memberikan metode diagnostik yang dapat diandalkan dilihat dari nilai sensitivitas dan spesifisitasnya. LDCT masih menjadi metode skrining yang disarankan oleh NLCT dan Kementerian Kesehatan, akan tetapi skrining melalui LDCT masih belum memberikan hasil yang maksimal dilihat dari kecenderungan memiliki tingkat

hasil *false positive* yang tinggi.^[27,31] Pasien dengan hasil positif tes LDCT harus menjalani evaluasi lanjutan yang bersifat non-invasif ataupun invasif seperti bronkoskopi, biopsi jarum halus, dan/atau pembedahan. Tindakan evaluasi lanjutan tersebut dapat merugikan bagi pasien dengan hasil *false positive*.^[15]

Skruing dengan pemeriksaan biomarka metilasi DNA berpotensi mendukung diagnosis sebelum maupun setelah menggunakan LDCT. Sensitivitas dari metilasi DNA dapat membantu dalam skruing sebelum menggunakan LDCT. Hasil dari pengukuran metilasi DNA lebih independen dan tidak dipengaruhi secara signifikan oleh faktor risiko seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat merokok,^[27] sehingga pemeriksaan biomarka metilasi DNA dapat menjangkau lebih banyak populasi untuk dideteksi. Selain itu, metilasi beberapa gen menunjukkan spesifisitas yang tinggi dalam penilaiannya. Spesifisitas yang tinggi ini dapat mendukung penegakan diagnosis setelah pemeriksaan menggunakan LDCT dengan mengurangi tingkat *false positive*.^[21,28]

Penelitian dan perkembangan mengenai metode biomarka metilasi DNA semakin banyak dilakukan, termasuk di beberapa negara di Asia seperti Cina dan Korea Selatan, namun belum pernah diuji pada populasi di Indonesia. Maka dari itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penerapan penilaian biomarka metilasi DNA sebagai metode skruing kanker paru.

4. KESIMPULAN

Metilasi DNA menunjukkan hubungan yang kuat dengan perkembangan kanker paru. Penggunaan metilasi DNA sebagai metode deteksi kanker paru berpotensi untuk efektif meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas skruing dini kanker paru. Metode ini dapat diintegrasikan dengan metode LDCT yang telah direkomendasikan di Indonesia, baik sebelum LDCT maupun setelah LDCT. Diharapkan penerapan metode deteksi metilasi DNA dapat menurunkan mortalitas kanker paru di Indonesia dan

membantu meningkatkan kesehatan masyarakat Indonesia.

Keterbatasan dari tinjauan pustaka ini adalah terbatasnya referensi dan desain studi yang ada dalam meneliti performa metilasi DNA sebagai metode deteksi kanker paru, terutama di Indonesia. Diperlukan penelitian *multi-center* lebih lanjut pada populasi yang besar dan dengan desain studi yang kuat untuk menguatkan bukti terkait efektivitas metode metilasi DNA. Diperlukan kerja sama antara tenaga medis, peneliti, dan pemerintah dalam mewujudkan tujuan tersebut dan meningkatkan kualitas diagnosis maupun tatalaksana kanker paru di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021; Tersedia pada: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Bristol-Myers Squibb. *Lung Cancer In The Eu* [Internet]. 2015. Tersedia pada: <https://www.bms.com/content/dam/bms/us/english-social-share/Lung-Cancer-Global-EU-FINAL.pdf?linkId=15700872>
3. The George Institute for Global Health. *Turning Action Results Into Policy Actions* [Internet]. 2015. Tersedia pada: <https://www.georgeinstitute.org/sites/default/files/action-study-bali-roundtable-meeting-report.pdf>
4. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol* [Internet]. 28 Agustus 2017;7:193. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894699>
5. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2006;56(532):863–8.

- Tersedia pada:
<https://bjgp.org/content/56/532/863.short>
6. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer [Internet]. Vol. 5, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2013 [dikutip 21 Maret 2021]. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163741/>
 7. Tobias JS, Hochhauser D, Souhami RL. Cancer and its management [Internet]. Wiley Online Library; 2010. Tersedia pada:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118468753>
 8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. 2017; Tersedia pada:
<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKParu.pdf>
 9. Badan Pusat Statistik. *Persentase Merokok Pada Penduduk Umur ≥ 15 Tahun Menurut Provinsi (Persen), 2018-2020* [Internet]. 2020. Tersedia pada:
<https://www.bps.go.id/indicator/30/1435/1/persentase-merokok-pada-penduduk-umur-15-tahun-menurut-provinsi.html>
 10. U.S. National Institute Of Health NCI. *Lung and Bronchus Cancer, CSR 1975-2015* [Internet]. 2018. Tersedia pada:
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf
 11. United Kingdom Lung Cancer Coalition. *EARLY DIAGNOSIS MATTERS* [Internet]. 2020. Tersedia pada:
<https://www.uklcc.org.uk/wp-content/uploads/2020/01/UKLCC-ED-Matters-FINAL.pdf>
 12. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2011;3(3):183. Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256519/>
 13. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges [Internet]. Vol. 14, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; 2019 [dikutip 21 Maret 2021]. hal. 343–57. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544059/>
 14. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D, König T, Tetzner R. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease. *J Thorac Oncol* [Internet]. 1 Januari 2017 [dikutip 11 Maret 2021];12(1):77–84. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544059/>
 15. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Assessment of clinical effectiveness. 2018 [dikutip 21 Maret 2021]; Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534581/>
 16. Constâncio V, Nunes SP, Henrique R, Jerónimo C. DNA Methylation-Based Testing in Liquid Biopsies as Detection and Prognostic Biomarkers for the Four Major Cancer Types. *Cells* [Internet]. 5 Maret 2020 [dikutip 21 Maret 2021];9(3):624. Tersedia pada:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140532/>
 17. Kneip C, Schmidt B, Seegebarth A, Weickmann S, Fleischhacker M, Liebenberg V, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer in plasma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 1 Oktober 2011 [dikutip 11 Maret 2021];6(10):1632–8. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694641/>
 18. Ooki A, Maleki Z, Tsay JCJ, Goparaju C, Brait M, Turaga N, et al. A panel of novel detection and prognostic methylated DNA markers in primary non–small cell lung cancer and serum DNA. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15

- November 2017 [dikutip 10 Maret 2021];23(22):7141–52. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855354/>
19. Hulbert A, Jusue-Torres I, Stark A, Chen C, Rodgers K, Lee B, et al. Early detection of lung cancer using DNA promoter hypermethylation in plasma and sputum. In: *Clinical Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research Inc.; 2017 [dikutip 10 Maret 2021]. hal. 1998–2005. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729459/>
 20. Zang R, Wang X, Jin R, Lei Y, Huang J, Liu C, et al. Translational value of IDH1 and DNA methylation biomarkers in diagnosing lung cancers: A novel diagnostic panel of stage and histology-specificity. *J Transl Med* [Internet]. 30 Desember 2019 [dikutip 10 Maret 2021];17(1). Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888670/>
 21. Liu W Bin, Han F, Huang YS, Chen HQ, Chen JP, Wang DD, et al. TMEM196 hypermethylation as a novel diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer. *Mol Carcinog* [Internet]. 1 April 2019 [dikutip 21 Maret 2021];58(4):474–87. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536447/>
 22. Huang W, Huang H, Zhang S, Wang X, Ouyang J, Lin Z, et al. A Novel Diagnosis Method Based on Methylation Analysis of SHOX2 and Serum Biomarker for Early Stage Lung Cancer. *Cancer Control* [Internet]. 2020 [dikutip 21 Maret 2021];27(1). Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167712/>
 23. Liang W, Zhao Y, Huang W, Gao Y, Xu W, Tao J, et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA). *Theranostics* [Internet]. 2019 [dikutip 21 Maret 2021];9(7):2056–70. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31037156/>
 24. Chen C, Huang X, Yin W, Peng M, Wu F, Wu X, et al. Ultrasensitive DNA hypermethylation detection using plasma for early detection of NSCLC: A study in Chinese patients with very small nodules. *Clin Epigenetics* [Internet]. 5 Maret 2020 [dikutip 10 Maret 2021];12(1). Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138766/>
 25. Liu B, Ricarte Filho J, Mallisetty A, Villani C, Kottorou A, Rodgers K, et al. Detection of Promoter DNA Methylation in Urine and Plasma Aids the Detection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 Agustus 2020 [dikutip 10 Maret 2021];26(16):4339–48. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138766/>
[/pmc/articles/PMC7442601/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138766/)
 26. Wielscher M, Vierlinger K, Kegler U, Ziesche R, Gsur A, Weinhäusel A. Diagnostic Performance of Plasma DNA Methylation Profiles in Lung Cancer, Pulmonary Fibrosis and COPD. *EBioMedicine* [Internet]. 1 Agustus 2015 [dikutip 10 Maret 2021];2(8):929–36. Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425700/>
 27. Gaga M, Chorostowska-Wynimko J, Horváth I, Tammemagi MC, Shitrit D, Eisenberg VH, et al. Validation of Lung EpiCheck, a novel methylation-based blood assay, for the detection of lung cancer in European and Chinese high-risk individuals. *Eur Respir J* [Internet]. 1 Januari 2021 [dikutip 21 Maret 2021];57(1). Tersedia pada:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122336/>
 28. Begum S, Brait M, Dasgupta S,

- Ostrow KL, Zahurak M, Carvalho AL, et al. An epigenetic marker panel for detection of lung cancer using cell-free serum DNA. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 Juli 2011 [dikutip 21 Maret 2021];17(13):4494–503. Tersedia pada: <http://clincancerres.aacrjournals.org/>
29. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol* [Internet]. 1 September 2010 [dikutip 21 Maret 2021];5(9):1315–6. Tersedia pada: <http://www.jto.org/article/S1556086415306043/fulltext>
30. Jones PA. Functions of DNA methylation: Islands, start sites, gene bodies and beyond [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Genetics*. Nat Rev Genet; 2012 [dikutip 21 Maret 2021]. hal. 484–92. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22641018/>
31. Berg C, Aberle D. Reduced Lung-Cancer Mortality with CT Screening. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(21):2037–8. Tersedia pada: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1102873>

HIPERTENSI, DIABETES MELITUS, DAN OBESITAS SEBAGAI FAKTOR KOMORBIDITAS UTAMA TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19: SEBUAH STUDI LITERATUR

Luh Ade Dita Rahayu,¹ Jannatul Cahya Admiyanti,¹ Yumna Iftinan Khaldia,¹ Fatikha Rudia Ahda,¹ Nur Feby Febiana Agistany,¹ Sastraningsih Setiawati,¹ Nabila Indah Shofiyanti,¹ Cut Warnaini²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram

ABSTRAK

Korespondensi:

Cut Warnaini

Email author:

cut.warnaini@unram.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.342

Pendahuluan: Pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta atau komorbid memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit bawaan. Komorbid yang paling umum dijumpai pada pasien COVID-19 adalah diabetes melitus, hipertensi, dan obesitas. Prevalensi pasien COVID-19 dengan diabetes melitus mencapai 41,7%, hipertensi mencapai 56,6%, dan obesitas mencapai 41,7%.

Metode: Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada hubungan komorbid dengan risiko kematian pada pasien COVID-19. Adapun mesin pencari yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain NCBI dan *Google Scholar*. Secara keseluruhan digunakan sebanyak 21 sumber yang didapat dari berbagai basis meliputi *PubMed*, *ScienceDirect*, *Researchgate*, dan WHO.

Pembahasan: Pada penderita hipertensi yang menderita COVID-19 terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga memainkan peran penting dalam peningkatan derajat keparahan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes. Obesitas dapat menyebabkan abnormalitas pada sekresi sitokin, adipokin, dan interferon yang akan menyebabkan terganggunya sistem imun pada tubuh manusia.

Simpulan: Mekanisme patofisiologi komorbid hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas yang kompleks pada pasien COVID-19 meningkatkan derajat keparahan dan risiko kematian.

Kata Kunci: COVID-19, Diabetes, Hipertensi, Kematian, Obesitas

HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS, AND OBESITY AS THE MAIN COMORBIDITY FACTORS OF MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background: COVID-19 patients with comorbid diseases have a higher mortality rate than patients without congenital diseases. The most common comorbid found in COVID-19 patients are diabetes mellitus, hypertension, and obesity. The prevalence of COVID-19 patients with diabetes mellitus reached 41.7%, hypertension reached 56.6%, and obesity reached 41.7%.

Methods: The method used in this paper is literature review from various references and focused on the correlation of comorbid with the risk of death in COVID-19 patients. The references are being retrieved from NCBI and Google Scholar. Overall, 21 sources were used which were obtained from various data bases including PubMed, ScienceDirect, Researchgate, and WHO.

Discussion: There is an increase in ACE-2 expression which causes a high susceptibility to SARS-CoV-2 infection on COVID-19 patient with hypertension. Impaired T-cell function and increased levels of interleukin-6 (IL-6) also play an important role in increasing the severity on COVID-19 patient with diabetes. Obesity can cause abnormalities in the secretion of cytokines, adipokines, and interferon which will disrupt the immune system in the human body.

Conclusion: The complex pathophysiological mechanisms of hypertension, diabetes mellitus, and obesity as comorbid in COVID-19 patients increase the severity and mortality risk.

Keywords: COVID-19, Diabetes, Hypertension, Mortality, Obesity

1. PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) saat ini mencapai lebih dari 120 juta kasus dengan angka kematian mencapai 2 juta kasus. ^[1] COVID-19 merupakan penyakit menular yang diakibatkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 dapat menyerang siapa saja dan mengakibatkan gejala atau tingkat keseriusan yang berbeda-beda, namun individu yang berusia di atas 60 tahun dengan penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit pernapasan kronis, dan penyakit kardiovaskular berisiko lebih tinggi terkena infeksi. ^[2] Pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta atau komorbid memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit bawaan. ^[3] Hal ini didukung dengan penelitian yang menunjukkan 88% kematian pada pasien positif SARS-CoV-2 disebabkan oleh riwayat komorbiditas. ^[4] Selain itu, faktor prediktor lain yang menjadi penyebab tingginya mortalitas pada pasien pneumonia COVID-19 meliputi usia ≥ 65 tahun, riwayat penyakit kardiovaskular atau serebrovaskular, sel T CD3⁺CD4⁺ ≤ 75 sel/ μ L, dan troponin I $\geq 0,05$ ng/mL. ^[5]

Komorbid yang paling umum dijumpai pada pasien COVID-19 adalah diabetes melitus, hipertensi, dan obesitas. ^[6] Prevalensi pasien COVID-19 dengan diabetes melitus mencapai 41,7%, hipertensi mencapai 56,6%, dan obesitas mencapai 41,7%. ^[7] Peningkatan risiko kematian mencapai 1,95 kali pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. ^[8] Sedangkan risiko kematian meningkat sebanyak 2 kali pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus. ^[9] Pasien COVID-19 dengan obesitas yang mendapatkan perawatan di rumah sakit juga mengalami peningkatan risiko kematian sebanyak 2 kali. ^[10] Tujuan dari studi literatur ini adalah untuk mengetahui hubungan hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas yang merupakan faktor komorbiditas utama sebagai penyebab kematian pada pasien COVID-19. Studi ini menjabarkan patofisiologi dari hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas yang berpengaruh terhadap perburukan kasus infeksi

COVID-19 hingga meningkatkan risiko kematian.

2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada hubungan komorbid dengan risiko kematian pada pasien COVID-19. Adapun mesin pencari yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan *Google Scholar* dengan kata kunci COVID-19, 2019-nCoV, *comorbid*, *hypertension*, *diabetes*, *obesity*, *mortality*, dan *mortality rate*. Basis data diambil dari referensi yang dipublikasikan pada *PubMed*, *ScienceDirect*, *Researchgate*, dan *World Health Organization* (WHO). Secara keseluruhan digunakan sebanyak 30 sumber yang didapat dari berbagai basis data.

3. PEMBAHASAN

Epidemiologi dapat membantu kita memahami penyebaran COVID-19 melalui tiga komponen yaitu agen, lingkungan, dan inang. Dalam konteks COVID-19, agen tersebut adalah SARS-CoV-2, termasuk patogenisitas dan virulensi berbagai strain. Lingkungan mengacu pada faktor ekstrinsik yang mempengaruhi agen dan peluang untuk terpapar seperti *droplet* pernapasan dan permukaan yang terkontaminasi. Inang atau *host* adalah setiap orang yang tidak terinfeksi dan karakteristik kerentanan individu mereka, seperti usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta. Dengan meminimalkan interaksi antara komponen-komponen ini akan mengurangi penyebaran COVID-19.

3.1 Faktor Komorbiditas Utama

Data tahun 2020 menunjukkan bahwa hipertensi menjadi komorbid dengan jumlah kasus terbanyak pada pasien COVID-19 di Indonesia, yakni sebanyak 52,1%.^[11] Kedudukan hipertensi sebagai komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 didukung oleh meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2020 dan didapatkan hasil bahwa hipertensi menjadi komorbid terbanyak, yakni 21,1%.^[12] Sebuah kajian literatur

menunjukkan bahwa hipertensi menjadi komorbid yang paling sering pada pasien COVID-19 di berbagai negara seperti Cina, Italia, dan Amerika Serikat.^[13]

Diabetes melitus menempati posisi kedua sebagai komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 di Indonesia, yakni sebesar 33,6%.^[11] Meta-analisis lainnya menunjukkan bahwa diabetes melitus menempati posisi kedua sebagai komorbid terbanyak pada pasien COVID-19, yakni 9,7%.^[12] Diabetes juga menjadi komorbid dengan jumlah terbanyak kedua di berbagai negara seperti Cina, Korea Selatan, dan Amerika Serikat.^[13]

Penelitian yang dilakukan pada awal pandemi COVID-19 menunjukkan bahwa obesitas menjadi salah satu faktor komorbid tertinggi pada pasien COVID-19.^[7, 14] Studi yang dilakukan di New York menunjukkan obesitas memiliki prevalensi 41,7% sebagai komorbid pada pasien COVID-19.^[7] Meskipun saat ini penelitian menunjukkan bahwa obesitas tidak termasuk sebagai faktor komorbid tertinggi, obesitas dikaitkan dengan komorbid lainnya pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi terhadap diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan gagal ginjal.^[15]

3.2 Hipertensi dan COVID-19

Angiotensin Converting Enzyme tipe 2 (ACE-2) teridentifikasi sebagai reseptor target terhadap SARS-CoV-2.^[16] ACE-2 menjadi reseptor fungsional spesifik bagi SARS-CoV-2 dan menjadi permulaan infeksi COVID-19.^[17, 18] *Coronavirus* terdiri dari 4 protein struktural, yakni *spike* (S), membran (M), *envelope* (E), dan nukleokapsid (N).^[19] *Spike* pada SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan reseptor ACE-2.^[19] Setelah *spike* SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE-2, selanjutnya akan terjadi aktivasi fusi membran virus dengan sel pejamu.^[17, 18, 19] Selain itu RNA virus akan dilepaskan ke sitoplasma dan memulai infeksi.^[17] Virus akan memasuki sel epitel pulmoner dan mampu bereplikasi.^[16] Reseptor ACE-2 tersebar di berbagai jaringan berbeda terutama paru-paru, jantung, ileum, ginjal, dan vesika urinaria.^[19]

Pada penderita hipertensi yang menderita COVID-19 terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama pengobatan dengan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi).^[20, 21] Hal tersebut dapat berujung pada perburukan dan keparahan infeksi SARS-CoV-2 akibat peningkatan ikatan virus dengan sel target yang memanfaatkan ACE-2.^[20, 21, 22] Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotelial, sehingga disfungsi pada sel endotel vaskular yang sering terjadi pada pasien hipertensi dapat meningkatkan peningkatan ekspresi reseptor ACE-2.^[21] Sehingga disfungsi endotel vaskular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi dan hingga risiko kematian.^[21]

Beberapa penelitian justru menunjukkan bahwa ACE-2 memiliki efek protektif dari cedera paru.^[23] ACE-2 mengubah bentuk angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 yang menurunkan reaksi inflamasi dari angiotensin II dan meningkatkan potensi efek anti-inflamasi pada angiotensin 1-7.^[23] Pada pasien yang menderita hipertensi, ACEi dan ARB sering digunakan sebagai pilihan terapi untuk mempertahankan tekanan darah.^[21] Meskipun terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa penggunaan ARB dan ACEi dapat meningkatkan ekspresi ACE-2, saat ini rekomendasi terapi yang dianjurkan pada pasien COVID-19 adalah dengan melanjutkan pilihan terapi antihipertensi sebelumnya karena belum banyak penelitian yang mendukung teori tersebut.^[24] Penggunaan ACEi dan ARB sebagai terapi antihipertensi dapat menghambat formasi angiotensin II yang berkontribusi pada penurunan inflamasi pada paru, jantung, dan ginjal.^[23] Hal tersebut memungkinkan ACEi dan ARB untuk menurunkan potensi perburukan kondisi pasien meliputi gangguan pernapasan berat akut, miokarditis, atau gagal ginjal akut yang dapat terjadi pada pasien COVID-19.^[23] Meskipun masih terdapat kontroversi mengenai penggunaan ACEi dan ARB sebagai pilihan terapi antihipertensi pada pasien COVID-19 dengan hipertensi, namun didapatkan bahwa

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) berperan dalam peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.

3.3 Diabetes dan COVID-19

Patofisiologi utama virus SARS-CoV-2 pada manusia adalah respon proinflamasi berat atau badai sitokin yang distimulasi oleh virus tersebut saat masuk ke tubuh manusia.^[9] SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE-2 sebagai pintu masuk ke sel tubuh manusia melalui ikatan dengan S-glikoprotein yang terdapat pada permukaan SARS-CoV-2.^[25] Masuknya virus ke dalam sel memicu respon inflamasi melalui sel T pembantu yang memproduksi interferon γ yang berujung pada badai sitokin.^[25] Penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan pada kondisi diabetes terjadi peningkatan ekspresi pada reseptor ACE-2.^[25] Penelitian tersebut juga didukung oleh didapatkannya peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1 maupun tipe 2.^[20]

Selain itu, pada kondisi diabetes juga terjadi peningkatan furin, protease membran tipe 1, yang berperan dalam proses masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dan memfasilitasi replikasi virus.^[25] Gangguan fungsi sel-T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga memainkan peran penting dalam peningkatan derajat keparahan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes.^[2] Diabetes dapat meningkatkan keparahan infeksi COVID-19 bahkan meningkatkan risiko kematian yang diakibatkan oleh memanjangnya waktu membersihkan virus dari tubuh.^[26] Pemanjangan tersebut dapat terjadi akibat penghentian aktivitas enzim *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP4) oleh penggunaan obat antidiabetes.^[26] Obat-obatan tersebut memiliki aktivitas target pada DPP4 yang meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan kadar gula darah, sedangkan DPP4 merupakan aminopeptidase pada membran sel yang berperan pada berbagai proses fisiologi termasuk respon imun.^[26]

Penurunan fungsi makrofag juga menyebabkan peningkatan keparahan COVID-19 pada pasien dengan diabetes melitus.^[26] Hiperglikemia kronis dan inflamasi dikenal sebagai penyebab

respon imun yang abnormal dan tidak efektif akibat penurunan mobilisasi dari leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, aktivitas fagosit, penurunan sekresi sitokin, serta inhibisi aktivitas *Tumor Necrosis Alpha* (TNF α) pada sel T.^[26, 27] Melalui mekanisme patofisiologi tersebut meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus.

3.4 Obesitas dan COVID-19

Obesitas dapat menyebabkan abnormalitas pada sekresi sitokin, adipokin, dan interferon yang akan menyebabkan terganggunya sistem imun pada tubuh manusia.^[2] Jaringan adiposa pada obesitas disertai tingginya leptin yang merupakan proinflamasi yang dapat meningkatkan ekspresi sitokin dan adipokin.^[28] Selain itu, terdapat disregulasi pada ekspresi leukosit jaringan dan makrofag yang berperan dalam respon inflamasi serta limfoid alami (*innate lymphoid*) yang berujung dengan gangguan pada respon imun.^[28] Obesitas menginduksi inflamasi kronis dengan peningkatan IL-6 dan TNF α yang konsisten pada sirkulasi.^[7] Hal tersebut menginduksi peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa.^[7]

Konsentrasi IL-6 dan TNF α pada serum menjadi faktor prediktor peningkatan derajat keparahan dan risiko kematian pada pasien COVID-19.^[7] Gangguan pada respon imun akibat obesitas menurunkan respon sel sitotoksik pada sel imunokompeten yang menjadi peran utama sebagai anti-viral.^[29] Reseptor ACE-2 yang diekspresikan pada jaringan adiposa lebih banyak dibandingkan pada paru.^[30] Sehingga pada obesitas dengan peningkatan massa jaringan adiposa menyebabkan peningkatan jumlah ekspresi reseptor ACE-2.^[28, 29] Hal ini menjadi alasan pasien COVID-19 dengan obesitas berisiko mengalami peningkatan derajat keparahan infeksi.^[29]

Pasien obesitas berisiko lebih tinggi untuk mengalami gangguan lainnya seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit serebrovaskular yang meningkatkan derajat keparahan dan risiko kematian pada pasien COVID-19.^[28, 29] Obesitas juga memengaruhi volume, fungsi, dan

ekspansi paru yang berdampak pada derajat keparahan penyakit.^[29] Pada obesitas terdapat penurunan *Forced Expiratory Volume* dalam satu detik (FEV1) dan *Forced Volume Capacity* (FVC) serta menyebabkan penurunan kontraktilitas Diafragma.^[28] Obesitas menyebabkan peningkatan resistensi saluran pernapasan, penurunan otot pernapasan, penurunan volume paru, dan gangguan pertukaran gas pada pasien.^[30] Hal tersebut menyebabkan prognosis yang buruk dengan risiko komplikasi paru pada pasien COVID-19 dengan obesitas.^[30]

4. KESIMPULAN

Komorbid yang menjadi penyebab utama kematian pada kasus COVID-19 antara lain hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas. Hipertensi meningkatkan risiko kematian pada kasus COVID-19 melalui RAAS yang menstimulasi ekspresi ACE-2 sehingga meningkatkan kemampuan SARS-CoV-2 untuk masuk ke sel target.

Pada pasien COVID-19 dengan diabetes melitus memiliki derajat keparahan infeksi yang lebih tinggi seperti mengalami badai sitokin hingga risiko kematian. Penggunaan obat antidiabetes memiliki aktivitas target pada DPP4 yang meningkatkan sekresi insulin dengan DPP4 sebagai aminopeptidase pada membran sel yang berperan pada berbagai proses fisiologis termasuk respon imun. Hiperglikemia kronis menyebabkan respon imun yang abnormal dan tidak. Mekanisme tersebut selanjutnya meningkatkan risiko kematian pasien COVID-19 dengan diabetes melitus.

Obesitas sebagai komorbid pada pasien COVID-19 menimbulkan mekanisme respon yang serupa dengan hipertensi dan diabetes. Mekanisme tersebut antara lain peningkatan respon proinflamasi dan ekspresi reseptor ACE-2 yang memperburuk badai sitokin. Obesitas juga memicu terjadinya gangguan sistem lain dengan risiko peningkatan derajat keparahan hingga risiko kematian.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization, "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard," 2021.
2. Ejaz H., A. Alsrhani, A. Zafar, H. Javed, K. Junaid, A. E. Abdalla, K. O. Abosalif, Z. Ahmed and S. Younas, "COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients," *Journal of Infection and Public Health*, vol. 13, pp. 1833-1839, 2020.
3. Parveen R., N. Sehar, R. Bajpai and N. B. Agarwal, "Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients: A systematic literature review and exploratory meta-analysis," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 166, no. 108295, pp. 1-8, 2020.
4. Grippo F., S. Navarra, C. Orsi, V. Manno, E. Grande, R. Cialesi, L. Frova, S. Marchetti, M. Pappagallo, S. Simeoni, L. D. Pasquale, A. Carinci, C. Donfrancesco, C. L. Noce, L. Palmieri, G. Onder and G. Minelli, "The Role of COVID-19 in the Death of SARS-CoV-2-Positive Patients: A Study Based on Death Certificates," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 3459, pp. 1-12, 2020.
5. Du R.-H., L.-R. Liang, C.-Q. Yang, W. Wang, T.-Z. Cao, M. Li, G.-Y. Guo, J. Du, C.-L. Zheng, Q. Zhu, M. Hu, Xu-Yan, Peng Peng and H.-Z. Shi, "Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study," *European Respiratory Journal*, vol. 55, no. 2000524, pp. 1-8, 2020.
6. Sanyaolu A., C. Okorie and M. Altaf, "Comorbidity and its impact on patients with COVID-19," *Sn Comprehensive Clinical Medicine*, vol. 2, pp. 1-8, 2020.
7. Caci G., A. Albin, M. Malerba, D. M. Noonan, P. Pochetti and R. Polosa, "COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 2511, pp. 1-12, 2020.

8. Biswas M., S. Rahaman, T. K. Biswas, Z. Haque and B. Ibrahim, "Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Intervirolgy*, vol. 64, pp. 36-47, 2021.
9. Alkundi A. and R. Momoh, "COVID-19 infection and diabetes mellitus," *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, vol. 7, no. 4, pp. 119-120, 2020.
10. Czernichow S., N. Beeker, C. Rives-Lange, E. Guerot, J.-L. Diehl, S. Katsahian, J.-S. Hulot, T. Poghosyan, C. Carette and A.-S. Jannot, "Obesity Doubles Mortality in Patients Hospitalized for (SARS-CoV-2) in Paris Hospitals, France: A Cohort Study on 5,795 Patients," *Obesity Journal*, vol. 28, no. 2, pp. 2282-2289, 2020.
11. Karyono D. R. and A. L. Wicaksana, "Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia," *Journal of Community Empowerment For Health*, vol. 3, no. 2, pp. 77-84, 2020.
12. Yang J., Y. Zheng, X. Gou, K. Pu, Z. Chen, Q. Guo, R. Ji, H. Wang, Y. Wang and Y. Zhou, "Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-1: a systematic review and meta-analysis," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 94, pp. 91-95, 2020.
13. Bajgain K. T., S. Badal, B. B. Bajgain and M. J. Santana, "Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature," *American Journal of Infection Control*, vol. 49, pp. 238-246, 2021.
14. Zhou Y., Q. Yang, J. Chi, B. Dong, W. Lv, L. Shen and Y. Wang, "Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019" A systematic review and meta-analysis," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 99, pp. 47-56, 2020.
15. Aghili S. M. M., M. Ebrahimpur, B. Arjmand, Z. Shadman, M. P. Sani, M. Qorbani, B. Larijani and M. Payab, "Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis," *International Journal of Obesity*, vol. 45, pp. 998-1016, 2021.
16. Cevik M., K. Kuppalli, J. Kindrachuk and M. Peiris, "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2," *BMJ Journal*, vol. 371, pp. 1-6, 2020.
17. Ni W., X. Yang, D. Yang, J. Bao, R. Li, Y. Xiao, C. Hou, H. Wang, J. Liu, D. Yang, Y. Xu, Z. Cao and Z. Gao, "Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19," *Critical Care*, vol. 24, no. 422, pp. 1-10, 2020.
18. Parasher A., "COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment," *BMJ Journal*, vol. 97, pp. 312-320, 2021.
19. Yuki K., M. Fujiogi and S. Koutsogiannaki, "COVID-19 pathophysiology: A review," *Clinical Immunology*, vol. 215, pp. 1-7, 2020.
20. Pitiito B. d. A. and S. R. G. Ferreira, "Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities," *Revista de Saude Publica*, vol. 54, no. 54, pp. 1-6, 2020.
21. Kario K., Y. Morisawa, A. Sukonthasarn, Y. Turana, Y.-C. Chia, S. Park, T.-D. Wang, C.-H. Chen, J. C. Tay, Y. Li and J.-G. Wang, "COVID-19 and hypertension-evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network," *The Journal of Clinical Hypertension*, vol. 22, no. 7, pp. 1109-1119, 2020.
22. Kulkarni S., B. L. Jenner and I. Wilkinson, "COVID-19 and hypertension," *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, vol. 21, no. 2, pp. 1-5, 2020.
23. Schiffrin E. L., J. M. Flack, S. Ito, P. Muntner and R. C. Webb, "Hypertension and COVID-19," *American Journal of Hypertension*, vol. 33, no. 5, pp. 373-374, 2020.

24. Azer S. A., "COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics," *New Microbes and New Infections*, vol. 37, no. 100738, pp. 1-8, 2020.
25. Singh A. K., R. Gupta, A. Misra and A. Ghosh, "Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations," *Diabetes & Metabolic Syndrome*, vol. 14, no. 4, pp. 303-310, 2020.
26. Abdi A., M. Jalilian, P. A. Sarbarzeh and Vlaisavljevic, "Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 166, no. 108347, pp. 1-13, 2020.
27. Holman N., P. Knighton, P. Kar, J. O. Keefe, M. Curley, A. Weaver, E. Barron, C. Bakhai, K. Khunti, N. J. Wareham, N. Sattar, B. Young and J. Valabhji, "Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, pp. 823-833, 2020.
28. Sattar N., I. B. McInnes and J. J. V. McMurray, "Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection," *American Heart Association*, vol. 142, no. 1, pp. 1-6, 2020.
29. Hussain A., K. Mahawar, Z. Xia, W. Yang and S. EL-Hasani, "Obesity and mortality of COVID-19: Meta-analysis," *Obesity Research & Clinical Practice*, vol. 15, no. 1, pp. 100-105, 2021.
30. Yu W., K. E. Rohli, S. Yang and P. Jia, "Impact of obesity on COVID-19 patients," *Journal of Diabetes and Its Complications*, vol. 35, no. 107817, pp. 1-14, 2021.

CIRCULATING MICRORNAS SEBAGAI NOVEL BIOMARKER UNTUK DIAGNOSIS PASIEN ACUTE ISCHEMIC STROKE: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Arman Caesar Ramadhan,¹ Nur Fatimah Azzahra Latif,² Muhammad Ainul Yaqin³

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

³Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Arman Caesar Ramadhan

Email author:

arman.caesarramadhan@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 Maret 2021
Selesai revisi: 6 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.323

Pendahuluan: *Acute ischemic stroke* (AIS) merupakan jenis stroke dengan insidensi tertinggi utamanya pada kelompok usia lanjut. Belakangan ini, perkembangan manajemen stroke termasuk dalam hal diagnostik telah banyak memanfaatkan komponen biomolekuler karena perannya yang menjanjikan. Salah satunya adalah *microRNA* dari bagian *keluarga small non-coding RNAs* yang bisa dilepaskan ke sirkulasi dan dikenal sebagai *circulating microRNA*. Tujuan kajian ini untuk melakukan *profiling* sekaligus mengevaluasi nilai diagnostik *circulating miRNA* pada pasien AIS dibandingkan dengan pasien *hemorrhagic stroke* (HS) dan individu sehat.

Metode: Tinjauan sistematis ini mengumpulkan literatur dari PubMed, Science Direct, Clinical Trial.gov, Directory of Open Access Journal (DOAJ), dan Epistemonikos menggunakan metode standar dengan pedoman *cochrane* untuk tinjauan sistematis guna mengevaluasi nilai diagnostik dari *circulating miRNA* sebagai *biomarker* untuk AIS berdasarkan sensitivitas, spesifitas, dan nilai *Area Under the Curve* (AUC).

Pembahasan: Dari 870 studi, 15 studi sesuai dengan kriteria inklusi. Dari studi yang ditinjau, terdapat 41 jenis tipe miRNA dengan hsa-miR-106b-5P dan kombinasi miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p menjadi tipe yang terbaik untuk mendiagnosis AIS dan membedakannya dengan individu sehat. Sedangkan miR-124-3p merupakan jenis miRNA terbaik untuk membedakan AIS dan HS berdasarkan nilai sensitivitas, spesifitas, dan AUC dibandingkan miRNA lainnya yang diinklusi dalam studi ini.

Simpulan: *Circulating miRNA* yang diisolasi dari plasma, serum, dan darah manusia merupakan *biomarker* baru yang memiliki potensi untuk diagnosis awal *acute ischemic stroke*.

Kata Kunci: acute ischemic stroke, circulating microRNAs, diagnostik

CIRCULATING MICRORNAS AS A NOVEL BIOMARKER FOR DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Acute ischemic stroke (AIS) is the types of stroke with the highest incidence, especially in the elderly group. Recently, the development of stroke management, including in diagnostics, has widely used biomolecular components because of their promising role. One of them is microRNA from part of the family of small non-coding RNAs that can be released into the circulation and is known as circulating microRNA. The goal of this study is to profile as well as evaluate the diagnostic value of circulating miRNA in AIS patients, hemorrhagic stroke (HS) patients, and healthy individuals.

Methods: This systematic review collects literatures from PubMed, Science Direct, Directory of Open Access Journal (DOAJ), Clinical Trials.gov, and Epistemonikos using standardized methods by cochrane guideline for systematic review to evaluate the diagnostic value of circulating MiRNAs as biomarkers for AIS by its sensitivity, specificity, and Area Under the Curve (AUC) score.

Discussion: Out of 870 studies, 15 studies matched the inclusion criteria. From the studies reviewed, there were 41 types of miRNA with hsa-miR-106b-5P and the combination miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p being the best type to diagnose AIS and differentiate it from healthy individuals. Meanwhile miR-124-3p is the best type of miRNA to distinguish AIS and HS based on sensitivity, specificity, and AUC values compared to other miRNAs included in this study.

Conclusion: Circulating miRNA isolated from human plasma, serum and blood is a new biomarker that has potential for the early diagnosis of acute ischemic stroke.

Keyword: acute ischemic stroke, circulating microRNAs, diagnostic

1. PENDAHULUAN

Studi ini bertujuan untuk melakukan *profiling* terhadap berbagai tipe microRNA (miRNA) sekaligus mengevaluasi nilai diagnostiknya pada pasien *acute ischemic stroke* (AIS), sehingga kelak bisa dipertimbangkan dan dikembangkan sebagai *biomarker* diagnostik AIS yang potensial. Stroke merupakan penyakit dengan angka kematian tertinggi kedua di dunia dan memberikan penurunan kualitas hidup yang sangat drastis bagi penderitanya^[1]. Secara global, prevalensi stroke sebesar 13,7 juta orang dengan 5,5 juta kematian per tahunnya^[2]. Di Indonesia, masalah stroke menjadi semakin penting untuk diperhatikan karena prevalensi stroke di Indonesia merupakan yang terbanyak di kawasan Asia. Prevalensi penderita stroke di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 10,9% atau sekitar 713.783 orang. Dari seluruh kejadian stroke di Indonesia, prevalensi kejadian terbanyak terdapat pada lansia. Pada usia 65-74 tahun sebanyak 45,3% permil dan usia >75 tahun sebanyak 50,2% permil^[3].

Penyakit stroke dibagi menjadi dua macam yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik adalah jenis stroke yang paling umum terjadi dengan angka kejadian berkisar 80-85% dan risiko kematian sekitar 20%^[4]. Stroke iskemik terjadi ketika pembuluh darah di leher atau otak tersumbat^[5]. Penyumbatan dapat disebabkan oleh pembentukan gumpalan di dalam pembuluh darah otak atau leher (trombosis), gumpalan dari bagian lain tubuh seperti jantung ke otak (emboli), atau penyempitan arteri yang mengarah ke otak (stenosis)^[6].

Belakangan ini, manajemen berbagai penyakit termasuk stroke telah banyak memanfaatkan komponen biomolekuler karena perannya yang menjanjikan dari berbagai aspek termasuk diagnostik. Salah satunya adalah *microRNA* (miRNA) yang merupakan nukleotida dari bagian keluarga *small non-coding RNAs* yang sangat banyak diekspresikan oleh sel manusia dan bisa dilepaskan ke sirkulasi yang dikenal sebagai *circulating miRNA* dengan stabilitasnya yang tinggi dalam darah, pola ekspresinya yang spesifik terhadap

penyakit tertentu, serta pengambilan sampelnya yang mudah dengan darah dan dideteksi menggunakan *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) sebagai alat uji yang paling umum digunakan saat ini^[7].

Sebagai *biomarker* diagnostik untuk AIS, miRNA sebelumnya memang telah dilaporkan berperan pada beberapa kemungkinan mekanisme yang mendasari perkembangan stroke, termasuk apoptosis seluler, peradangan saraf, dan stres oksidatif^[8]. Penelitian terbaru juga memvalidasi bahwa ekspresi abnormal miRNA pada pasien dengan AIS, bisa menjadi indikator diagnostik pasien AIS^[9]. Hasil ini memberikan informasi bahwa *circulating miRNA* berpotensi sebagai *biomarker* diagnosis pada pasien AIS.

Maka dari itu, kami membuat sebuah studi kajian sistematis dengan melakukan berbagai pencarian studi mengenai potensi *circulating miRNA* sebagai *biomarker* AIS menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *cochrane guideline for systematic review* dengan kriteria inklusi studi yang menilai berbagai tipe *circulating miRNA* pada pasien *acute ischemic stroke* (AIS), pasien *hemorrhagic stroke* (HS) dan individu sehat sebagai pembanding, untuk melihat sensitivitas, spesifitas serta nilai *area under the curve* (AUC) sebagai indikator akurasi diagnosis dari *circulating miRNA* sebagai *biomarker* AIS.

2. METODE

2.1 Pencarian Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, tiga orang *reviewer* (A.C, N.F, dan A.Y) melakukan pencarian studi dari berbagai sumber jurnal valid seperti PubMed, Science Direct, Clinical Trials.gov, Directory of Open Access Journal (DOAJ), dan Epistemonikos pada tanggal 11 Desember 2020 mengikuti alur dan kaidah pencarian dari *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) untuk mencari seluruh studi dalam rentang waktu 10 tahun terakhir yang mengidentifikasi potensi *circulating miRNAs* sebagai *biomarker* tunggal maupun kombinasi untuk diagnosis pada pasien *acute ischemic stroke*. Pencarian studi pada kajian sistematis

ini menggunakan kata kunci pencarian berupa “Acute Ischemic Stroke” AND “Circulating microRNAs” AND “Diagnostic”.

2.2 Kriteria dan Penyaringan Studi

Studi yang memenuhi syarat untuk masuk ke dalam kriteria kajian sistematis ini apabila memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: 1) Merupakan studi yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir; 2) Penelitian yang dipublikasi menggunakan bahasa Inggris; 3) Penelitian merupakan studi observasional seperti studi *cohort*, *cross-sectional*, dan *case-control*; 4) Pengujian pada manusia berupa pasien yang menderita *acute ischemic stroke* dan pasien *hemorrhagic stroke* atau individu sehat sebagai kontrol penelitian; 5) Pengujian studi berupa potensi *circulating MiRNAs* sebagai *biomarker* tunggal maupun kombinasi; dan 6) Luaran studi berupa nilai sensitivitas, spesifitas, atau *Area Under the Curve* (AUC).

Penyaringan jurnal dilakukan oleh tiga *reviewer* (A.C, N.F, dan A.Y) dalam beberapa tahap. Pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi. Studi yang sesuai dengan kriteria akan masuk ke penyaringan *full text*. Apabila data pada suatu studi tidak lengkap, *reviewer* akan menghubungi *author* studi tersebut melalui e-mail untuk meminta data yang diperlukan, apabila tidak ada respon dari *author* studi tersebut, studi akan dieksklusi. Akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada *qualitative synthesis*.

2.3 Pengumpulan Data

Data dari masing-masing studi yang akan diinklusi kemudian dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel. Data yang diambil adalah: 1) Karakteristik populasi penelitian (informasi diagnostik dan ukuran

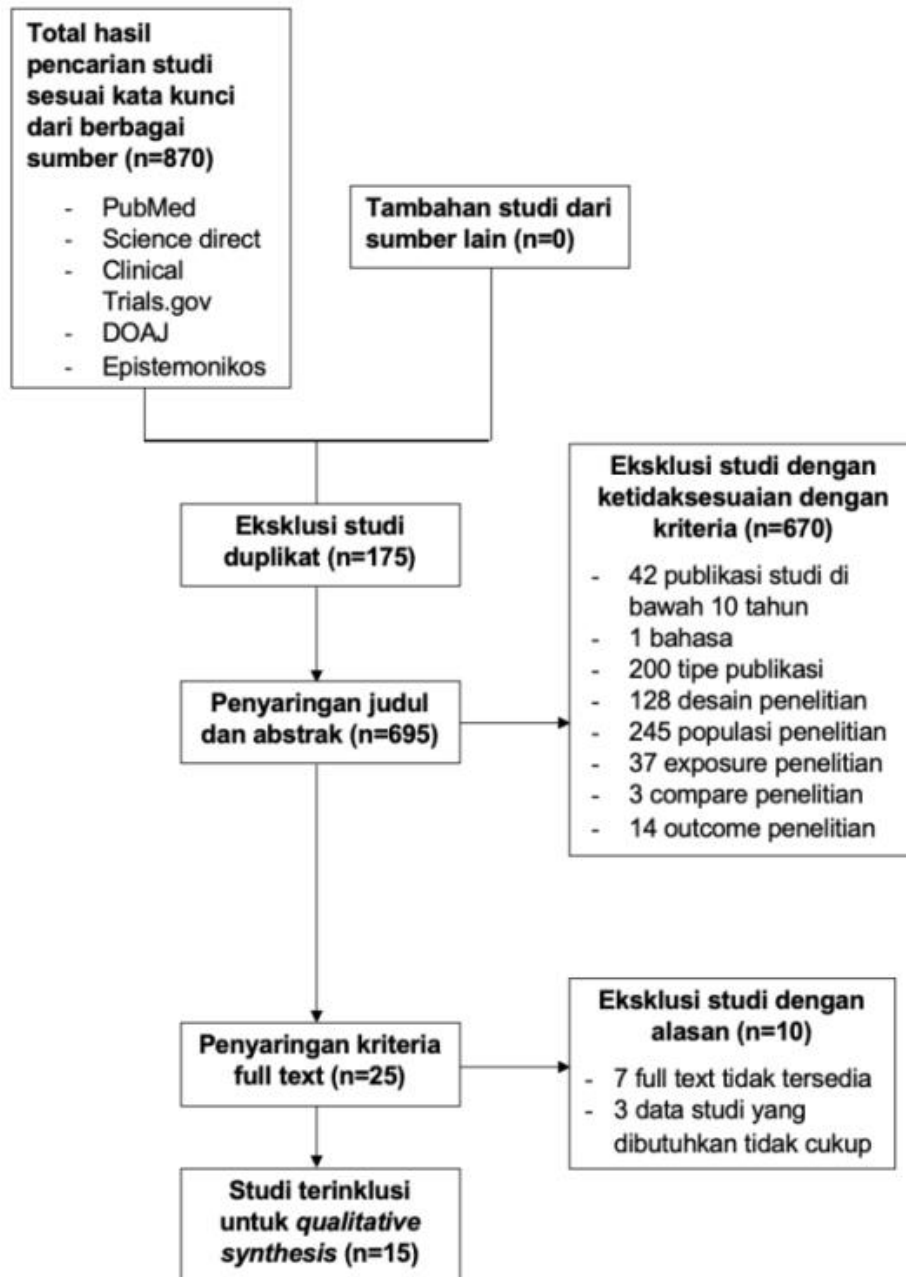
sampel); 2) Jenis miRNA yang diekspresikan (*exposure*); 3) Indikator penilaian (AUC, sensitivitas, dan spesifitas); serta 4) Alat uji yang digunakan untuk mengidentifikasi *biomarker*. Data dikumpulkan oleh satu *reviewer* (N.F) kemudian disesuaikan kembali oleh dua *reviewer* lainnya (A.C dan A.Y). Data yang telah terkumpul nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel.

3. PEMBAHASAN

3.1 Hasil Penyaringan Studi

Pada pencarian studi literatur dengan kata kunci “Acute Ischemic Stroke” AND “Circulating microRNAs” AND “Diagnostic” didapatkan 870 studi. Selanjutnya, didapatkan 175 studi duplikat yang dieksklusi. Kemudian *reviewer* membaca judul dan abstrak dari 695 studi yang tersisa untuk penyaringan selanjutnya. Pada tahap penyaringan ini, sebanyak 670 studi dieksklusi dengan alasan, seperti diterbitkan di atas 10 tahun terakhir; studi yang dipublikasi menggunakan bahasa selain bahasa Inggris; tipe publikasi tidak sesuai (publikasi protokol, buku ataupun kongres); desain penelitian tidak sesuai (*case report*, *editor comment*, *journal review*, *systematic review* dan studi *meta-analysis*); studi dengan populasi lain; studi dengan *biomarker* lain yang tidak sesuai; studi dengan pembanding lain; serta studi dengan indikator penilaian selain AUC, sensitivitas, atau spesifitas.

Hasilnya didapatkan 25 studi tersisa yang selanjutnya disaring secara *full text* untuk melihat kelengkapan dan akses data studi. Hasilnya ditemukan 7 studi yang tidak dapat diakses secara *full text* dan 3 studi yang tidak memiliki cukup data. Pada akhirnya, diperoleh 15 studi inklusi yang selanjutnya akan dilakukan *qualitative synthesis* dari seluruh studi tersebut. (Gambar 1).



Gambar 1. Alur PRISMA dari Hasil Penyaringan Studi Inklusi

3.2 Kriteria Studi Inklusi

Data dari 15 studi inklusi dapat dilihat pada tabel 1. Keseluruhan jumlah populasi studi inklusi adalah 1975 sampel, diantaranya 1117 pasien *acute ischemic stroke*, 19 pasien *hemorrhagic stroke*, dan 839 individu sehat. Metode *Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) digunakan pada seluruh studi untuk mendeteksi jenis dan jumlah *circulating miRNA*, dimana terdapat 8 studi menggunakan spesimen serum, 6 studi menggunakan

spesimen plasma dan 1 studi menggunakan spesimen *whole blood*. Hasilnya, terdapat 41 jenis *circulating miRNA* yang terdeteksi meningkat maupun menurun pada pasien *acute ischemic stroke* dibandingkan dengan pasien kontrol.

Tabel 1. Hasil Koleksi Data dari Kriteria Inklusi

No	Author (Tahun)	Spesimen	Karakteristik Sampel	Exposure	Outcome		Alat uji	
					AUC	Sen		Spe
1	Wang (2014) ^[10]	Plasma	AIS (136) HC (116)	hsa-miR-106b-5P MRI(-)	0.999 (95% CI: 0.997-0.954; p=.000)	-	-	qRT-PCR
				hsa-miR-4306 MRI(-)	0.877 (95% CI: 0.799-0.954; p=.000)	-	-	
				hsa-miR-320e MRI(-)	0.953 (95% CI: 0.913-0.994; p=.000)	-	-	
				hsa-miR- 320d MRI(-)	0.977 (95% CI: 0.952-1.000; p=.000)	-	-	
				hsa-miR-106b-5P MRI(+)	0.962 (95% CI: 0.930-0.993; p=.000)	-	-	
				hsa-miR-4306 MRI(+)	0.952 (95% CI: 0.922-0.982; p=.000)	-	-	
				hsa-miR-320e MRI(+)	0.981 (95% CI: 0.963-0.998; p=.000)	-	-	
2	Leung (2014) ^[11]	Plasma	AIS (74) HS (19)	miR-124-3p	0.70 (95% CI: 0.59–0.79)	68.4%	71.2%	qRT-PCR
				miR-16	0.66 (95% CI: 0.55–0.76)	94.7%	35.1%	
				miR-15a	0.698 (95% CI: 0.559-0.837;p=0.01)	-	-	
3.	Wu (2015) ^[12]	Serum	AIS (106) HC (120)	miR-16	0.82 (95% CI: 0.71-0.931;p<0.001)	-	-	qRT-PCR
				miR-17-5p	0.784 (95% CI: 0.666-0.903;p<0.001)	-	-	
				miR-15a+miR-16+miR-17-5p	0.845 (95%CI: 0.74-0.949;p< 0.001)	-	-	
4.	Jia (2015) ^[13]	Serum	AIS (146) HC (96)	hs-CRP + miR-145	0.896 (95% CI: 0.804–0.951; p<0.001)	-	-	qRT-PCR
				hs-CRP + miR-23a	0.816 (95% CI: 0.726–0.887; p<0.001)	-	-	
				hs-CRP + miR-221	0.819 (95% CI: 0.738–0.892; p<0.001)	-	-	

5.	Peng (2015) ^[14]	Serum	AIS (72) HC (51)	let-7e miR-338	0.86 (95% CI: 0.754-0.968; p=0.0091) 0.63 (p=0.056)	82.8% 71.9%	73.4% 53.2%	qRT-PCR
6.	Ji (2016) ^[15]	Serum	AIS (65) HC (66)	miR-9 miR-124	0.8026 (95% CI: 0.7235-0.8816; p<0.01) 0.6976 (95% CI: 0.6506–0.7895; p<0.01)	- -	- -	qRT-PCR
7.	Wang (2017) ^[16]	Serum	AIS (78) HC (39)	miRNA-221-3p miRNA-382-5p miRNA-4271	0.8106 (95% CI: 0.7252-0.8960; p<0.001) 0.7483 (95% CI: 0.6300-0.8655; p<0.001) 0.6317 (95% CI: 0.5127-0.7508; p=0.066)	- - -	- - -	qRT-PCR
8.	Tiedt (2017) ^[17]	Plasma	AIS (20) HC (20)	miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p miR-126 miR-130a	0.93 0.654 (95% CI 0.580–0.728) 0.642 (95% CI 0.568– 0.175)	97.5 %	65%	qRT-PCR
9.	Jin (2017) ^[18]	Plasma	AIS (10) HC (10)	miR- 222 miR-218 miR-185 miR-126 + miR-130a + miR- 222 + miR-218 + miR-185	0.584 (95% CI 0.508–0.661) 0.624 (95% CI 0.549– 0.699) 0.601 (95% CI 0.525–0.676) (0.767 (95% CI 0.705–0.829)	- -	- -	qRT-PCR
10.	Wang (2018) ^[19]	Plasma	AIS (65) HC (24)	miRNA-30a-5p	0.438 (95% CI 0.240–0.635, p = 0.516)	-	-	qRT-PCR
11.	Chen et al (2018) ^[20]	Serum	AIS (30) HC (30)	miR-146b	0.776 (95% CI 0.628-0.813, p<0.001)	-	-	qRT-PCR
12.	Li et(2018) ^[9]	Darah	AIS (40) HC (27)	miR-424	0.652 (95% CI 0.527-0.777, p = 0.027) 0.637 (95% CI 0.512-0.762, p = 0.045)	0.600 0.600	0.900 0.733	qRT-PCR

				miR-126	0.665 (95% CI 0.602–0.728)	-	-	
				miR-130a	0.619 (95% CI 0.556–0.683)	-	-	
13.	Jin et al (2018) ^[21]	Plasma	AIS (148) HC (148)	miR-222	0.629 (95% CI 0.566–0.692)	-	-	qRT-PCR
				miR-218	0.685 (95% CI 0.625–0.746)	-	-	
				miR-185	0.633 (95% CI 0.570–0.696)	-	-	
				miR-126 + miR-130a + miR-222 + miR-218 + miR-185	0.840 (95% CI 0.795–0.885)	83.8%	69.6%	
				miR-134	0.834 (95% CI, 0.88–0.97)	75.3%	72.8%	
14.	Zhou (2018) ^[22]	Serum	AIS (50) HC (50)	miR-148b-3p	0.6647 (95% CI: 0.4895 - 0.8399, $p < 0.05$)	-	-	qRT-PCR
				miR-151b	0.6852 (95% CI: 0.5412 - 0.8291, $p < 0.05$)	-	-	
				miR-27b-3p	0.6657 (95% CI: 0.5306 - 0.8008, $p < 0.05$)	-	-	
				miR-148b + miR-27b-3p	0.8103 (95% CI: 0.7006 - 0.9199, $p < 0.001$)	0.6719	0.9286	
				miR-148b + miR-151b	0.7266 (95% CI: 0.5856 - 0.8675, $p < 0.05$)	0.6563	0.9167	
15.	Cheng et al (2018) ^[23]	Serum	AIS (77) HC (42)	miR-151b + miR-27b-3p	0.7143 (95% CI: 0.5763 - 0.8522, $p < 0.01$)	0.2714	0.9333	qRT-PCR
				miR-148b-3p + miR-151b + miR-27b-3p	0.7712 (95% CI: 0.6520 - 0.8903, $p < 0.01$)	0.5238	0.9167	

Keterangan: AIS: acute ischemic stroke; HC: healthy control; HS: hemorrhagic stroke; qRT-PCR: quantitative real-time polymerase chain reaction

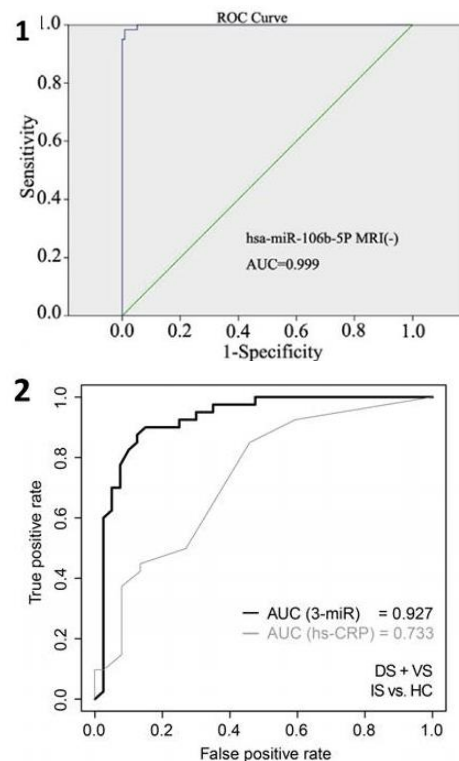
3.3 Potensi *Biomarker Circulating miRNA* untuk Membedakan Pasien *Acute Ischemic Stroke* dan Individu Sehat

Circulating miRNA berpotensi untuk membedakan pasien AIS dengan individu sehat menurut kadar ekspresinya. Dalam kajian sistematis ini, kami menemukan 14 studi yang membandingkan kadar miRNA penderita AIS dengan individu sehat. Total miRNA yang diteliti sebanyak 29 jenis untuk miRNA tunggal dan 11 jenis untuk miRNA kombinasi. Isolasi miRNA dari serum, plasma, dan darah penderita AIS dapat menghasilkan nilai diagnostik AIS yang beragam dan cukup tinggi pada berbagai studi. Misalnya untuk penggunaan miRNA tunggal hsa-miR-106b-5P, miR-16, dan let 7 masing-masing memiliki nilai AUC sebesar 0,999, 0,82, dan 0,86^[10,12,14] dengan hasil yang menunjukkan hsa-miR-106b-5P sebagai miRNA tunggal terbaik dibanding seluruh miRNA pada studi inklusi.

Beberapa studi inklusi juga menemukan nilai diagnostik AUC miRNA lebih baik apabila menggunakan kombinasi dari beberapa miRNA dibandingkan penggunaan miRNA tunggal^[12,18,21,23]. Misalnya miR-15a+miR-16+miR-17-5p sebagai kombinasi miRNA dengan nilai akurasi AUC terbaik yaitu sebesar 0,845 dibanding kombinasi lainnya yang memiliki pembanding miRNA tunggal^[14]. Akan tetapi, untuk nilai akurasi AUC tertinggi sebenarnya dimiliki oleh kombinasi miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p^[17], hanya saja kelemahannya dalam studi tersebut tidak menampilkan nilai AUC miRNA tunggalnya sebagai pembanding. Walaupun demikian, dengan adanya empat studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa kombinasi miRNA bisa memberikan nilai diagnostik yang lebih baik dibanding miRNA tunggalnya, kita bisa menarik hipotesis bahwa miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p sebagai kombinasi miRNA dengan akurasi diagnostik terbaik sepertinya juga memiliki nilai AUC yang lebih baik dibandingkan miRNA tunggalnya sehingga bisa dipertimbangkan sebagai pilihan kombinasi miRNA untuk *biomarker* diagnosis AIS. Pada studi

Wang et al^[10] yang memiliki nilai diagnostik miRNA tunggal terbaik, sebetulnya juga memiliki kelemahan dalam desain sampelnya karena tidak menilai akurasi diagnostik miRNA yang mereka usulkan dalam bentuk kombinasi, sehingga walaupun hsa-miR-106b-5P sebagai miRNA tunggal memiliki nilai diagnostik lebih baik dibandingkan keseluruhan jenis miRNA dalam studi yang terinklusi, namun karena dalam pembagian kelompok sampelnya tidak ada dalam bentuk kombinasi, jadi hipotesis yang bisa juga kita tarik bahwa hsa-miR-106b-5P apabila dikombinasikan dengan miRNA lain akan memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi.

Grafik pembuktian mengenai hal tersebut terlihat pada penelitian Wang et al^[10] yang memiliki nilai akurasi diagnostik miRNA tunggal terbaik dan pada penelitian Tiedt et al. yang memiliki nilai akurasi diagnostik kombinasi miRNA terbaik (Grafik 1).



Grafik 1. Efektivitas diagnostik miRNA untuk membedakan pasien AIS dengan pasien normal. (1) Grafik diagnostik hsa-miR-106b-5P sebagai miRNA tunggal; (2) Grafik diagnostik miR-125a-5p +

miR-125b-5p + miR-143-3p sebagai kombinasi miRNA^[10]

Hasil ini memberikan gambaran bahwa hsa-miR-106b-5P dan kombinasi miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p dapat direkomendasikan sebagai sub tipe miRNA paling ideal yang telah diteliti pada berbagai studi inklusi sebagai *biomarker* pasien AIS, guna membedakannya dengan individu sehat. Berbagai temuan ini juga memberikan tanda bahwa *circulating MiRNA*, baik tunggal maupun kombinasi, dalam sampel plasma, serum dan darah dapat digunakan sebagai *biomarker* yang memiliki nilai diagnostik sangat baik dalam mendiagnosis pasien AIS.

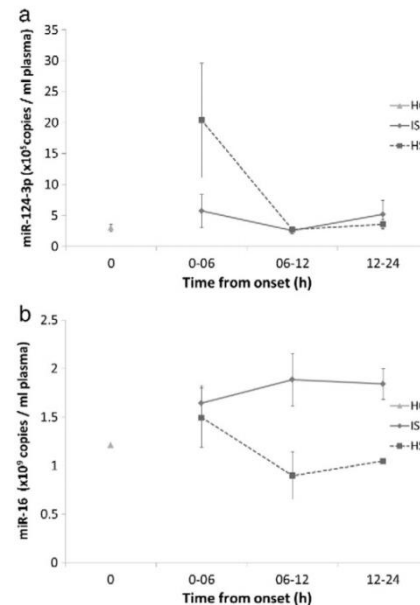
3.4 Potensi Biomarker Circulating miRNA untuk Membedakan Pasien Acute Ischemic Stroke dan Pasien Hemorrhagic Stroke

Setelah terbukti bahwa miRNA ternyata punya potensi menjanjikan dalam mendiagnosis pasien AIS dan membedakannya dengan individu sehat, selanjutnya perlu juga dilakukan analisis dalam menilai potensi miRNA untuk membedakan pasien AIS dengan pasien HS sebagai diagnosis banding utamanya untuk menghindari *misdiagnosis* karena akan mempengaruhi tata laksana ke depannya.

Berdasarkan studi yang terinklusi, didapatkan satu studi oleh Leung et al^[11] yang membandingkan akurasi diagnostik miRNA untuk membedakan pasien AIS dan HS. Sub tipe miRNA yang diusulkan ada dua yaitu miR-124-3p dan miR-16 dengan menggunakan plasma sebagai sampel penelitian. Untuk nilai akurasi diagnostiknya, miR-124-3p memiliki sensitivitas 68,4%, spesifitas 71,2% dan AUC 0,70 sedangkan untuk miR-16 memiliki sensitivitas 94,7%, spesifitas 35,1%, dan AUC 0,66. Sehingga secara keseluruhan, miR-124-3p memiliki akurasi diagnostik yang lebih baik untuk membedakan pasien AIS dengan HS. Untuk teknik diskriminasi pasien AIS dan HS dinilai berdasarkan konsentrasi miR-124-3p dan miR-16 dalam plasma (Grafik 2).

Hasil ini menunjukkan bahwa miRNA bukan hanya digunakan sebagai *biomarker* untuk membedakan pasien

AIS dan individu sehat tapi juga mampu menjadi *biomarker* untuk membedakan antara pasien *acute ischemic stroke* dan pasien *hemorrhagic stroke*.

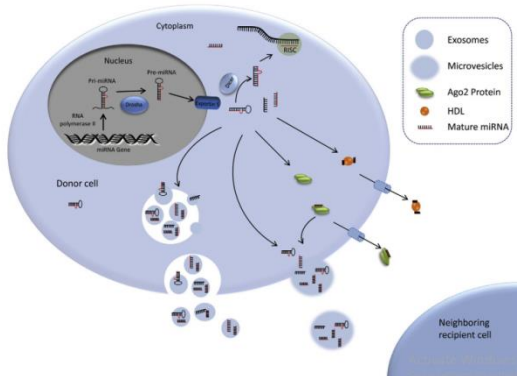


Grafik 2. Perubahan konsentrasi miR-124-3p dan miR-16 dalam plasma sebagai indikator diskriminasi pasien AIS dan HS^[11]

3.5 Mekanisme Circulating miRNA sebagai Biomarker Acute Ischemic Stroke

Patofisiologi *acute ischemic stroke* berhubungan dengan proses inflamasi, proses pembekuan darah, dan aktivasi platelet. Dalam proses tromboemboli pada stroke, terjadi aktivasi trombosit untuk mengatur kaskade inflamasi dengan memicu pembentukan dan pertumbuhan trombus, mengaktifkan leukosit, dan potensiasi cedera endotel serebral^[24]. MicroRNA (miRNA) sendiri merupakan sekelompok *non-codingRNA* yang meregulasi ekspresi berbagai gen dan berperan dalam berbagai proses biologis termasuk proses inflamasi dan respon imunitas^[25]. *Circulating miRNA* dapat dikaitkan dengan ekspresi dalam sistem saraf dan pelepasannya dari sel yang mengalami kerusakan sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi miRNA yang bersirkulasi^[26]. Apoptosis, neuroinflamasi, stres oksidatif, gangguan sawar darah otak, dan edema serebri merupakan mekanisme yang mendasari regulasi miRNA pada pasien

acute ischemic stroke, mekanisme tersebut kemudian memicu pelepasan miRNA ke ruang ekstraseluler^[29]. Diagram skematik terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Proses Pelepasan miRNA^[27]

Pelepasan miRNA ke ruang ekstraseluler dapat melalui *exosomes*, *microvesicles*, *apoptotic bodies*, *high density lipoprotein* (HDL), dan *AGO protein complex*. 1) *Exosomes* terbentuk dari invaginasi membran yang disebut *endosome* yang berisi miRNA yang telah matur, yang nantinya akan fusi dengan membran plasma dan dilepaskan ke ekstrasel. 2) *Microvesicle* yang berisi miRNA yang matur dilepaskan secara langsung ke luar sel melalui *outward budding* dari membran plasma. 3) *Apoptotic bodies* merupakan vesikel yang terpapar *phosphatidylserine* (PS) akibat dari proses apoptosis sel, *apoptotic bodies* memuat miRNA. 4) HDL berikatan dengan miRNA membentuk kompleks miRNA-HDL yang akan dikeluarkan dari sel melalui proses eksositosis. 5) AGO protein berikatan dengan miRNA membentuk *miRNA-induced silencing complex* (miRISC), yang akan dilepaskan ke ekstrasel^[28]. Mekanisme pelepasan tersebut yang menyebabkan miRNA dapat ditemukan bersirkulasi di luar sel. *Circulating miRNA* dapat dideteksi di beberapa cairan tubuh seperti plasma, serum, urin, dan cairan serebrospinal dengan sangat stabil, menunjukkan potensinya sebagai penanda diagnostik untuk berbagai penyakit termasuk AIS^[29].

4. KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, *circulating miRNA* merupakan *biomarker* baru yang

memiliki potensi untuk diagnosis awal *acute ischemic stroke*. Dari kajian sistematis ini terdapat 41 jenis miRNA yang ditemukan dan berpotensi sebagai biomarker diagnostik dengan hsa-miR-106b-5P dan kombinasi miR-125a-5p + miR-125b-5p + miR-143-3p sebagai jenis miRNA yang paling baik dalam mendiagnosis AIS dan membedakannya dengan individu sehat. Sedangkan miR-124-3p merupakan jenis miRNA yang paling baik menjadi *biomarker* untuk membedakan *acute ischemic stroke* dan *hemorrhagic stroke* berdasarkan nilai sensitivitas, spesifitas, dan AUC dibandingkan miRNA lainnya yang diinklusi dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yamashita T, Abe K. Recent progress in therapeutic strategies for ischemic stroke. *Cell Transplant*. 2016;25(5):893–8.
2. World Stroke Organization. WSO global stroke fact sheet. 2019.
3. Balitbang Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI. 2018.
4. Rohmatul, L. Hubungan Karakteristik Penderita Dan Hipertensi Dengan Kejadian Stroke Iskemik. Surabaya 2017.
5. Wallace, J. B. Researchers document troubling rise in strokes in young adults, starting at age 25. *The Washington Post*. 2016.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Brain basics: Preventing stroke*. 2016.
7. Xing, C., Arai, K., L. Hiam D, Lamon S. Circulating microRNAs: let's not waste the potential. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;2:C313–5.
8. Lu M, Dong X, Zhang Z, Li W, Khoshnam SE. Non-coding RNAs in Ischemic Stroke: Roles in the Neuroinflammation and Cell Death. *Neurotox Res*. 2020;38(3):564–78.
9. Li G, Ma Q, Wang R, Fan Z, Tao Z, Liu P, et al. Diagnostic and immunosuppressive potential of elevated MiR-424 levels in circulating immune cells of ischemic stroke patients. *Aging Dis*. 2018;9(2):172–781.

10. Wang W, Sun G, Zhang L, Shi L, Zeng Y. Circulating MicroRNAs as novel potential biomarkers for early diagnosis of acute stroke in humans. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):2607–13.
11. Leung LY, Chan CPY, Leung YK, Jiang HL, Abrigo JM, Wang DF, et al. Comparison of miR-124-3p and miR-16 for early diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke. *Clin Chim Acta*. 2014;433:139–44.
12. Wu J, Du K, Lu X. Elevated expressions of serum miR-15a, miR-16, and. 2015;8(11):21071–9.
13. Jia L, Hao F, Wang W, Qu Y. Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients. *Cell Biochem Funct*. 2015;33(5):314–9.
14. Peng G, Yuan Y, Wu S, He F, Hu Y, Luo B. MicroRNA let-7e Is a Potential Circulating Biomarker of Acute Stage Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2015;6(6):437–45.
15. Ji Q, Ji Y, Peng J, Zhou X, Chen X, Zhao H, et al. Increased brain-specific MiR-9 and MiR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients. *PLoS One*. 2016;11(9):1–14.
16. Wang Y, Ma Z, Kan P, Zhang B. The Diagnostic Value of Serum miRNA-221-3p, miRNA-382-5p, and miRNA-4271 in Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(5):1055–60.
17. Tiedt S, Prestel M, Malik R, Schieferdecker N, Duering M, Kautzky V, et al. RNA-seq identifies circulating MIR-125a-5p, MIR-125b-5p, and MIR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke. *Circ Res*. 2017;121(8):970–80.
18. Jin F, Xing J. Circulating pro-angiogenic and anti-angiogenic microRNA expressions in patients with acute ischemic stroke and their association with disease severity. *Neurol Sci*. 2017;38(11):2015–23.
19. Wang W, Li D Bin, Li RY, Zhou X, Yu DJ, Lan XY, et al. Diagnosis of hyperacute and acute ischaemic stroke: The potential utility of exosomal microRNA-21-5p and MicroRNA-30a-5p. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5–6):204–12.
20. Chen Z, Wang K, Huang J, Zheng G, Lv Y, Luo N, et al. Upregulated Serum MiR-146b Serves as a Biomarker for Acute Ischemic Stroke. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):397–405.
21. Jin F, Xing J. Circulating miR-126 and miR-130a levels correlate with lower disease risk, disease severity, and reduced inflammatory cytokine levels in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*. 2018;39(10):1757–65.
22. Zhou J, Chen L, Chen B, Huang S, Zeng C, Wu H, et al. Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients. *BMC Neurol*. 2018;18(1):1–9.
23. Cheng X, Kan P, Ma Z, Wang Y, Song W, Huang C, et al. Exploring the potential value of miR-148b-3p, miR-151b and miR-27b-3p as biomarkers in acute ischemic stroke. *Biosci Rep*. 2018;38(6).
24. De Rosa S, Eposito F, Carella C, Strangio A, Ammirati G, Sabatino J, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(6):1000–10.
25. Hayes J, Peruzzi PP, Lawler S. MicroRNAs in cancer: Biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med*. 2014;20(8):460–9.
26. Mayr M, Zampetaki A, Kiechl S. MicroRNA biomarkers for failing hearts? *Eur Heart J*. 2013;34(36):2782–3.
27. Xu W, Gao L, Zheng J, Li T, Shao A, Reis C, et al. The Roles of MicroRNAs in Stroke: Possible Therapeutic Targets. *Cell Transplant*. 2018;27(12):1778–88.
28. Sohel MH. Extracellular/Circulating MicroRNAs: Release Mechanisms, Functions and Challenges. *Achiev Life Sci*. 2016;10(2):175–86.
29. Ghelani HS, Rachchh MA, Gokani RH. MicroRNAs as newer therapeutic targets: A big hope from a tiny player. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(3):217–27.

POTENSI EKSTRAK DAUN *CAMELLIA SINENSIS* SEBAGAI UPAYA PREVENTIF TERHADAP SERANGAN ASMA

Angelica Riadi Alim Suprpto,¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Angelica Riadi Alim

Email author:

licaalim@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Maret 2021
Selesai revisi: 1 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.328

Pendahuluan: Asma adalah penyakit respiratorik yang memiliki prevalensi tinggi di seluruh dunia. Salah satu gejala asma adalah serangan asma, yaitu sesak napas. Gejala ini dapat berakhir fatal jika tidak diatasi dengan baik. Kematian akibat asma tidak sering, tetapi menjadi perhatian karena sebagian besar dapat dicegah. *Camellia sinensis* (*C. sinensis*) dapat berfungsi sebagai bronkodilator sehingga penggunaan ekstrak daun *C. sinensis* dapat menjadi solusi yang tepat dalam upaya preventif terhadap serangan asma dan menurunkan angka mortalitas asma.

Metode: Tinjauan Pustaka ini disusun dengan cara meninjau beberapa sumber ilmiah dengan beberapa kata kunci. Selanjutnya penulis menganalisis, meninjau dan memilah referensi yang relevan. Terdapat sekitar 14 sumber ilmiah yang dianalisis dan ditinjau terkait *C. cinensis* dan asma dalam artikel ini.

Pembahasan: Kandungan kafein dalam daun *Camellia sinensis* (*C. sinensis*) dapat berfungsi sebagai bronkodilator sehingga penggunaan ekstrak daun *C. sinensis* dapat menjadi solusi yang tepat dalam upaya preventif terhadap serangan asma dan menurunkan angka mortalitas asma.

Simpulan: Penggunaan ekstrak daun *Camellia sinensis* berpotensi sebagai upaya preventif terhadap serangan asma.

Kata Kunci: Asma, *Camellia Sinensis*, Kafein

CAMELLIA SINENSIS LEAF EXTRACT AS A POTENT PREVENTIVE MEASURE OF ASTHMA ATTACK

ABSTRACT

Background: Asthma is a respiratory disease that has a high prevalence worldwide. One of the symptoms of asthma is an asthma attack, which is shortness of breath. This symptom can be fatal if not treated properly. Asthma deaths are not frequent, but a cause for concern because they are largely preventable. *Camellia sinensis* (*C. sinensis*) can function as a bronchodilator such that the use of *C. sinensis* leaf extract can be the right solution in preventing asthma attacks and reducing asthma mortality rates.

Methods: This article is structured by reviewing several scientific sources with several key words. Furthermore, the authors analyze, review and sort out relevant references. There are about 14 scientific sources analyzed and reviewed regarding *C. sinensis* and asthma in this article.

Discussion: The caffeine content in *Camellia sinensis* leaves can function as a bronchodilator so that the use of *C. sinensis* leaf extract can be the right solution in preventing asthma attacks and reducing asthma mortality.

Conclusion: The use of *Camellia sinensis* leaf extract has the potential as a preventive measure against asthma attacks.

Keywords: *Asthma, Camellia Sinensis, Caffeine*

1. PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit respiratorik yang memiliki prevalensi tinggi di seluruh dunia^[1]. Salah satu gejala asma adalah serangan asma, yaitu sesak napas. Gejala ini dapat berakhir fatal jika tidak diatasi dengan baik. Diantara 235 juta penderita asma di seluruh dunia, 489,000 orang diantaranya meninggal dunia^[2]. Berdasarkan *Global Asthma Report 2018*, kematian di dunia akibat asma hanya sebesar kurang dari 1%. Bahkan di beberapa negara, seperti Amerika Serikat, tersebut telah mengalami penurunan dari tahun ke tahun. Sedangkan pada tahun yang sama, prevalensi penyakit asma di Indonesia adalah sebesar 2,4%. Jika dibandingkan dengan data pada tahun 2007, terdapat kenaikan prevalensi penyakit asma sebesar 0,5%. Angka mortalitas tersebut tidak besar, tetapi perlu diperhatikan karena sebagian besar kematian akibat asma dapat dicegah^[3, 4].

Dengan prevalensi asma yang semakin meningkat, jelas bahwa Indonesia masih jauh dari target yang telah ditetapkan dalam *Sustainable Development Goals (SDGs) 2030*. Target ke-4 dari tujuan ke-3 SDG 2030 adalah "pada tahun 2030, mengurangi sepertiga dari kematian dini yang disebabkan oleh penyakit tidak menular, melalui tindakan pencegahan dan pengobatan serta menaikkan kesehatan mental dan kesejahteraan"^[5]. Asma merupakan salah satu penyakit yang tidak menular^[1]. Demi mencapai target tersebut, pengobatan yang diberikan kepada penderita asma harus dapat mencegah atau mengatasi serangan asma yang menyebabkan beberapa penderita asma meninggal dunia^[2]. Harapannya, dengan mencegah gejala-gejala yang dapat berakibat fatal, angka mortalitas akibat asma dapat berkurang dan target ke-4 dari tujuan ke-3 SDGs 2030 dapat tercapai.

Sehubungan dengan SDGs 2030, upaya untuk mengurangi tingkat kejadian asma di Indonesia bukan tanpa dasar. Asma dapat menurunkan kualitas hidup orang yang menderitanya. Obstruksi saluran napas yang dialami oleh

penderita dapat menghilangkan kenyamanan. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Harrio MS dan Kartini K membuktikan bahwa kualitas hidup 86,5% responden yang menderita asma terganggu akibat penyakit yang mereka idap. Dengan mengatasi gejala sesak napas akibat obstruksi saluran pernafasan, penderita asma dapat merasa lebih nyaman dan kualitas hidup mereka dapat ditingkatkan^[6].

Hingga kini, asma masih belum bisa disembuhkan atau dicegah secara efektif^[2]. Tanpa upaya pengelolaan penyakit asma yang efektif, sumber daya alam maupun sumber daya manusia akan tersia-siakan. Anggaran yang seharusnya dapat digunakan untuk pengembangan sektor vital lain, seperti pendidikan akan dialokasikan untuk mendukung sektor kesehatan. Seperti yang terjadi pada Maret 2020, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan memutuskan untuk mengalokasikan anggaran 405 Miliar Rupiah dari sektor pendidikan untuk penanganan dan pencegahan wabah COVID-19^[7]. "Kita tidak bisa berbicara banyak tentang kemajuan pendidikan jika tingkat ekonominya rendah, atau tidak bertumbuh dengan baik..." ujar Mantan Wakil Presiden RI Jusuf Kalla dalam acara pemberian gelar Doktor Kehormatan beliau^[8]. Dengan ini, jelas bahwa upaya mengatasi gejala asma, seperti menangani dan mencegah serangan asma yang tidak efektif akan merugikan negara.

Hingga saat ini, terdapat 2 jenis obat yang digunakan dalam penanganan asma, yaitu obat pelega dan obat pengontrol. Obat pelega adalah obat yang digunakan saat serangan asma. Obat pelega terdiri dari bronkodilator dan kortikosteroid sistemik. Bronkodilator yang dipakai adalah ipratropium bromida dan agonis β_2 kerja cepat. Sedangkan obat yang digunakan untuk pencegahan serangan asma adalah obat pengontrol yang harus diberikan terus menerus dalam jangka yang panjang. Obat pengontrol antara lain inhalasi kortikosteroid, antileukotrien, agonis β_2 kerja panjang dan teofilin lepas lambat^[9].

Mengingat bahwa asma bukan merupakan penyakit baru, Indonesia

telah lama menggunakan obat-obatan asma yang telah disampaikan. Namun, angka kematian akibat penyakit asma masih tinggi. Untuk dapat mencapai SDGs 2030, meningkatkan kualitas hidup pengidap asma, dan mendukung kemajuan Bangsa Indonesia, perlu adanya solusi baru untuk mengatasi gejala serangan asma. Oleh karena itu, penulis mengajukan penggunaan ekstrak daun *Camellia sinensis* sebagai bronkodilator alternatif dalam terapi asma.

2. METODE

Penulisan tinjauan pustaka ini dilakukan melalui analisis serta sintesis dari sumber ilmiah yang terpercaya dengan menggunakan beberapa kata kunci, antara lain yaitu asma, *C. sinensis*, dan kafein. Selanjutnya penulis memilah sumber ilmiah relevan yang berbentuk *full-text*. Penulis mendapatkan sumber referensi dari database seperti *International Library of Medicine* (Pubmed), dan Google Scholar. Terdapat sekitar 27 sumber ilmiah dianalisis dan ditinjau dalam artikel ini.

3. PEMBAHASAN

3.1 Asma: Penyakit Respiratorik Umum yang Dapat Berakibat Fatal

Menurut WHO, asma adalah kondisi paru-paru yang menyebabkan penderitanya kesulitan bernafas. Kondisi paru yang dimaksud adalah obstruksi dan penyempitan saluran pernapasan. Pada umumnya, asma banyak diderita oleh anak-anak meskipun asma juga dapat diderita oleh orang dewasa pada usia berapa pun. Saat ini, asma belum bisa disembuhkan. Obat-obatan yang ada hanya mampu mengatasi serangan asma yang dialami oleh penderitanya. Dengan manajemen gejala asma yang baik, penderita dapat meningkatkan kualitas hidupnya^[10, 11].

Asma sebagai penyakit multifaktorial dipicu oleh faktor genetik dan banyak faktor lingkungan. Dalam sebuah penelitian yang berjudul *An Understanding of the Genetics Basis of Asthma* oleh Bijanzadeh M, Mahesh PA, dan Ramachandra NB, dikatakan kemungkinan asma untuk diturunkan pada generasi berikutnya sebesar 79%,

sedangkan 21% sisanya ditentukan oleh faktor lingkungan. Angka heritabilitas asma yang tinggi memudahkan orang untuk menderita asma jika keluarganya memiliki riwayat menderita asma juga. Tidak hanya faktor genetik, tetapi faktor lingkungan seperti alergi, infeksi, polusi udara, rokok, dan obesitas juga memicu asma pada seseorang^[12, 13, 14].

Akibat penyempitan saluran pernapasan, penderita asma akan mengalami gejala batuk (terutama pada malam hari, saat berolahraga atau sedang tertawa), kesulitan bernafas, sesak dada, nafas pendek, dan *wheezing* (suara dengan frekuensi tinggi yang terdengar saat menghembuskan nafas)^[13]. Penderita asma juga dapat mengalami serangan asma. Meski serangan asma dapat dicegah dan diatasi, serangan asma dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan baik. Serangan asma yang dimaksud adalah kondisi saat penderita asma mengalami kesulitan bernafas yang berlebihan secara tiba-tiba. Durasi serangan asma sangat bervariasi dan bergantung pada penyebabnya dan berapa lama saluran pernapasan mengalami inflamasi^[10, 15]. Untuk mengatasi dan mencegah terjadinya serangan asma, obat pelega dan obat pengontrol harus diberikan^[9].

Obat pelega dapat membantu penderita saat mengalami serangan asma. Obat pelega terdiri dari bronkodilator dan kortikosteroid sistemik. Bronkodilator yang digunakan adalah ipratropium bromida dan agonis β_2 kerja cepat. Pemberian bronkodilator kepada penderita asma dilakukan dengan cara dihirup menggunakan nebuliser. Jika kondisi penderita dan situasi tidak memungkinkan, maka *metered dose inhalers* (MDI) atau inhalasi dosis terukur (IDT) dengan alat bantu (*spacer*). Selain obat pelega, juga ada obat pengontrol yang berfungsi untuk mencegah terjadinya serangan asma. Obat ini digunakan dalam jangka panjang. Pada umumnya, obat pengontrol yang digunakan adalah inhalasi kortikosteroid, antileukotrien, agonis β_2 kerja panjang, dan teofilin lepas lambat^[9].

Tabel 1. Jenis obat asma^[9].

Jenis obat	Golongan	Nama generik	Bentuk/kemasan obat
Pengontrol (Antiinflamasi)	Steroid inhalasi	Flutikason propionat	IDT
		Budesonide	IDT, turbuhaler
	Antileukotrin	Zafirlukast	Oral(tablet)
	Kortikosteroid sistemik	Metilprednisolon	Oral(injeksi)
		Prednison	Oral
Agonis beta-2 kerjalama	Prokaterol	Oral	
	Formoterol Salmeterol	Turbuhaler IDT	
kombinasi steroid dan Agonis beta-2 kerjalama	Flutikason + Salmeterol	IDT	
	Budesonide + formoterol	Turbuhaler	
Pelega (Bronkodilator)	Agonis beta-2 kerja cepat	Salbutamol	Oral, IDT, rotacap solution
		Terbutalin	Oral, IDT, turbuhaler, solution, ampul (injeksi)
		Prokaterol	IDT
	Antikolinergik	Fenoterol	IDT, solution
		Ipratropium bromide	IDT, solution
	Metilsantin	Teofilin	Oral
		Aminofilin	Oral, injeksi
		Teofilin lepas lambat	Oral
Kortikosteroid sistemik	Metilprednisolon	Oral, inhaler	
	Prednison	Oral	

- IDT : Inhalasi dosis tenkur = Metered dose inhaler/MDI, dapat digunakan bersama dengan spacer
- Solution: Larutan untuk penggunaan nebulisasi dengan nebuliser
- Oral : Dapat berbentuk sirup, tablet
- Injeksi : Dapat untuk penggunaan subkutan, im dan iv

3.2 *Camellia sinensis*: Pengembangan Sumber Daya Alam dalam Penanganan Asma

Camellia sinensis (*C. sinensis*) adalah spesies tanaman dengan daun dan kuncup daun yang dapat digunakan untuk memproduksi minuman teh. *C. sinensis* berasal dari genus *Camellia* dan famili *Theaceae*. Meski hampir semua jenis teh berasal dari daun *C. sinensis*, pemrosesan yang berbeda menghasilkan teh dengan aroma dan tingkat oksidasi yang khas. *C. sinensis* adalah tanaman asli Asia Timur, Selatan dan Tenggara. Namun, *C. sinensis* yang dibudidayakan di seluruh dunia baik bagian tropis maupun subtropis memudahkan masyarakat untuk memanfaatkan spesies tanaman ini^[16].

Sejak dulu, *C. sinensis* digunakan untuk pengobatan karena kaya akan komponen bioaktif^[17]. *C. sinensis* mengandung lebih dari 4000 metabolit, dimana lebih dari satu per tiganya berasal dari kelompok polifenol^[18]. Polifenol yang ditemukan dalam daun *C. sinensis* adalah flavonoids. Selain polifenol, terdapat zat asam amino, protein, senyawa organik yang mudah menguap (*volatile*), alkaloid (kafein, teobromin, dan teofilin), karbohidrat, dan klorofil^[19].

3.3 Potensi Ekstrak Daun *C. sinensis* sebagai Upaya Preventif terhadap Serangan Asma

Ekstrak *C. sinensis* yang dikenal sebagai teh memiliki konsentrasi konten yang sangat bervariasi, tergantung pada cara penumbuhan, pengelolaan, dan ekstraksi daun teh. Meski demikian, kafein adalah komponen utama dalam ekstrak daun *C. sinensis*. Horzic et al melakukan penelitian yang mengevaluasi konten kafein pada berbagai jenis teh. Hasil penelitiannya menunjukkan peningkatan konten kafein sebagai berikut: teh oolong (156mg/l) < teh hitam (184 mg/l) < teh putih (198 mg/l) < teh hijau (297 mg/l). Namun, masih diperlukan penelitian lebih lagi tentang dosis ekstrak daun *C. sinensis* yang efektif untuk mencegah serangan asma^[20].

Kafein adalah zat alkaloid dari golongan *methylxantine* yang ditemukan dalam biji, kacang, atau daun berbagai tanaman, termasuk *Camellia sinensis*^[20]. Usai dikonsumsi, kafein akan diabsorpsi dan didistribusikan ke semua organ tubuh. Lalu, kafein akan mempengaruhi fisiologi tubuh. Kafein akan menghambat enzim fosfodiesterase sehingga *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) tidak dihidrolisis. cAMP berfungsi sebagai caraka kimia kedua (*second messenger*) yang meregulasi fungsi kontraksi dan relaksasi otot polos. Selain itu, *methylxanthine* juga bersifat antagonis terhadap reseptor adenosin yang memicu bronkokonstriksi. Maka *methylxantine* dapat digunakan sebagai bronkodilator dalam pengobatan asma^[22]. Dalam dosis kecil, kafein mampu meningkatkan fungsi paru-paru selama 4 jam setelah ingesti. Maka ekstrak daun *C. sinensis* memiliki potensi untuk digunakan dalam pencegahan serangan asma^[22].

3.4 Keamanan Ekstrak Daun *C. Sinensis* bagi Tubuh

Teh kini bukan hanya sekadar minuman, melainkan sudah menjadi bagian dari gaya hidup. Ekstrak daun *C. sinensis* aman untuk dikonsumsi semua orang tanpa batas umur. Namun, kafein dapat berdampak negatif pada tubuh jika jumlah asupan kafein melebihi batas normal yaitu 100 mg per hari. Gejala yang dapat terjadi jika konsumsi kafein

berlebihan adalah kegelisahan, insomnia, kadar gula darah tinggi, dan tekanan darah tinggi. Tidak hanya itu, konsumsi kafein berlebihan (>3 mg/kgBB) dengan obat-obatan lain dapat menyebabkan kematian. Jika konsumsi kafein masih dalam jumlah yang moderat (kurang dari 3 mg/kgBB), kecil kemungkinannya dampak negatif tersebut terjadi^[23, 24, 25].

3.5 Menunjang Pertumbuhan Negara yang Sedang Berkembang

Produksi teh secara global telah meningkat secara signifikan, dari 3891,2 ton pada tahun 2006 menjadi 5063,9 ton pada tahun 2013. Pada tingkat nasional, terdapat kenaikan produksi teh di Indonesia dari 150,3 ton pada tahun 2006 menjadi 152,7 ton pada tahun 2013^[26]. Peningkatan angka produksi ini membuat daun teh atau *C. sinensis* sangat mudah untuk ditemukan dan dimanfaatkan oleh semua masyarakat. Selain itu, teh yang digolongkan sebagai komoditas memiliki harga yang ekonomis sehingga masyarakat kelas menengah, bawah ataupun atas mampu membelinya. Indonesia sebagai negara berkembang memiliki kesempatan yang besar untuk memanfaatkan sumber daya alam yang terjangkau namun berkhasiat ini^[26].

4. KESIMPULAN

Melihat fakta bahwa asma menjadi salah satu penyakit respiratorik utama di Indonesia dengan prevalensi yang terus meningkat, Indonesia memerlukan terapi dan pengobatan yang baru dan efektif untuk mengatasi dan mencegah gejala asma, khususnya serangan asma. Meskipun obat-obatan ini dapat mengatasi serangan asma pada penderita asma, angka kematian akibat asma yang masih tinggi menunjukkan obat-obat ini belum cukup efektif.

Kandungan kafein dalam daun *Camellia sinensis* dapat berfungsi sebagai bronkodilator sehingga penggunaan ekstrak daun *C. sinensis* dapat menjadi solusi yang tepat dalam upaya preventif terhadap serangan asma dan menurunkan angka mortalitas asma. Selain itu, ekstrak daun *C. sinensis* yang telah dikonsumsi masyarakat sejak dahulu membuktikan keamanan untuk konsumsi. Produksi teh di berbagai

negara termasuk Indonesia membuat teh mudah untuk didapatkan dalam harga yang lebih ekonomis. Sehingga masyarakat dari kelas ekonomi menengah dan bawah pun mampu untuk menikmati manfaat ekstrak daun *C. sinensis*. Penggunaan ekstrak daun *C. sinensis* sebagai upaya preventif terhadap serangan asma masih perlu dikembangkan agar manfaat sumber daya alam tersebut dapat dimaksimalkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. *Epidemiology of asthma in children and adults*. Front Pediatr [Internet]. 2019 Jun 18 [Cited 2021 Apr 20];7:246. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591438/>
2. Forum of International Respiratory Societies. *The global impact of respiratory disease*. 2nd ed. Sheffield: European Respiratory Society; 2017.
3. Strachan D, Limb E, Pearce N, Marks G, Morales E, Perez-Fernandez V. *Asthma mortality* [Internet]. The global asthma report 2018; [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <http://globalasthmareport.org/burden/mortality.php>
4. Khairani. *Penderita asma di indonesia*. Jakarta: Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2019.
5. International NGO Forum on Indonesian Development. *Tujuan 03* [Internet]. International NGO Forum on Indonesian Development; [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.sdg2030indonesia.org/page/11-tujuan-tiga>
6. Pujo MS, Kartini K. *Peningkatan derajat obstruksi saluran nafas menurunkan kualitas hidup penderita asma*. J Biomedika Kesehatan [Internet]. 30 Sep

- 2019 [Cited 2021 Apr 20];2(3):99-03. Available from: <https://jbiomedkes.org/index.php/jbk/article/view/86>
7. Biro Kerja Sama dan Hubungan Masyarakat Kemendikbud. *Kemendikbud realokasi anggaran rp405 miliar untuk penanganan covid-19* [Internet]. Jakarta: Kemendikbud; 2020 Maret 27 [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.kemdikbud.go.id/main/blog/2020/03/kemendikbud-realokasi-anggaran-rp405-miliar-untuk-penanganan-covid19>
 8. *Mantan wapres jk sebut pendidikan kunci kemajuan bangsa* [Internet]. Universitas Negeri Padang; 2019 Jun 12 [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <http://www.unp.ac.id/id/kiprah/mantan-wapres-jk-sebut-pendidikan-kunci-kemajuan-bangsa>
 9. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman pengendalian penyakit asma*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2008 Nov 3. 43 p. Report No.: 1023/MENKES/SK/XI/2008
 10. World Health Organization. *Asthma* [Internet]. WHO; 2019 Nov 24 [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>
 11. Global Initiative for Asthma. *Pocket guide for asthma management and prevention*. 2020 Apr 3.
 12. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. *Asthma*. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016 Sep 10 [Cited 2021 Apr 20];1(1):15025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096989/>
 13. *Asthma symptoms* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; [Updated 2018 Apr 17, Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://acaai.org/asthma/asthma-symptoms>
 14. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. *An understanding of the genetic basis of asthma*. *Indian J Med Res* [Internet]. 2011 Aug [Cited 2021 Apr 20];134(2):149-161. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181014/>
 15. *Asthma attack* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; [Cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://acaai.org/asthma/symptoms/asthma-attack>
 16. Teapedia. *Camella sinensis* [Internet]. The Tea Encyclopedia; [Updated 2019 Des 31, Cited 2021 Apr 21]. Available from: http://teapedia.org/en/Camellia_sinensis
 17. Khan N, Mukhtar H. *Tea and health: studies in humans*. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2013 [Cited 2021 Apr 21];19(34):6141-6147. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055352/>
 18. Koch W, Zagórska J, Marzec Z, Kukula-Koch W. *Applications of tea (camellia sinensis) and its active constituents in cosmetics*. *Molecules* [Internet]. 2019 Nov 24 [Cited 2021 Apr 21];24(23):4277. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930595/>
 19. Goenka P, Sarawgi A, Karun V, Nigam AG, Dutta S, Marwah N. *Camellia sinensis (tea): implications and role in preventing dental decay*. *Pharmacogn Rev* [Internet]. 2013 [Cited 2021 Apr 21];7(14):152-156. Available

- from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841993/>
20. Gramza-Michalowska A. *Caffeine in tea camellia sinensis – content, absorption, benefits and risks of consumption*. J Nutr Health Aging. 2014; 18(2):143-9
 21. Sanchez JM. *Methylxanthine content in commonly consumed foods in Spain and determination of its intake during consumption* [Internet]. Foods. 2017 Dec 4 [Cited 2021 Apr 21]; 6(12); 109. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742777/>
 22. Gottwalt B, Tadi P. Methylxanthines. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan [Updated 2021 Jan 31, Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559165/>
 23. Harvard Medical School. *What is it about coffee?* [Internet]. Harvard Health Publishing; 2012 Jan [Cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/what-is-it-about-coffee>
 24. Sagon C. *Caffeine for your health – too good to be true?* [Internet]. AARP; [Cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.aarp.org/health/healthy-living/info-10-2013/coffee-for-health.html>
 25. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. *The safety of ingested caffeine: a comprehensive review*. Front Psychiatry [Internet]. 2017 May 26 [Cited 2021 Apr 20];8:80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445139/>
 26. Chang K. *World tea production and trade current – current and future development*. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2015
 27. Kolk HA. *Tea as cultural commodity* [Internet]. Common Reader; 2019 Aug 28 [Cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://commonreader.wustl.edu/c/tea-as-cultural-commodity/>

FAKTOR PREDIKTIF PROGNOSIS PASIEN DENGAN ENSEFALOPATI HIPOGLIKEMIA

Debby Cinthya D Valentina,¹ Rama Agung Prakasa,¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

ABSTRAK

Korespondensi:

Debby Cinthya Damiri
Valentina

Email author:

debbycinthya048@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 20 Maret 2021
Selesai revisi: 1 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.351

Pendahuluan: Hipoglikemia berat dapat menyebabkan kerusakan pada otak sehingga terjadi keadaan koma yang menetap. Kondisi ini disebut sebagai ensefalopati hipoglikemia (EH). Ensefalopati hipoglikemia memiliki luaran klinis yang variatif, sehingga dibutuhkan nilai prediktif dari pemeriksaan fisik dan penunjang untuk menentukan prognosis dari penyakit tersebut.

Metode: Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan analisis, sintesis dan rangkum dalam tinjauan pustaka ini.

Pembahasan: Ensefalopati hipoglikemia ditegakkan berdasarkan temuan klinis berupa keadaan stupor atau koma yang bertahan ≥ 24 jam walaupun telah dilakukan tatalaksana terhadap hipoglikemia. Riwayat penyakit sebelumnya harus digali seperti riwayat hipotensi, hipertensi, asidosis, intoksikasi obat, maupun infeksi. Penegakkan diagnosis EH harus dilakukan secara tepat dengan menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding lain melalui pemeriksaan penunjang laboratorium dan radiologi. Pemeriksaan radiologi berupa MRI serebral dapat menunjukkan adanya lesi hiperintens simetris pada korteks serebri, hipokampus, kapsula interna, amigdala, atau ganglia basalis. Luasnya bagian otak yang terkena tidak secara signifikan berpengaruh terhadap luaran klinis pasien, sehingga diperlukan faktor prediktif lain untuk menentukan prognosis penyakit. Faktor prediktif yang dapat membantu dalam menentukan prognosis dari penyakit EH adalah suhu tubuh, durasi hipoglikemia, konsentrasi glukosa darah, dan kadar asam laktat.

Simpulan: Riwayat penyakit dan gejala klinis bersama dengan pemeriksaan laboratorium dan radiologi perlu dilakukan secara tepat untuk menegakkan diagnosis EH dan menyingkirkan diagnosis lain. Selain itu, pemeriksaan faktor prediktif dapat dilakukan untuk menentukan prognosis penyakit dari EH.

Kata kunci: Ensefalopati Hipoglikemia, Faktor Prediktif, Prognosis

THE PROGNOSIS PREDICTIVE FACTORS OF PATIENTS WITH HYPOGLYCEMIA ENCEPHALOPATHY

ABSTRACT

Background: Severe hypoglycemia can cause damage to the brain resulting in a permanent coma. This condition is called hypoglycemic encephalopathy (HE). Hypoglycemic encephalopathy has various clinical outcomes, so several predictive values of physical examination as well as laboratory and radiologic investigations are needed to determine the prognosis of the disease.

Methods: The method used in this literature review was by literature searches using inclusion and exclusion criteria. Then the steps of analyzing, synthesizing and summarizing were conducted in this literature review.

Discussion: Hypoglycemic encephalopathy is diagnosed based on clinical findings in the state of stupor or coma which last ≥ 24 hours despite the management of hypoglycemia. A history of previous illnesses must be explored such as the history of hypotension, hypertension, acidosis, drug intoxication, or infection. The diagnosis of HE must be done precisely by eliminating the possibility of other differential diagnosis through laboratory and radiological investigations. Radiological examination of cerebral MRI can show symmetrical hyperintense lesions in cerebral cortex, hippocampus, internal capsule, amygdala, or basal ganglia. The extent of the affected part of the brain is not significantly correlated to the patient's clinical outcome, so other predictive factors are needed to determine the prognosis of the disease. Predictive factors that can help in determining the prognosis of HE are body temperature, duration of hypoglycemia, blood glucose concentration, and lactic acid levels.

Conclusion: History of illness and clinical symptoms along with laboratory and radiological examinations need to be carried out appropriately to diagnose HE and rule out other diagnoses. Thus, examination of predictive factors can be done to determine the prognosis of HE.

Keywords: Hypoglycemic Encephalopathy, Predictive Factors, Prognosis

1. PENDAHULUAN

Hipoglikemia merupakan keadaan rendahnya konsentrasi glukosa plasma yaitu kurang dari 70 mg/dL (3,9 mmol/L)^[1,2]. Kondisi ini paling sering ditemukan pada pasien diabetes melitus (DM) yang sedang menjalani pengobatan farmakologis. Namun beberapa kondisi lain seperti konsumsi alkohol, defisiensi kortisol, kegagalan organ (hepar, jantung, dan renal) serta malnutrisi juga dapat menyebabkan hipoglikemia^[3]. Kejadian hipoglikemia ditemukan lebih tinggi pada DM tipe 1. Sebanyak 91,7% kasus memiliki setidaknya satu kasus hipoglikemia pada *follow up* selama 4 minggu. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan pada DM tipe 2 pada studi yang sama, yaitu 61,8%^[4].

Hipoglikemia berat dan/atau berkepanjangan (*prolonged hypoglycemia*) dapat menyebabkan munculnya gejala neurologis berupa kejang, defisit neurologis fokal, stupor, bahkan koma. Keadaan koma yang menetap akibat hipoglikemia dapat menyebabkan ensefalopati hipoglikemia (EH)^[5].

Ensefalopati hipoglikemia memiliki luaran klinis yang buruk^[6]. Gejala yang ditimbulkan EH bervariasi dari gejala reversibel hingga kerusakan otak irreversibel yang menyebabkan pasien berada dalam keadaan koma persisten^[7]. Alat diagnostik radiografi seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat melihat perubahan pada otak akibat EH

yang terjadi pada kapsula interna dan substansia alba hemisfer otak^[8].

Sebuah penelitian retrospektif terhadap 49 pasien EH yang dirawat di ICU didapatkan bahwa prognosis lebih baik ditemukan pada pasien dengan nilai *modified Rankin Scale* (mRS) rendah (0-3) sebelum pasien masuk ICU dan temuan awal normal pada pencitraan otak dengan MRI^[5]. Penelitian retrospektif lain yang melibatkan subjek penelitian yang lebih besar, yaitu sebanyak 165 pasien, didapatkan hasil bahwa durasi hipoglikemia kurang dari <48 jam memiliki prognosis yang lebih baik^[9]. Beberapa faktor seperti sulitnya menentukan jarak waktu saat pasien mengalami hipoglikemia hingga pasien mendapatkan tatalaksana dan terbatasnya penggunaan modalitas diagnostik dengan MRI menjadi alasan untuk dapat membuat nilai prediksi dari hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lain untuk menentukan perkembangan perjalanan penyakit^[5,6,8].

2. METODE

Studi tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan analisis dan sintesis dari berbagai sumber referensi. Pencarian sumber menggunakan kata kunci "*hypoglycemia encephalopathy*", "*severe hypoglycemia*", "*prognosis*" dan "*predictive factor*". Berdasarkan sumber referensi yang didapatkan, literatur yang dipilih adalah literatur yang berkaitan dengan topik dan sudah dipastikan relevansinya. Referensi didapatkan dari

sumber publikasi global dan dapat diakses melalui Google Scholar dan International Library of Medicine (Pubmed). Selanjutnya dari referensi yang terkumpul dikakukan analisis dan sintesis untuk membuat tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

Hipoglikemia terjadi akibat menurunnya konsentrasi glukosa plasma karena abnormalitas pada mekanisme homeostasis glukosa. Kondisi ini memicu timbulnya gejala seperti penurunan status mental dan stimulasi sistem saraf simpatis.^[3] Nilai konsentrasi glukosa plasma yang rendah yang berhubungan dengan timbulnya gejala sangat bervariasi, namun umumnya gejala muncul pada konsentrasi glukosa <50 mg/dL (2,8 mmol/L)^[3,10].

Gejala hipoglikemia dibagi menjadi gejala otonom dan neuroglukopenia. Gejala otonom terjadi pada konsentrasi glukosa plasma <60 mg/dL (3,3 mmol/L), sedangkan gejala neuroglukopenia terjadi pada konsentrasi glukosa plasma ≤50 mg/dL (2,8 mmol/L). Gejala otonom kemudian dibagi menjadi gejala adrenergik berupa palpitasi, takikardi, ansietas, tremor; dan gejala kolinergik berupa berkeringat, mual, dan lapar. Gejala neuroglukopenia berupa kelemahan, gangguan perilaku, gangguan penglihatan, kebingungan, disartria, pusing, amnesia, letargi, kejang, hilang kesadaran, dan koma. Kematian otak dapat terjadi ketika hipoglikemia terjadi dalam waktu yang lama. Gejala-gejala tersebut sugestif ke arah hipoglikemia, namun non spesifik.^[11] Pendekatan diagnosis hipoglikemia dapat dilakukan dengan *Whipple's Triad* yang terdiri dari keluhan yang berhubungan dengan hipoglikemia, kadar glukosa plasma yang rendah dari hasil pemeriksaan yang akurat, dan perbaikan kondisi setelah konsentrasi gula darah kembali normal^[12].

American Diabetes Association (ADA) membagi hipoglikemia menjadi lima klasifikasi, yaitu *severe hypoglycemia*; *documented symptomatic hypoglycemia*; *asymptomatic hypoglycemia*; *probable symptomatic hypoglycemia*; dan *relative hypoglycemia*. *Severe hypoglycemia* merupakan keadaan rendahnya

koncentrasi glukosa plasma dan membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian karbohidrat, glukagon, dan tindakan resusitasi lain^[1,12,13]. Kondisi hipoglikemia berat berhubungan dengan tingkat mortalitas 3,4 kali lebih tinggi dibandingkan pada individu dengan DM tipe 1 dan 2 yang mengalami hipoglikemia ringan atau tidak pernah mengalami hipoglikemia. Selain itu, komplikasi lain yang dapat muncul berupa penurunan fungsi kognitif pada berbagai tingkatan usia, peningkatan risiko kejadian makrovaskular, dan penurunan kualitas hidup hingga defisit neurologis persisten yang bermanifestasi sebagai ensefalopati^[7,13,14].

Konsentrasi glukosa pada serum memiliki korelasi dengan konsentrasi glukosa di jaringan otak. Transportasi glukosa ke sel neuron terganggu saat konsentrasi glukosa darah berada di bawah 2 mmol/L (~36 mg/dL) menyebabkan konsentrasi glukosa otak dapat mendekati nol^[13]. Gangguan akut terhadap pasokan glukosa ke otak dapat menyebabkan kegagalan fungsi dari otak dan lebih lanjut menyebabkan koma dan kematian. Hipoglikemia berat dapat memperberat gangguan neurokognitif pada pasien dengan diabetes. Pada studi otopsi model hewan dan manusia, kematian akibat hipoglikemia berat menunjukkan bahwa lapisan superfisial korteks serebral, hipokampus, dan nukleus kaudatus dilaporkan terpengaruh^[15].

Oksidasi glukosa merupakan sumber energi utama sistem saraf. Energi akan dilepaskan setelah oksidasi glukosa disimpan dalam *adenosine triphosphate* (ATP) dan kreatin fosfat. Energi kemudian akan dilepaskan saat dibutuhkan. Saat kadar glukosa darah rendah, jumlah energi di jaringan otak akan ikut berkurang dan menyebabkan kelainan metabolisme energi otak yang memicu disfungsi otak yang parah. Keton digunakan sebagai cadangan energi selama waktu yang singkat pada fase awal hipoglikemia, namun jaringan otak tetap sangat bergantung pada pasokan glukosa darah. Hal yang selanjutnya terjadi adalah kematian neuron diikuti perubahan isoelektrik pada pemeriksaan elektroensefalografi (EEG). Gejala klinis muncul seiring dengan penurunan kadar ATP. Perubahan yang terlihat pada HE

yaitu denaturasi dan nekrosis neuron yang luas akibat kurangnya energi diikuti oleh infiltrasi sel glia^[14,16].

Penurunan glukosa juga menyebabkan pelepasan asam amino eksitatori secara masif. Hal tersebut akan menyebabkan edema sitotoksik yang mempengaruhi sel neuron dan sel glial. Edema eksitotoksik menyebar melalui sel neuro-glial dan jalur *transaxonal* atau *trans-synaptic* sepanjang traktus substansia alba. Ketika edema eksitotoksik menyebar secara difus ke hemisfer substansia alba, kerusakan neuron irreversibel terjadi, terutama di korteks serebral dan basal ganglia^[8].

Korteks serebri, hipokampus, serebelum, nukleus kaudatus, dan bagian pallidum otak membutuhkan konsumsi energi yang lebih tinggi. Bagian-bagian otak tersebut sangat sensitif dengan kadar glukosa darah yang rendah dan rentan mengalami kerusakan dibandingkan bagian-bagian lain, seperti thalamus, hipotalamus, batang otak dan nuklei nervus kranialis^[16].

Hal lain yang dapat terjadi yaitu peningkatan aliran darah pada beberapa bagian otak untuk menjaga pasokan glukosa pada bagian otak yang paling membutuhkan selama fase akut hipoglikemia. Hal tersebut merupakan respon adaptif otak terhadap hipoglikemia berulang yang selanjutnya dapat menyebabkan perubahan permanen pada aliran darah beberapa bagian otak. Proses ini kemudian dapat menyebabkan hilangnya autoregulasi suplai darah yang meningkatkan risiko iskemia serebral lokalisata selama episode hipoglikemia^[17].

Faktor risiko yang memperberat EH adalah durasi rendahnya konsentrasi glukosa darah. Semakin rendah dan semakin lama hipoglikemia yang diderita pasien akan semakin meningkatkan kejadian EH. Ensefalopati hipoglikemia berturut-turut paling banyak dijumpai pada pasien yang mengonsumsi obat hipoglikemia yang berlebihan, penyakit gastrointestinal dan penyalahgunaan alkohol. Usia tua dan riwayat penyakit psikologis (demensia, depresi, dan insomnia) juga dikatakan berpengaruh^[7,9].

Ensefalopati hipoglikemia pada beberapa penelitian ditegakkan

berdasarkan temuan klinis berupa penurunan status mental stupor atau koma dan bertahan ≥ 24 jam walaupun telah dilakukan terapi terhadap hipoglikemia^[6,17]. Riwayat penyakit dahulu pasien harus digali apakah pasien memiliki riwayat hipotensi, hipertensi, asidosis, intoksikasi obat, maupun infeksi. Seiring perkembangan penyakit, gejala yang muncul pada pasien dengan EH berupa gejala neurologis fokal, termasuk di dalamnya hemiplegia, hemianopsia, afasia, dan kejang^[16].

Penegakan diagnosis EH harus dilakukan secara tepat dan dapat menyingkirkan kemungkinan penyebab ensefalopati metabolik lain yang ditemukan pada gangguan elektrolit, uremia, gagal hepar, gangguan vitamin, dan dehidrasi^[18]. Pemeriksaan analisis gas darah digunakan untuk mengevaluasi fungsi respirasi, kardiovaskular, dan metabolik^[19].

Pemeriksaan darah lengkap dan biokimia darah dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding ensefalopati. Anemia, leukositosis, leukopenia, trombositosis, trombositopenia dan peningkatan laju endap darah (LED) mengarah kepada penyebab infeksi atau autoimun. Hal ini dapat ditemukan pada kasus anemia, tiroiditis, sindrom nefrotik, penyakit jantung atau keganasan. Pemeriksaan biokimia darah berupa glukosa; fungsi ginjal (urea, kreatinin, dan asam urat); fungsi hepar (bilirubin, *aspartate aminotransferase*, *alanine aminotransferase*, *gamma-glutamyl transpeptidase*, *lactate dehydrogenase*, dan kreatin fosfat); serta kadar elektrolit darah (natrium, kalium, magnesium, dan kalsium)^[19]. Temuan laboratorium yang paling penting pada HE adalah penurunan kadar glukosa darah^[9].

Belum ada korelasi yang jelas antara perubahan EEG, kadar glukosa, dan tingkat kesadaran. Pada hipoglikemia berat dapat diikuti dengan aktivitas theta yang difus pada pasien yang tidak sadar. Peningkatan aktivitas theta dan delta pada hipoglikemia ringan dengan kadar glukosa 50-60 mg/dL mencapai topografi maksimum di regio frontal, sedangkan pada hipoglikemia yang lebih berat menunjukkan tingkat maksimum dari frekuensi lambat ditemukan pada regio centro-temporal

dan parieto-okspital. Pola dari *frontal intermittent rhythmic delta activity* (FIRDA) dapat ditemukan pada pasien dengan hipoglikemia. Pada pasien dengan riwayat kejang parsial kompleks dapat ditemukan gelombang epileptiformis terutama pada pasien dengan DM, serta adanya *focal temporal spike* atau *sharp waves* dapat ditemukan pada kadar glukosa serum <45 mg/dL^[19,20].

Pemeriksaan radiologi seperti MRI serebral, terutama *diffusion-weighted images* (DWI), dapat memberikan informasi yang penting pada penegakkan diagnosis EH. Pemeriksaan MRI pada EH menunjukkan adanya lesi hiperintens simetris pada korteks serebri, hipokampus, kapsula interna, amigdala atau ganglia basalis^[16,21]. Lesi pada korteks tidak mengikuti distribusi aliran darah arteri otak dan cenderung melibatkan daerah parieto-okspital, sedangkan thalamus hampir tidak terpengaruh^[21]. Pada temuan awal, kerusakan otak akibat hipoglikemia pertama kali terjadi di kapsula interna, kemudian menyebar ke substansia alba hemisfer^[8]. Lebih lanjut, temuan gambaran pada EH dapat berupa restriksi difusi pada air yang melibatkan lokasi multipel pada korteks serebri pada pemetaan DWI dan *apparent diffusion coefficients* (ADC) pada pemeriksaan MRI. Restriksi difusi tersebut menyerupai gambaran MRI pada infark iskemik atau *toxic leukoencephalopathy*^[16,22,23]. Pada sebuah penelitian, ditemukan juga gambaran MRI berupa lesi pada substansia alba yang dapat diakibatkan oleh edema eksitotoksik^[8]. Gambaran MRI bersama dengan riwayat penyakit dan gambaran klinis dapat membantu menyingkirkan diagnosis banding dalam penegakan diagnosis EH^[16].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pemeriksaan MRI dapat menunjukkan lokasi lesi pada EH, namun luasnya bagian otak yang terkena tidak secara signifikan berpengaruh dalam luaran klinis pasien. Beberapa temuan klinis pada pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium dapat menjadi faktor prediktif untuk menentukan prognosis penyakit^[8].

Pemeriksaan fisik yang dapat dijadikan faktor prediktif adalah suhu tubuh. Suhu tubuh normal atau lebih

tinggi dapat menjadi faktor prognosis buruk pada pasien EH. Rerata suhu tubuh pasien dengan EH yang memiliki luaran klinis buruk ditemukan lebih tinggi. Studi yang dilakukan menunjukkan hipotermia umum terjadi pada keadaan hipoglikemia berat. Hipotermia yang terjadi merupakan suatu mekanisme kompensasi tubuh yang menunjukkan penurunan kebutuhan energi seiring rendahnya konsentrasi glukosa^[6,9,24].

Hasil pemeriksaan glukosa darah pasien menjadi faktor prediktif EH selanjutnya. Semakin rendah konsentrasi glukosa darah diikuti dengan semakin lama pasien mengalami hipoglikemia dapat berakibat kerusakan neuron yang lebih parah. Sebuah penelitian yang membandingkan antara dua kelompok pasien EH yang memiliki luaran klinis buruk menunjukkan konsentrasi glukosa darah awal lebih rendah (9.0–27.0 mg/dL) dibandingkan dengan kelompok pasien dengan luaran klinis baik (20.0–31.0 mg/dL)^[9].

Hasil pemeriksaan lain yang dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar asam laktat. Prognosis pasien yang lebih buruk didapatkan nilai kadar asam laktat yang rendah. Asam laktat dihasilkan oleh astrosit dan merupakan cadangan energi yang penting untuk neuron. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat efek neuroprotektif terhadap kematian sel neuron yang diinduksi hipoglikemia parah setelah pemberian infus glukosa pada hewan coba tikus sebagai terapi adjuvan hipoglikemia. Efek neuroprotektif tersebut juga ditemukan pada individu sehat. Sebuah penelitian menyebutkan peningkatan kadar asam laktat sebesar 1,7-2,5 mmol/L (N = 0,5-1,6 mmol/L) ditemukan pada kelompok EH yang memiliki prognosis baik. Pada kelompok pembanding, kadar asam laktat cenderung tidak mengalami peningkatan dari nilai normal^[9,25].

4. KESIMPULAN

Hipoglikemia berat menyebabkan terjadinya kerusakan dari otak. Kondisi hipoglikemia yang disertai stupor atau koma yang menetap ≥ 24 jam walaupun telah dilakukan tatalaksana mengarah pada EH. Riwayat penyakit dan gejala klinis bersama dengan pemeriksaan

laboratorium dan radiologi seperti MRI dapat membantu dalam penegakkan diagnosis EH. Beberapa pemeriksaan biokimia darah dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding lainnya. Prognosis pasien dengan EH dapat bervariasi sehingga hasil pemeriksaan fisik dan penunjang diperlukan sebagai faktor prediksi prognosis. Temuan klinis pada pasien, yaitu suhu tubuh, konsentrasi glukosa darah, dan kadar asam laktat dapat menjadi faktor prediktif tersebut.

5. SARAN

Diharapkan studi literatur ini dapat menjadi acuan dalam praktik klinis terhadap pasien dengan ensefalopati hipoglikemia untuk menentukan prognosis penyakit. Rekomendasi untuk pembuatan studi literatur selanjutnya dapat melibatkan lebih banyak referensi dan sumber referensi terbaru. Selanjutnya dapat juga ditambahkan faktor prediktif prognosis lainnya dari pemeriksaan fisik maupun penunjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2015. p.56-9.
- Cryer PE, Davis SN. *Hypoglycemia*. Dalam: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edisi 19. Volume 2. USA: McGraw-Hill, 2015. p.2430-5.
- Mathew P, Thoppil D. *Hypoglycemia* [internet]. USA: StatPearls Publishing. 2020. 01 June 2020 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>>
- Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro Jr R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia Incidence and Awareness among Insulin-treated Patients with Diabetes: the HAT Study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10(83):1-10.
- Barbara G, Megarbane B, Argaud L, Louis G, Lerolle, Schneider F, et al. Functional Outcome of Patients with Prolonged Hypoglycemic Encephalopathy. *Ann Intensive Care*. 2017;7(54):1-9.
- Saikawa R, Yamada H, Suzuki D, Amamoto M, Matsumoto Y, Funazaki S, et al. Risk Factors of Hypoglycemic Encephalopathy and Prolonged Hypoglycemia in Patients with Severe Hypoglycemia. *J Clin Med Res*. 2019;11(3):213-8.
- Jeon JY, Kim SR, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Lee JD, et al. Risk Factors of Severe Hypoglycemia Requiring Medical Assistance and Neurological Sequelae in Patients with Diabetes. *Medicine*. 2016;95(47):1-7.
- Johkura K, Nakae Y, Kudo Y, Yoshida TN, Kuroiwa Y. Early Diffusion MR Imaging Findings and Short-term Outcome in Comatose Patients with Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):904-9.
- Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, et al. Predictors of Outcome in Hypoglycemic Encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2)-199-203.
- Hamdi O. *Hypoglycemia* [internet]. USA: Medscape. 2019. 01 June 2020 <<https://emedicine.medscape.com/article/122122-overview#showall>>
- Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and Management of Hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):37-47.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of A Workgroup of The American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845-59.
- Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127(10 Supp):S17-S24.
- Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Juttler E. Hypoglycemic Encephalopathy: A Case Series and Literature Review on Outcome Determination. *J Neurol*. 2012;259(10):2172-81.
- Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B, et al. Hypoglycemia:

- The Neglected Complication. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):819-34.
16. Ren S, Chen Z, Liu M, Wang Z. The Radiological Findings of Hypoglycemic Encephalopathy. *Med.* 2017;96(43):11-9.
 17. Ahmed B, Khan MN. Hypoglycemia: Its Effect on Patients with Diabetes. *MEJFM.* 2019;17(9):16-23.
 18. Lynch RJ. *Encephalopathy: Types, Causes, Symptoms, and Treatment.* LECON Primary Care Conference; 7 March 2020; Florida. USA: Lake Erie Integrated Geriatric Health Team, 2020.
 19. Berisavac II, Jovanovic DR, Padjen VV, Ercegovac MD, Stanarcevic PDJ, Budimkic-Stefanovic MS, et al. How to Recognize and Treat Metabolic Encephalopathy in Neurology Intensive Care Unit. *Neurol India.* 2017;65(1):123-8.
 20. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. The Electroencephalography of Encephalopathy in Patients with Endocrine and Metabolic Disorders. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(5):505-16.
 21. Kuriyama A, Sato K. Hypoglycemic Encephalopathy. *CMAJ.* 2015;187(14):437.
 22. Chuang KI, Hsieh KLC, Chen CY. Hypoglycemic Encephalopathy Mimicking Acute Ischemic Stroke in Clinical Presentation and Magnetic Resonance Imaging: A Case Report. *BMC Medical Imaging.* 2019;19(11):1-5
 23. Choy K, Alukaidey S. Hypoglycemic Encephalopathy: A Neurologic Manifestation of Hypoglycemia. *Int J Clin Med Imaging.* 2017;4(5):4-5.
 24. Shin BS, Won SJ, Yoo BH, Kauppinen TM, Suh SW. Prevention of Hypoglycemia-induced Neuronal Death by Hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(2):390-402.
 25. Won SJ, Jang BG, Yoo BH, Sohn M, Lee MW, Choi BY, et al. Prevention of Acute/Severe Hypoglycemia-induced Neuron Death by Lactate Administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(6):1086-96.

HUBUNGAN KEBIASAAN MEROKOK DAN KONSUMSI KAFEIN DENGAN KEJADIAN OSTEOPOROSIS PADA USIA LANJUT

Dwi Nonita Nugraheni¹, Sri Wahyu Basuki², Anika Candrasari², Budi Hernawan²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Dwi Nonita Nugraheni

Email author:

j500170046@student.ums.ac.id

Riwayat Artikel

Diterima: 21 Maret 2021

Selesai revisi: 5 Juli 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.368

Pendahuluan: Osteoporosis merupakan penyakit gangguan metabolik pada tulang yang ditandai dengan penurunan massa tulang, sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah. Kebiasaan merokok menjadi faktor risiko terjadinya osteoporosis, karena pada perokok akan kehilangan massa tulang lebih cepat dibandingkan bukan perokok. Asupan kafein berlebih dikaitkan dengan efek negatif kafein pada homeostasis tulang. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kebiasaan merokok dan konsumsi kafein dengan kejadian osteoporosis pada usia lanjut.

Metode: Desain penelitian ini adalah studi literatur atau *literature review*. Penelitian ini mengambil sumber dari *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci: (*smoking OR smoking habits*) AND (*caffeine OR caffeine consumption OR drink coffee*) AND (*osteoporosis*) AND (*elderly OR aged*). Hasil pencarian didapatkan 1.136 artikel, dan setelah duplikat dihilangkan tersisa 1.104 artikel. Selanjutnya, diidentifikasi berdasarkan judul, abstrak, dan kelayakan yang sesuai dengan kriteria restriksi, didapatkan 8 artikel yang direview.

Pembahasan: Hasil penelitian dari artikel menyatakan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko osteoporosis. Konsumsi kafein tinggi berisiko osteoporosis, sedangkan konsumsi kafein rendah hingga sedang dapat menurunkan risiko osteoporosis.

Simpulan: Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dan mengkonsumsi tinggi kafein terhadap risiko osteoporosis pada usia lanjut.

Kata Kunci: Kafein, Kebiasaan merokok, Lansia, Osteoporosis

RELATIONSHIP OF SMOKING HABITS AND CONSUMING CAFFEINE WITH OSTEOPOROSIS EVENTS IN ADVANCED AGE

ABSTRACT

Background: Osteoporosis is a disease of metabolic disorders in the bones characterized by a decrease in bone mass, so that bones become brittle and break easily. Smoking habits a risk factor for osteoporosis, because smokers lose bone mass faster than nonsmokers. Excessive caffeine intake is associated with the negative effect of caffeine on bone homeostasis. The purpose of this study was to analyze the relationship between smoking and caffeine consumption and the incidence of osteoporosis in the elderly.

Methods: The design of this research is a literature study or literature review. This study draws sources from Pubmed, Science Direct, and Google Scholar with the keywords: (smoking OR smoking habits) AND (caffeine OR caffeine consumption OR drink coffee) AND (osteoporosis) AND (elderly OR aged). The search results found 1,136 articles, and after the duplicates were removed 1,104 articles were left. Furthermore, identified based on the title, abstract, and eligibility in accordance with the restriction criteria, 8 articles were reviewed.

Discussion: The research results from the article stated that smoking can increase the risk of osteoporosis. High caffeine consumption is at risk of osteoporosis, while low to moderate caffeine consumption can reduce the risk of osteoporosis.

Conclusion: Based on the results of the research that has been done, it can be concluded that there is a significant relationship between smoking habits and high consumption of caffeine on the risk of osteoporosis in the elderly.

Keywords: Caffeine, Smoking habits, Elderly, Osteoporosis

1. PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan penyakit yang tidak terdeteksi secara dini.¹ WHO menyebutkan bahwa osteoporosis menduduki peringkat kedua setelah penyakit kardiovaskular sebagai masalah kesehatan global.² Di seluruh dunia jumlah penderita osteoporosis mencapai 200 juta penduduk dan di Amerika Serikat 1,5 juta kasus patah tulang terjadi setiap tahunnya.³ WHO melaporkan bahwa penduduk dunia usia ≥ 50 tahun paling banyak mengalami fraktur osteoporosis terjadi di Eropa yaitu sebesar 34,8% dan Asia Tenggara menempati urutan ketiga dengan jumlah 17,4%.⁴ Perhimpunan Osteoporosis Indonesia melaporkan bahwa prevalensi osteoporosis di Indonesia usia di atas 50 tahun pada wanita sebesar 32,3%, sedangkan pada pria sebesar 28,8%.⁵

Kejadian osteoporosis meningkat seiring bertambahnya populasi usia lanjut.⁶ Sebesar 19,7% dari jumlah lansia atau sekitar 3,6 juta orang di Indonesia menderita

osteoporosis, sementara itu di Yogyakarta terdapat 23,5% lansia mengalami osteoporosis.⁷ Penelitian Afni & Hanafi (2019), menunjukkan bahwa lansia berusia >65 tahun 9 kali lebih berisiko mengalami osteoporosis dibandingkan lansia usia ≤ 65 tahun dan perempuan memiliki risiko 4 kali lebih besar mengalami osteoporosis dibandingkan laki-laki.⁸

Osteoporosis pada lansia dapat terjadi karena beberapa faktor, seperti ras atau genetik, jenis kelamin, penurunan hormon, postur tubuh kecil, kurang aktivitas fisik, kebiasaan merokok, kurang paparan sinar matahari, asupan kalsium rendah, konsumsi kafein dan alkohol, minuman bersoda, konsumsi obat-obatan jangka panjang, dan diabetes mellitus.⁹

Peningkatan proporsi merokok pada masyarakat setiap hari dari tahun 2007-2013 sebesar 23,7% - 24,3%. Peningkatan konsumsi rokok berpengaruh terhadap tingginya beban penyakit akibat rokok dan bertambahnya angka kematian.¹⁰ Menurut WHO,

kebiasaan merokok menjadi faktor risiko terjadinya osteoporosis karena pada perokok akan kehilangan massa tulang lebih cepat dibandingkan bukan perokok.¹¹ Berdasarkan penelitian Suarni (2017), diketahui bahwa merokok menyebabkan terjadinya osteoporosis pada lansia sebesar 40%. Penelitian Dimiyati (2017), dengan uji *chi-square* didapatkan $p=0,047$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat hubungan signifikan antara kebiasaan merokok dengan kejadian osteoporosis dan hasil perhitungan OR didapatkan 3,121 ($1,133<OR<8,603$) berarti kebiasaan merokok berat pada lansia memiliki peluang 3,121 kali untuk terjadi osteoporosis dibandingkan dengan kebiasaan merokok ringan.¹²

Asupan kafein berlebih dikaitkan dengan efek kafein pada homeostasis tulang. Kafein dapat meningkatkan ekskresi kalsium sehingga berpotensi terjadinya osteoporosis.¹³ Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian (2016) menyebutkan rata-rata pertumbuhan konsumsi kopi di Indonesia dari tahun 2016-2020 sebesar 2,49% dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya.¹⁴ Penelitian Kiaonarni *et al.* (2012) menyatakan bahwa faktor terjadinya osteoporosis pada wanita lansia akibat pecandu kopi sebesar 29%.¹⁵ Penelitian Parinduri *et al.* (2017), dengan uji *chi-square* didapatkan $p=0,028$ ($p<0,05$) berarti terdapat hubungan yang signifikan antara konsumsi kafein dengan kepadatan tulang.¹⁶

Penelitian Juniarsana & Wiardani (2012) dengan uji statistik menyebutkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dan minum kopi pada lansia terhadap risiko osteoporosis ($p>0,05$). Penelitian Verinda & Herwana (2020), dengan uji *Fisher* menyatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara asupan kafein total dengan kepadatan tulang ($p=0,419$) dan dengan uji *chi-square* juga tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p=0,728$; $p>0,05$).

Berdasarkan uraian di atas dan beberapa penelitian yang sudah

dilakukan masih terdapat pro dan kontra, maka dari itu penulis tertarik untuk melakukan analisis studi *literatur review* tentang hubungan kebiasaan merokok dan konsumsi kafein dengan kejadian osteoporosis pada usia lanjut.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Literatur Review*. Studi *literatur review* merupakan penelitian kepustakaan dengan membaca berbagai buku, artikel, dan terbitan-terbitan yang berkaitan dengan suatu topik penelitian untuk menghasilkan tulisan berkaitan dengan topik tersebut.¹⁷

Penelitian dilakukan dengan melakukan pencarian di internet. Database yang digunakan meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci: (*smoking OR smoking habits*) AND (*caffeine OR caffeine consumption OR drink coffee*) AND (*osteoporosis*) AND (*elderly OR aged*).

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *narrative review*, yaitu dengan mengelompokkan data hasil skrining sesuai dengan kriteria inklusi, kemudian dijadikan dalam bentuk tabel yang meliputi nama dan tahun terbit artikel, subjek penelitian, judul penelitian, metode penelitian, dan ringkasan hasil penelitian. Selanjutnya, data dilakukan pembahasan dan kesimpulan.

3. HASIL PENELITIAN

Proses pemilihan artikel dilakukan dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) yang terdiri dari beberapa langkah yaitu identifikasi, skrining, uji kelayakan, dan inklusi. Total pencarian yang didapatkan dari database *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* sebanyak 1.136 artikel, lalu setelah duplikat dihilangkan tersisa 1.104 artikel. Kemudian diidentifikasi berdasarkan judul, abstrak, dan kelayakan yang sesuai dengan kriteria restriksi, didapatkan 8 artikel yang direview.

Tabel 1. Analisa Narrative

Author, Tahun Penelitian	Subjek Penelitian	Judul	Metode Penelitian	Hasil
Trevisan <i>et al.</i> , 2019	1.067 wanita pascamenopause	<i>The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women</i>	<i>Cross-sectional - prospective study</i>	Mengalami patah tulang belakang meningkat 74% (interval kepercayaan 95%: 1,07-2,83) dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok.
Marques <i>et al.</i> , 2018	2.673 orang dewasa tua (55,9% wanita), berusia 66-92 tahun	<i>Cigarette smoking and hip volumetric bone mineral density and cortical volume loss in older adults: The AGES-Reykjavik study</i>	<i>Reykjavik study</i>	Perokok saat ini memiliki kehilangan vBMD trabekuler, vBMD integral, yang lebih besar secara signifikan dibandingkan dengan perokok yang tidak pernah merokok.
Yang <i>et al.</i> , 2015	1.817 peserta usia 30-90 tahun	<i>Associations between frequency of coffee consumption and osteoporosis in Chinese postmenopausal women</i>	<i>Cross-sectional study</i>	Frekuensi asupan kopi sedang secara independen dan signifikan terkait dengan osteoporosis ($p < 0,001$).
H. C. Chang <i>et al.</i> , 2018	2.682 peserta terdiri dari 1.195 laki-laki dan 1.487 perempuan (706 premenopause dan 781 pascamenopause)	<i>Does coffee drinking have beneficial effects on bone health of Taiwanese adults? A longitudinal study</i>	<i>Longitudinal study</i>	Minum kopi sedang dan tinggi dikaitkan dengan <i>T-score</i> yang lebih tinggi, hasil signifikan pada peminum tinggi ($\beta = 0,158$; $P = 0,0038$), uji tren linier ($P = 0,0046$). Pria peminum kopi tinggi hasil signifikan ($\beta = 0,237$; $P = 0,0067$), uji tren ($P = 0,0161$). Wanita pascamenopause hasil signifikan untuk minum kopi tinggi ($\beta = 0,233$; $P = 0,0355$) dan minum

				kopi sedang ($\beta=0,234$; $P=0,0152$), uji tren linier ($P=0,0108$).
Choi <i>et al.</i> , 2016	4.066 wanita pascamenopause (usia rata-rata 62,6 tahun)	<i>The Benefit of Bone Health by Drinking Coffee among Korean Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Analysis of the Fourth & Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys</i>	Cross-sectional study	BMD meningkat dengan asupan kopi yang lebih tinggi dari leher femoralis (P tren = 0,019) dan tulang belakang lumbal (P tren = 0,051).
Yu <i>et al.</i> , 2016	Lebih dari 3.000 peserta (laki-laki dan wanita) usia 30-90 tahun	<i>Subjective evaluation of the frequency of coffee intake and relationship to osteoporosis in Chinese men</i>	Cross-sectional study	Korelasi positif antara frekuensi asupan kopi dan T -score ($\beta=0,211$; $P=0,024$).
Zhaoli Dai <i>et al.</i> , 2018	63.257 populasi dengan pria ($n=27.959$) dan wanita ($n=35.298$), berusia 45-74 tahun	<i>Coffee and tea drinking in relation to risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study</i>	Cohort-prospective study	Peminum kopi ≥ 4 cangkir/hari, memiliki risiko tinggi lebih signifikan untuk terjadi patah tulang pinggul (95% CI) [HR: 1,32 (1,07, 1,63)] di seluruh analisis kelompok, [HR: 1,46 (1,01, 2,10)] untuk pria dan [HR: 1,33 (1,02, 1,72)] untuk wanita. Di antara wanita menopause yang minum 2-3 cangkir/hari dikaitkan dengan risiko rendah [HR: 0,88 (0,76, 1,01)] dan minum ≥ 4 cangkir/hari dikaitkan dengan risiko tinggi [HR: 1,31 (1,00, 1,71)].
Ugurlu <i>et al.</i> , 2015	175 wanita pascamenopause di atas 35 tahun	<i>Assessment of smoking for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women</i>	Statistical Package	Hasil T -score femur ($-0,78 \pm 1,07$ vs. $-0,32 \pm 1,56$) dan T -score vertebra ($-2,26 \pm 1,23$ vs. $-1,82 \pm 1,04$) secara signifikan lebih rendah pada wanita perokok dibandingkan wanita yang tidak

merokok ($p < 0,05$).

4. PEMBAHASAN

Osteoporosis merupakan kelainan pada tulang yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang yang menyakibatkan peningkatan kerapuhan dan terjadi patah tulang.¹⁸

Pengukuran BMD (*Bone Mineral Density*) digunakan dalam mendiagnosis osteoporosis. Menurut WHO, seseorang didiagnosis osteoporosis apabila pada pemeriksaan BMD nilai dari *T-score* menunjukkan hasil $\leq -2,5$.¹⁹ Faktor gaya hidup seperti merokok berakibat buruk terhadap rendahnya kepadatan mineral tulang (BMD).²⁰ Hubungan merokok dan BMD telah dijelaskan dalam penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian Marques *et al.* (2018) mencatat bahwa merokok berkaitan dengan vBMD yang lebih rendah. Merokok juga berdampak terhadap *T-score*, dalam penelitian Ugurlu *et al.* (2015) menunjukkan bahwa merokok berdampak pada penurunan *T-score* femur dan vertebra daripada wanita bukan perokok.²¹

Salah satu faktor risiko osteoporosis yang dapat dimodifikasi yaitu merokok, dimana ini merupakan faktor risiko paling berpengaruh terhadap kesehatan tulang. Merokok dapat memberikan dampak negatif pada kesehatan tulang dengan mekanisme ganda. Pertama, yaitu dengan memberikan efek toksik langsung pada osteoblas dan aliran darah yang akan mempengaruhi kesehatan tulang dan menyebabkan risiko patah tulang terutama tulang femur. Kedua, yaitu berkaitan dengan efek tidak langsung pada tulang yang dapat mempengaruhi hormon seks sehingga dapat menghambat aksis vitamin D-PTH pada wanita pascamenopause, dimana vitamin D-PTH berperan dalam pengaturan homeostasis kalsium dan fosfat. Pada perokok menunjukkan nilai PTH rata-rata lebih rendah daripada mantan perokok dan orang yang tidak pernah merokok. Penelitian Trevisan *et al.* (2019) menyebutkan bahwa merokok memiliki efek negatif terhadap kepadatan mineral tulang wanita pascamenopause sehingga berisiko mengalami patah tulang belakang.²²

Konsumsi kopi dikaitkan dengan peningkatan faktor risiko patah tulang osteoporosis. Kopi mengandung senyawa yang kompleks termasuk kafein di dalamnya.

Frekuensi konsumsi kopi penting untuk menentukan hubungan konsumsi kopi dan kesehatan tulang. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa konsumsi kopi berlebih dikaitkan dengan risiko osteoporosis.²³ Asupan kafein tinggi terbukti menghambat pembentukan tulang dan menurunkan kepadatan mineral tulang. Penelitian Zhaoli Dai *et al.* (2018) menyebutkan bahwa asupan tinggi kafein dapat meningkatkan risiko patah tulang pinggul pada pria dan wanita, sedangkan asupan kafein sedang dapat menurunkan risiko terhadap osteoporosis pada wanita pascamenopause.²⁴ Penelitian Yang *et al.* (2015) menunjukkan bahwa frekuensi asupan kopi berhubungan secara independen dan signifikan terhadap osteoporosis. Asupan kopi dalam jumlah tinggi akan meningkatkan ekskresi kalsium dalam urin, sedangkan asupan kopi dalam jumlah sedang berisiko lebih rendah terhadap osteoporosis dan bermanfaat dalam pencegahan osteoporosis.

Mekanisme manfaat kopi bagi kesehatan tulang masih belum jelas diketahui. Penelitian H. C. Chang *et al.* (2018) yang pertama menunjukkan efek perlindungan dari minum kopi dengan risiko osteoporosis pada wanita pascamenopause. Minum kopi secara bermakna dihubungkan dengan *T-score* yang lebih tinggi, dimana peningkatan massa tulang dapat berfungsi sebagai pencegahan terhadap pengeroposan tulang. Penelitian Choi *et al.* (2016) menyatakan bahwa konsumsi kopi meningkat diikuti peningkatan BMD leher femur dan tulang belakang.²⁵

5. SIMPULAN

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok terhadap risiko osteoporosis pada usia lanjut.
2. Terdapat hubungan yang signifikan antara mengkonsumsi tinggi kafein terhadap risiko osteoporosis pada usia lanjut.

6. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai berbagai faktor risiko lain penyebab osteoporosis dan manfaat kopi terhadap kesehatan tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yusni Y, Rahman S. Kebiasaan konsumsi kopi teratur dan pengaruhnya terhadap resorpsi tulang: C-telopeptida dan kalsium serum pada olahragawan. *J Gizi Indones (The Indones J Nutr)*. 2019;7(2):92-98. doi:10.14710/jgi.7.2.92-98
2. Sani N, Yuniastini Y, Putra A, Yuliyana Y. Tingkat Pengetahuan Osteoporosis Sekunder dan Perilaku Pencegahan Mahasiswa Universitas Malahayati. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2020;11(1):159-163. doi:10.35816/jiskh.v11i1.236
3. Cheraghi P, Cheraghi Z, Bozorgmehr S. The Prevalence and risk factors of osteoporosis among the elderly in Hamadan province: A cross sectional study. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;2018:648-652. doi:10.14196/mjiri.32.111
4. Pradipta DR, Dieny FF. Asupan Protein Yang Kurang Sebagai Faktor Risiko Kepadatan Tulang Rendah Pada Wanita Pascamenopause. *J Nutr Coll*. 2014;3(4):620-630. doi:10.14710/jnc.v3i4.6861
5. Luthfie NAM, Herwana E. Asupan isoflavin yang tinggi meningkatkan kepadatan tulang pada perempuan pascamenopause. *J Biomedika dan Kesehatan*. 2019;2(4):132-137. doi:10.18051/jbiomedkes.2019.v2.132-137
6. Suarni L. SOSIAL LANJUT USIA DI WILAYAH BINJAI TAHUN 2017 Factors Causing Osteoporosis Disease on Elderly in Service Age Social UPT in Binjai Region 2017 Dosen Akademi Keperawatan Sehat Binjai. *J Ris Hesti Medan*. 2017;2(1):60-65.
7. Soke YE, Judha M, Amestiasih T. Hubungan Pengetahuan Lansia Tentang Osteoporosis Dengan Perilaku Mengonsumsi Makanan Berkalsium Di Panti Wredha X Yogyakarta. *J Keperawatan Respati*. 2016;3(1):66-71.
8. Afni R, Hanafi A. Risiko Osteoporosis pada Lansia Di UPT Panti Sosial Tresna Werdha Khusnul Khotimah Pekanbaru. *Risiko Osteoporosis Pada Lansia Di Upt Panti Sos Tresna Werdha Khusnul Khotimah Pekanbaru*. 2019;3(1):16-21.
9. Hidayah N, Kholidah D, Mustafa A. Edukasi Gizi Dengan Media Booklet Terhadap Tingkat Pengetahuan, Asupan Kalsium Dan Aktivitas Fisik Untuk Mencegah Osteoporosis Pada Lansia. *J Pendidik Kesehat*. 2019;8(1):79-92.
10. Kemenkes. Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia. Published online 2014:1-11.
11. Juniarsana IW, Wiardani dan NK. Hubungan Kebiasaan Minum Kopi Dan Merokok Terhadap Kejadian Osteoporosis Pada Lansia Di Denpasar. *J Ilmu Gizi*. 2012;3(1):38-44.
12. Dimiyati KF. Correlations Between Physical Activity, Smoking Habit And Attitude In Elderly With Incidence of Osteoporosis. *J Berk Epidemiol*. 2017;5(1):107. doi:10.20473/jbe.v5i12017.107-117
13. Verinda S, Herwana E. Asupan kafein dari kopi dan teh serta hubungannya dengan kepadatan tulang pada perempuan pascamenopause. *J Biomedika dan Kesehatan*. 2020;3(2):70-76. doi:10.18051/jbiomedkes.2020.v3.70-76
14. Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian KP. Outlook Kopi Komoditas Pertanian Subsektor Perkebunan. *Pus Data Dan Sist Inf Pertan Sekr Jenderal*. Published online 2016:116. <http://perpustakaan.bappenas.go.id/lontar/opac/themes/bappenas4/templateDetail.jsp?id=167009&lok>

- asi=lokal
15. Kiaonarni OW, Adin M, S EN, Eko a C, Irine C. Faktor Penyebab Terjadinya Osteoporosis Pada Wanita Lansia. *J Keperawatan*. 2012;5(3):131-134.
 16. Parinduri FK, Rahfiludin MZ, P SF. Hubungan Asupan Kalsium, Vitamin D, Fosfor, Kafein, Aktivitas Fisik Dengan Kepadatan Tulang Pada Wanita Dewasa Muda (Studi Kasus Pada Mahasiswi S1 Reguler Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro Angkatan 2014). *J Kesehat Masy*. 2017;5(4):664-674.
 17. Marzali A. ETNOSIA. *J Etnogr Indones*. 2016;1(2):27-36.
 18. Chang HC, Hsieh CF, Lin YC, et al. Does coffee drinking have beneficial effects on bone health of Taiwanese adults? A longitudinal study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-10. doi:10.1186/s12889-018-6168-0
 19. Setyohadi B, Hutagalung EU, Adam JMF, et al. Summary of Indonesian Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2012;27(2):147-150. doi:10.15605/jafes.027.02.02
 20. Ugurlu U, Nayki U, Nayki C, Ulug P, Kulhan M, Yildirim Y. Assessment of smoking for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;128(3-4):114-119. doi:10.1007/s00508-015-0867-7
 21. Marques EA, Elbejjani M, Gudnason V, et al. Cigarette smoking and hip volumetric bone mineral density and cortical volume loss in older adults: The AGES-Reykjavik study. *Bone*. 2018;108:186-192. doi:10.1016/j.bone.2018.01.014
 22. Trevisan C, Alessi A, Girotti G, et al. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom*. 2019;23(3):1-9. doi:10.1016/j.jocd.2019.07.007
 23. Yang P, Zhang XZ, Zhang K, Tang Z. Associations between frequency of coffee consumption and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15958-15966.
 24. Zhaoli Dai, Jin A, Soh AZ, Ang L-W, Yuan J-M, Koh W-P. Coffee and tea drinking in relation to risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *HHS Public Access*. 2018;176(10):1-17. doi:10.1016/j.bone.2018.04.010.Coffee
 25. Choi E, Choi KH, Park SM, Shin D, Joh HK, Cho E. The benefit of bone health by drinking coffee among Korean postmenopausal women: A cross-sectional analysis of the fourth & fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *PLoS One*. 2016;11(1):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0147762

POTENSI BIOSUPLEMEN SINBIOTIK DALAM SOYGURT SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PASIEN NEFROPATI DIABETIK

Ratna dwi krismondani,¹

¹Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UPN veteran Jakarta, Jakarta

²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, UPN Veteran Jakarta, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

ratna krismondani

Email author:

dwi801607@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 11 April 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.373

Pendahuluan: Saat ini prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 di seluruh dunia mencapai proporsi pandemik yang menyerang lebih dari 8% populasi global (hampir lebih dari 350 juta orang) dan akan meningkat menjadi lebih dari 550 juta orang pada tahun 2035. Hiperglikemia persisten pada pasien diabetes melitus dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis yang disebut nefropati diabetik. Diperkirakan 25% hingga 40% penderita diabetes melitus akan berkembang menjadi nefropati diabetik secara progresif setelah 15 tahun durasi penyakitnya terjadi dan 20 % pasien nefropati diabetik akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage kidney disease* (ESKD) yang membutuhkan transpalantasi organ atau dialisis. Intervensi terapeutik yang diberikan untuk pasien DM dengan nefropati diabetik belum dapat mencegah progresifitas kerusakan ginjal. Penelitian akhir-akhir ini menemukan potensi dari biosuplemen sinbiotik soygurt sebagai terapi adjuvant yang potensial untuk pasien nefropati diabetik.

Pembahasan: Soygurt merupakan biosuplemen yang berasal dari susu kedelai yang difermentasikan. Potensinya sebagai terapi adjuvant pada pasien nefropati diabetik melalui dua mekanisme yaitu mekanisme langsung dan tidak langsung. Pada mekanisme langsung bermanfaat dalam memperbaiki dan mencegah kerusakan ginjal dengan berperan sebagai antioksidan, menghambat pelepasan mediator inflamasi dan faktor koagulasi darah, serta memperbaiki dan menghambat terjadinya fibrosis pada ginjal. Sedangkan pada mekanisme tidak langsung bermanfaat dalam menurunkan faktor risiko terjadi komplikasi diabetes melitus pada ginjal seperti obesitas, resistensi insulin, hiperglikemi, hipertensi dan dislipidemia.

Simpulan: Biosuplemen sinbiotik soygurt memiliki potensi yang besar dalam mencegah progresifitas dan memperbaiki faktor risiko kerusakan ginjal pada pasien nefropati diabetik.

Kata Kunci: Nefropati Diabetik, Soygurt, Sinbiotik

POTENTIAL OF SYNBIOTIC BIOSUPLEMEN IN SOYGURT AS ADJUVANT THERAPY IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

ABSTRACT

Background: Prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) worldwide reaches a pandemic proportion that affects more than 8% of the global population (350 million people) and will increase to more than 550 million people by 2035. Persistent hyperglycemia in diabetic mellitus patients can develop into a chronic kidney disease called diabetic nephropathy. It is estimated that 25% to 40% of diabetic mellitus patients will develop into diabetic nephropathy progressively after 15 years of the duration of the disease and 20% of diabetic nephropathy patients will develop into end stage kidney disease (ESKD) that requires organ transplanation or dialysis. Therapeutic interventions given to DM patients with diabetic nephropathy have not been able to prevent the progressiveness of renal damage. Recent research has found the potential of soygurt synbiotic biosuplemen as a potential adjuvant therapy for diabetic nephropathy patients.

Discussion: Soygurt is a biosuplemen derived from fermented soy milk. Its potential as adjuvant therapy in diabetic nephropathy patients through two mechanisms is a direct and indirect mechanism. In direct mechanisms useful in repairing and preventing kidney damage by acting as an antioxidant, inhibiting the release of inflammatory mediators and blood coagulation factors, as well as improving and inhibiting the occurrence of fibrosis in the kidneys. While indirect mechanisms are useful in lowering risk factors for complications of diabetes mellitus in the kidneys such as obesity, insulin resistance, hyperglycemic, hypertension and dyslipidemia.

Conclusion: Soygurt synbiotic biosuplemen have great potential in preventing progressiveity and improving risk factors for kidney damage in diabetic nephropathy patients.

Keywords: Diabetic Nephropathy, Soygurt, Synbiotic

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak dapat memproduksi cukup hormon insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif^[1]. Saat ini prevalensi diabetes melitus di seluruh dunia mencapai proporsi pandemik yang menyerang lebih dari 8% populasi global (hampir lebih dari 350 juta orang) dan akan meningkat menjadi lebih dari 550 juta orang pada tahun 2035^[2]. Diabetes melitus yang kronis dengan kontrol glukosa yang buruk dapat menimbulkan komplikasi pada banyak organ. Salah satu organ yang terpengaruh akibat hiperglikemia kronis adalah ginjal.

Ginjal merupakan organ yang terletak retroperitoneal berbentuk seperti kacang yang berfungsi untuk menghasilkan urin dan membuang sisa metabolisme tubuh yang bersifat toksik^[3]. Hiperglikemia persisten pada pasien diabetes melitus dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis yang disebut nefropati diabetik. Diperkirakan 25 % hingga 40% penderita diabetes melitus akan berkembang menjadi nefropati diabetik secara progresif setelah 15 tahun durasi penyakit terjadi dan 20% pasien nefropati diabetik akan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir atau *end stage kidney disease* (ESKD) yang membutuhkan transplantasi organ atau dialysis^[4].

End stage kidney disease (ESKD) merupakan penyebab utama kematian pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik^[4]. Baik DM tipe 2 dan tipe 1 dapat berkembang menjadi nefropati diabetik namun, pada DM tipe 2 prevalensi nefropati diabetik yang berkembang menjadi ESKD jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan DM tipe 1. Akan tetapi karena prevalensi DM tipe 2 lebih tinggi jika dibandingkan dengan DM tipe 1 menyebabkan sebagian besar ESKD terjadi pada pasien DM tipe 2^[5,6].

Pengobatan terhadap nefropati diabetik saat ini ditujukan untuk mengontrol gula darah dan faktor risiko yang dapat memperparah komplikasi kerusakan ginjal seperti resistensi insulin, hiperglikemia, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia^[7]. Pasien diabetes melitus dengan nefropati

diabetik diharuskan untuk mengonsumsi obat anti diabetes secara teratur, mengontrol tekanan darah, mengonsumsi obat penurun kadar lipid dan menjalankan gaya hidup yang sehat. Intervensi pengobatan tersebut diharapkan dapat menunda perkembangan nefropati diabetik^[7]. Faktanya, meskipun intervensi terapeutik di atas telah dijalankan dengan baik, angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik masih tetap tinggi dan sebagian besar pasien dengan nefropati diabetik tetap berkembang menjadi gagal ginjal stadium akhir (ESKD)^[7]. Pemberian beberapa jenis obat-obatan tersebut dalam jangka waktu yang panjang juga dapat menurunkan efektifitas dari kerja obat dan menimbulkan efek samping terhadap tubuh serta meningkatkan beban ekonomi yang ditanggung oleh individu, keluarga maupun pemerintah. Gaya hidup yang sehat tetap merupakan strategi utama dalam pengobatan nefropati diabetik melalui olahraga teratur dan pengaturan pola makan.

Saat ini, mulai dikembangkan penelitian yang bertujuan untuk menguji efektifitas dari biosuplemen sinbiotik terhadap pasien nefropati diabetik^[8]. Salah satu biosuplemen yang aman dikonsumsi oleh pasien nefropati diabetik adalah soygurt. Soygurt merupakan kombinasi probiotik *Lactobacillus sp* dengan susu kedelai^[9]. Kedelai merupakan tanaman yang mudah diperoleh dengan harga yang terjangkau dan Indonesia merupakan negara dengan jumlah produksi kedelai mencapai 0,9 juta ton pada tahun 2020. Biji kedelai mengandung oligosakarida yang berperan sebagai prebiotik^[10] dan *isoflavone* sekitar 128 mg – 380 mg/100 gram, dimana kandungan *isoflavone* ini akan meningkat jika pengolahan kedelai menggunakan teknik fermentasi^[11]. Biji kedelai juga rendah akan kandungan fosfor sehingga sangat aman untuk dikonsumsi oleh pasien nefropati diabetik yang harus membatasi konsumsi fosfor dalam makanan.

Pengolahan biji kedelai menjadi soygurt yang mengandung probiotik dari bakteri *Lactobacillus sp* dapat bekerja secara sinergis^[11]. Penelitian sebelumnya menyatakan pemberian soygurt pada pasien nefropati diabetik

dapat meningkatkan sensitifitas insulin, menurunkan tekanan darah, mencegah obesitas, memperbaiki kondisi dislipidemia, menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi, sebagai antioksidan, anti fibrotik, dan menurunkan kadar faktor koagulasi sehingga pemberian biosuplemen sinbiotik yang berasal dari soygurt dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik.

2. PEMBAHASAN

Ginjal merupakan organ berbentuk kacang merah berukuran kira-kira 11x7x6 cm yang terletak retroperitoneal di kanan dan kiri tulang belakang, di bawah hati dan limpa^[12]. Kedua ginjal terletak di sekitar vertebra T12 hingga L3. Secara anatomi ginjal terdiri dari korteks pada bagian luar dan medula pada bagian dalam. Ginjal dibungkus oleh jaringan ikat longgar yang disebut kapsula. Unit fungsional dari ginjal disebut nefron yang berjumlah lebih dari satu juta dalam satu ginjal^[12,13]. Nefron berfungsi sebagai regulator air dan zat terlarut terutama elektrolit dalam tubuh dengan cara menyaring darah yang melalui arteri renalis kemudian mereabsorpsi zat terlarut yang masih dibutuhkan oleh tubuh serta mengeluarkan sampah metabolisme seperti urea, kreatinin, asam urat dan zat kimia asing^[12,13]. Ginjal juga berperan sebagai organ endokrin dengan mensekresikan hormon renin dan eritropoietin^[12].

Nefropati diabetik merupakan kelainan degeneratif vaskuler ginjal yang berhubungan dengan gangguan metabolisme glukosa pada pasien diabetes melitus^[14]. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap >300 mg/hari atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu tiga sampai enam bulan^[15]. Albuminaria pada pasien nefropati diabetik disebabkan oleh reaksi inflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah glomerulus sehingga protein yang berukuran kecil seperti albumin dapat lolos ke urin^[16]. Nefropati diabetik juga memicu reaksi inflamasi yang dapat menimbulkan terbentuknya fibrosis pada glomerulus yang

berpengaruh terhadap penurunan GFR (*glomerular filtration rate*). Penurunan GFR akan merangsang *renin angiotension aldosterone system* (RAAS) yang berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah pada pasien nefropati diabetik^[17].

Hiperglikemia yang persisten merupakan mediator utama yang berperan dalam patogenesis nefropati diabetik^[22]. Terdapat tiga jalur metabolisme yang terlibat dalam patogenesis nefropati diabetik yang diakibatkan oleh hiperglikemia^[18,19]. Pertama, pembentukan produk akhir glikasi lanjut (*advanced glycation end products/AGE*). AGE dibentuk sebagai akibat reaksi non enzimatis antara prekursor intrasel yang berasal dari glukosa dengan kelompok asam amino dari protein intrasel dan ekstrasel. AGE akan berikatan dengan reseptor spesifik yang diekspresikan oleh sel inflamasi dan endotel serta otot polos pembuluh darah. Ikatan ini dapat menyebabkan pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan pro-inflamasi dari makrofag pada tunika intima, terbentuknya ROS pada sel endotel, peningkatan aktivitas prokoagulan pada sel endotel dan makrofag, peningkatan proliferasi otot polos pembuluh darah dan sintesis matriks ekstrasel.

Kedua, aktivasi *protein kinase C* (pkc). Aktivasi *protein kinase C* oleh ion kalsium dan *second messenger diasilgliserol* merupakan jalur transduksi pada banyak sistem di dalam sel. Hiperglikemia intraseluler dapat merangsang sintesis *de novo diasilgliserol* dan selanjutnya mengaktifkan *protein kinase C*. Aktivasi *protein kinase C* akan merangsang produksi molekul pro-angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berimplikasi terhadap timbulnya neovaskularisasi dan produksi *transforming growth factor* (TGF) yang menyebabkan peningkatan deposit matriks pada membran basal glomerulus.

Ketiga, gangguan jalur poliol. Pada beberapa jaringan yang tidak membutuhkan insulin untuk transpor glukosa misalnya ginjal dan pembuluh darah, hiperglikemia menyebabkan peningkatan glukosa intrasel yang kemudian akan dimetabolisme oleh

enzim *aldose reductase* menjadi sorbitol. Perubahan glukosa menjadi sorbitol membutuhkan NADPH untuk mereduksi GSSG menjadi GSH. NADPH merupakan antioksidan dalam tubuh manusia. Hiperglikemia dapat menyebabkan penurunan jumlah NADPH yang terbentuk di tubuh sehingga menyebabkan meningkatnya jumlah radikal bebas di darah yang dapat merangsang proses inflamasi dan kerusakan pada kapiler glomerulus.

Berdasarkan gambaran patologi anatomi dari nefropati diabetik, dapat ditemukan tiga lesi^[21,22]. Pertama, penebalan membran basal. Membran basal kapiler glomerulus yang menebal ditemukan di sepanjang pembuluh darah *afferent* dan *efferent* renalis yang menimbulkan penurunan GFR. Kedua, sklerosis mesangium difus yang terdiri atas peningkatan difus matriks mesangium bersama dengan proliferasi sel mesangium dan selalu berkaitan dengan penebalan membran basal glomerulus. Apabila kondisi ini memberat dapat menimbulkan sindrom nefrotik yang ditandai oleh proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema anasarka. Ketiga, glomerulosklerosis nodular merupakan suatu lesi pada glomerulus yang tampak khas dengan deposit matriks berlapis yang menyerupai bola pada tepi glomerulus. Glomerulonefritis nodular merupakan penyebab utama tingginya morbiditas dan mortalitas pada pasien nefropati diabetik^[22].

Faktor risiko lain yang dapat mempercepat perkembangan nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus seperti obesitas, dislipidemia dan hipertensi^[23,24]. Kondisi obesitas dapat memperparah terjadinya resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas sehingga kondisi hiperglikemia semakin persisten. Selain itu obesitas merupakan faktor risiko terjadinya dislipidemia dan hipertensi. Kondisi dislipidemia dapat menimbulkan peningkatan kadar LDL yang akan membentuk plak aterosklerosis dan meningkatnya pembentukan ROS pada pembuluh darah^[25]. Hipertensi yang ditimbulkan oleh kondisi hiperglikemia juga dapat menyebabkan vasokonstriksi pada arteri renalis sehingga menimbulkan penurunan GFR. Kondisi ini kemudian akan merangsang RAAS (*renin*

angiotensin aldosterone system) sehingga terjadi pelepasan renin, angiotensin, dan aldosteron. Hormon tersebut akan semakin menaikkan tekanan darah dan menimbulkan semakin buruknya kondisi ginjal pada pasien nefropati diabetik^[26].

Pemberian terapi untuk pasien nefropati diabetik selain dengan pemberian obat anti diabetes, juga diberikan terapi untuk mengendalikan faktor risiko yang dapat memperberat dan mempercepat perkembangan nefropati diabetik seperti dislipidemia, hipertensi dan obesitas. Faktanya, strategi terapi saat ini masih belum cukup efektif dalam menghambat perkembangan nefropati diabetik. Nefropati diabetik masih merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada pasien diabetes melitus^[27] oleh karena itu, perlu adanya sebuah inovasi terbaru yang dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik yang bertujuan untuk membantu dalam meningkatkan efektifitas kerja terapi obat, meminimalisir efek samping yang terjadi dan meningkatkan fungsi ginjal. Studi penelitian pada akhir-akhir ini menemukan potensi mikrobiota usus dalam mengontrol faktor risiko nefropati diabetik dan perannya dalam memperbaiki kerusakan ginjal akibat nefropati diabetik^[27].

Pemberian prebiotik dan probiotik yang disebut sebagai biosuplemen sinbiotik dapat memberikan efek sinergis dalam saluran cerna. Salah satu biosuplemen sinbiotik yang aman dikonsumsi oleh pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik adalah soygurt. Soygurt merupakan produk fermentasi yang berasal dari susu kedelai yang ditambahkan bakteri probiotik yaitu *Lactobacillus plantarum* A7, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus bulgaricus*^[28]. Pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik asupan fosfor makanan harus dibatasi. Kandungan fosfor paling rendah terdapat pada susu kedelai dibandingkan dengan produk susu lainnya^[11]. Mengkombinasikan probiotik dengan susu kedelai merupakan pilihan yang tepat untuk diberikan pada pasien diabetes melitus dengan nefropati diabetik.

Bahan yang digunakan untuk membuat biosuplemen soygurt adalah kedelai, susu skim, glukosa, starter pasar misalnya cimory. Susu kedelai yang digunakan untuk membuat soygurt adalah susu kedelai yang dihasilkan dari proses basah. Kedelai disortasi, direndam 3 jam dan di *blansing* \pm 10 menit. Kemudian kedelai digiling dengan penambahan air panas dan bubur kedelai disaring dengan kain saring dan selanjutnya susu kedelai dipanaskan sampai mendidih. Susu kedelai yang telah dingin sebanyak 1 liter kemudian dicampur dengan susu skim sebanyak 5% dan glukosa sebanyak 5%. Kemudian dilakukan pemanasan pada suhu 80°C selama 30 menit. Selanjutnya didinginkan sampai suhu 37°C. Setelah itu diinokulasi dengan kultur starter sebanyak 5% dan diinkubasi selama 9-12 jam^[29].

Terdapat dua mekanisme kerja dari biosuplemen soygurt dalam memperlambat dan memperbaiki nefropati diabetik. (1) Secara tidak langsung dan (2) secara langsung. Pada mekanisme secara tidak langsung biosuplemen soygurt berperan dalam memperbaiki faktor risiko yang dapat mempercepat maupun memperberat terjadinya nefropati diabetik seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas dan resistensi insulin. Berdasarkan penelitian Hari M, *et al* kandungan *Lactobacillus plantarum* A7 dalam soygurt dapat memperbaiki tekanan darah pada pasien 40 pasien diabetes melitus usia 35-68 tahun yang intervensi dengan konsumsi soygurt 200 ml/hari selama 8 minggu. Pada penelitian ini ditemukan adanya penurunan tekanan darah sistolik ($P < 0,001$) dan tekanan diastolik ($P < 0,050$) secara signifikan^[30]. Hal ini berkaitan dengan penurunan sitokin pro-inflamasi dan peningkatan permeabilitas usus sehingga mengakibatkan vasodilatasi splanchnik akibatnya terjadi penurunan tekanan darah^[30].

Pada pasien DM dengan dislipidemia konsumsi soygurt yang mengandung *lactobacillus sp* mampu menurunkan kolesterol total dan kadar kolesterol LDL secara efektif pada sebuah meta analisis dengan 13 uji kontrol secara acak^[31]. Mekanisme penurunan kadar kolesterol dapat melalui mekanisme berikut: pengurangan sirkulasi enterohepatik dari

garam empedu, asimilasi kolesterol di saluran gastrointestinal, produksi asam propionat yang dapat menurunkan lemak darah, konversi kolesterol menjadi *coprostanol* di usus dan produksi *short chain fatty acid* (SCFA) dari hasil fermentasi produk glukosa pada lumen usus yang kemudian SCFA dapat diserap oleh mukosa usus besar dan berperan dalam menghambat produksi asam lemak di hepar^[31,32,33]. Selain itu beberapa penelitian melaporkan bahwa intervensi diet dengan yogurt yang mengandung probiotik (*Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* L. *acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, L. *plantarum* atau *B. lactis*) secara signifikan mengurangi kolesterol total serum dan kolesterol LDL dan meningkatkan rasio kolesterol LDL:HD^[34]. Meta-analisis terkini dari studi intervensi ini menunjukkan bahwa produk yoghurt yang difermentasi menghasilkan penurunan kolesterol total sebesar 4% dan penurunan kolesterol LDL sebesar 5%^[34].

Beberapa strain bakteri probiotik dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah dengan mengekspresikan enzim bakteri *hidrolase* yang dapat mengurangi reabsorpsi dari asam empedu yang disekresikan sehingga mendorong peningkatan sintesis asam empedu di hati dan pelepasan selanjutnya di usus^[35]. Hal ini menyebabkan semakin banyak kolesterol yang digunakan untuk membentuk asam empedu dan kadarnya menurun dalam darah^[35]. Studi lainnya yang dilakukan pada tikus wistar yang mengalami diabetik akibat pemberian 50 *streptozosin-nicotinamide* (STZ-NA) yang kemudian diintervensi dengan pemberian susu kedelai dan probiotik susu kedelai selama 30 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar LDL-C, gula darah puasa dan tiasilgliserol serta peningkatan HDL-C plasma^[36].

Pada pasien DM dengan obesitas, mikroflora usus dapat memodulasi asupan energi dan metabolisme melalui produksi *short chain fatty acid* (SCFA) dari polisakarida yang tidak dapat dicerna. SCFA seperti asetat, butirrat dan propionat diproduksi oleh hasil fermentasi bakteri sebagai substrat energi. SCFA dapat mengaktifkan reseptor *G-protein-coupled* yaitu GPR41 dan GPR43 pada sel epitel usus, SCFA

merangsang sekresi *peptida YY* (PYY) dan *glukagon-like peptide* (GLP)-1 oleh sel L^[37]. GLP-1 adalah hormon peptida, yang meningkatkan transduksi sinyal insulin hati, memperkuat oksidasi asam lemak hepatosit, mengurangi penumpukan lemak di sel hati meningkatkan produksi insulin dan menurunkan produksi glukagon oleh pankreas^[32,37,38]. *Peptida YY* (PYY) adalah hormon peptida lainnya yang disekresikan oleh sel L. *Peptida YY* (PYY) mengatur nafsu makan dan kenyang dengan cara menghambat sekresi lambung dan pankreas yang diinduksi makanan serta meningkatkan ambilan glukosa oleh otot dan jaringan adiposa^[32,39].

Aktivitas AMPK juga meningkat di hepar akibat stimulasi dari produk SCFA yang dapat menurunkan proses glukoneogenesis dan menghambat aktivitas HMG-COS *Reduktase* yang berperan dalam pembentukan kolesterol^[32]. Mekanisme lain strain probiotik mampu meningkatkan meningkatkan tingkat ekspresi protein PI3K dan tingkat fosforilasi AKT pada sel HepG2 yang berperan dalam peningkatan ambilan glukosa oleh hepar dengan meningkatkan sensitivitas insulin^[40,41]. Penelitian lainnya juga telah menunjukkan bahwa kandungan probiotik dan *isoflavone* dalam kedelai dapat menurunkan kadar sitokin inflamasi, terutama TNF- α dan IL-6. Hal ini disebabkan ekspresi berlebih dari TNF- α dan IL-6 juga terkait erat resistensi insulin. TNF- α menghambat pengikatan reseptor insulin ke substrat, meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas perifer, menyebabkan gangguan metabolisme lipid dan menurunkan ekspresi GLUT-4 pada sel^[42,43]. Sedangkan IL-6 merupakan faktor inflamasi penting yang dapat menghambat fosforilasi substrat reseptor insulin, mengaktifkan PI3K dan AKT, dan selanjutnya mempengaruhi hilir serangkaian reaksi bertingkat yang pada akhirnya menghambat sistem pensinyalan insulin dan memperburuk kondisi resistensi insulin. Serta kedua mediator ini dapat menimbulkan inflamasi kronis pada berbagai organ seperti ginjal. Peran probiotik dan *isoflavone* pada biji kedelai mampu menghambat faktor inflamasi IL-6 dan

TNF- α sehingga pada akhirnya dapat menghambat kerusakan hepar, pancreas, ginjal dan organ lainnya serta memperbaiki resistensi insulin^[44].

Mekanisme langsung biosuplemen soygurt dapat bekerja secara langsung pada organ ginjal melalui empat mekanisme. (1) Menurunkan stres oksidatif sel (2) menghambat pelepasan faktor koagulasi (3) menurunkan sitokin proinflamasi dan (4) anti fibrotik. Berdasarkan sebuah studi tentang pengaruh dari pemberian soygurt pada pasien nefropati diabetik menunjukkan susu kedelai yang diperkaya dengan *Lactobacillus plantarum* A7 pada penanda biologis stres oksidatif termasuk *malondialdehyde* (MDA), *glutathione teroksidasi* (GSSG), mengurangi *glutathione* (GSH), *8-iso-prostaglandin F2a* (8-iso-PGF2a), *glutathione peroksidase* (GSH-Px), *glutathione reduktase* (GR), dan kapasitas antioksidan total (TAC) di antara pasien diabetes tipe 2 dengan nefropati.

Studi ini menggunakan 48 penderita diabetes (22 laki-laki dan 26 perempuan) dengan nefropati. Pada kelompok kontrol diberikan 200 ml/hari susu kedelai sedangkan pada kelompok intervensi diberikan 200 ml/hari probiotik susu kedelai selama 8 minggu^[29,45]. Hasil penelitian menunjukkan GSH lebih tinggi pada kelompok probiotik susu kedelai dibandingkan dengan kelompok susu kedelai pada akhir penelitian, tetapi GSSG menurun pada kelompok probiotik susu kedelai. Selanjutnya kadar GPx dan GR sebagai enzim antioksidan meningkat dalam dua kelompok intervensi. Selanjutnya, kadar serum 8-*iso-PGF2a* atau MDA tidak menurun secara signifikan di antara dua kelompok. Selain itu terjadi penurunan kadar kreatinin, interleukin-18, dan asam sialat dalam serum pasien yang di intervensi dengan probiotik susu kedelai dibandingkan dengan susu kedelai konvensional. Albuminuria juga berkurang pada pasien yang memakai probiotik susu kedelai dibandingkan dengan susu kedelai konvensional. Bahkan, laju filtrasi glomerulus (LFG) secara signifikan meningkat pada kelompok susu kedelai yang diperkaya probiotik dibandingkan dengan kelompok kontrol^[29,45].

Kandungan *isoflavone* pada kedelai juga dapat berperan sebagai antioksidan alami yang dapat mengurangi kerusakan glomerulus akibat ROS dan menghambat oksidasi lipid di vaskular^[46]. Pemberian kedelai dalam bentuk soygurt dapat memudahkan *isoflavone* di serap oleh epitel usus^[47]. Nefropati diabetik glomerulosklerosis merupakan penyebab utama tingginya faktor koagulasi darah pada pasien diabetes melitus^[46]. Sebuah studi menyatakan intervensi pasien nefropati diabetik dengan susu kedelai dapat menurunkan kadar D-dimer yang merupakan faktor koagulasi, dimana peningkatan faktor koagulasi pada pasien nefropati diabetik merupakan penyebab terjadinya kerusakan endotel vaskular glomerulus^[47,48]. Studi ini menggunakan metode *randomized crossover clinical trial* pada 25 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati. Pasien diintervensi dengan konsumsi susu kedelai selama 4 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan terjadinya perbaikan kadar D-dimer yang signifikan ($p\text{ value} < 0,05$)^[48].

Kandungan *isoflavone* pada kedelai dapat menghambat proses inflamasi dengan menurunkan kadar IL-6 dan TNF- α yang merupakan mediator proinflamasi yang berperan penting terhadap kerusakan ginjal akibat nefropati diabetik^[49]. Penurunan kadar IL-6 dan TNF- α memiliki efek yang sinergis dengan kinerja probiotik dalam soygurt. Studi lainnya menunjukkan pemberian biosuplemen sinbiotik susu kedelai dengan penambahan *lactobacillus plantarum* sebanyak 200 ml/hari selama 8 minggu pada 48 pasien nefropati diabetik menunjukkan terjadinya penurunan kadar Cys-C (Cystatin C) dan PGRN (Progranulin) yang signifikan ($p = 0,01$) dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan susu kedelai^[50]. Studi lain juga menemukan kandungan *isoflavone* dapat menurunkan kadar CRP dan menurunkan kadar IGF-1 (*Insulin growth factor-1*) pada pasien ESKD^[51,52].

Insulin growth factor-1 (IGF-1) merupakan faktor pertumbuhan yang berkontribusi dalam pembentukan fibrosis ginjal pada nefropati diabetik^[52]. Berdasarkan penelitian Fair *et al* pada tikus SPRD-cy menyatakan kandungan protein dalam kedelai dapat secara signifikan mengurangi 22 – 38% fibrosis

ginjal setelah intervensi selama 1-3 minggu^[53]. Kandungan protein dalam susu kedelai cukup aman dikonsumsi oleh pasien DM dengan nefropati. Hal ini berdasarkan sebuah penelitian pada 41 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan nefropati intervensi pemberian protein kedelai dengan dosis 0,8 gram/kgBB menunjukkan perbaikan proteinuria dan kadar kreatinin urin yang signifikan ($p=0,001$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol^[54].

Penelitian yang mengkaji manfaat dari soygurt untuk pasien DM dengan nefropati diabetik sampai saat ini masih sangat terbatas dengan sampel yang kecil. Belum terdapat studi yang menyatakan efek samping dari konsumsi biosuplemen ini, diharapkan di masa yang akan datang perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang besar untuk menguji keamanan dan dosis yang tepat sehingga, diharapkan di masa yang akan datang biosuplemen soygurt dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik sebagai strategi dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik.

3. KESIMPULAN

Berdasarkan penjelasan diatas dapat dimaknai kandungan serat dan senyawa *isoflavone* dalam biosuplemen soygurt dapat menghambat dan memperbaiki nefropati diabetik melalui dua mekanisme. Pada mekanisme tidak langsung pemberian biosuplemen soygurt dapat menurunkan faktor risiko terjadi komplikasi diabetes melitus pada ginjal seperti obesitas, resistensi insulin, hiperglikemi, hipertensi dan dislipidemia. Sedangkan pada mekanisme langsung pemberian biosuplemen soygurt dapat memperbaiki dan mencegah kerusakan ginjal dengan berperan sebagai antioksidan, menghambat pelepasan mediator inflamasi dan faktor koagulasi darah, serta memperbaiki dan menghambat terjadinya fibrosis pada ginjal. Selain itu kandungan fosfor yang rendah dalam soygurt aman untuk dikonsumsi oleh pasien diabetes dengan nefropati diabetik.

Penelitian yang mengkaji manfaat dari soygurt untuk pasien DM dengan nefropati diabetik masih sangat terbatas dengan sampel yang kecil dan belum

terdapat studi yang menyatakan efek samping dari konsumsi biosuplemen ini. Diharapkan di masa yang akan datang perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang besar untuk menguji keamanan dan dosis yang tepat sehingga, di masa yang akan datang biosuplemen soygurt dapat menjadi terapi adjuvan pada pasien nefropati diabetik sebagai strategi dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas akibat nefropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Anjani EP, et al. *Zat Antosianin pada Ubi Jalar Ungu terhadap Diabetes Melitus Echa. Majority*. 2018;7(2):257–62.
- Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. *Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors*. *J nephropharmacology*. 2016;5(1):49–56.
- Rayner, Hugh & Thomas, Mark & Milford, David. *Kidney Anatomy and Physiology*. 2016.
- Sulaiman MK. *Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management*. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:7.
- Lim AKH. *Diabetic nephropathy – Complications and treatment*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361–81.
- Satirapoj B, Adler SG. *Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Western Countries*. *Kidney Dis*. 2015;1(1):61–70.
- Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. *Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease*. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662–75.
- Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalas N, Tsartsalis A, Dimitriadis G. *Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review*. *Curr Clin Pharmacol*. 2020.
- Lu, Ying-Chen & Yin, Li-Te & Chang, Wen-Teng & Huang, Jau-Shyang. *Effect of Lactobacillus reuteri GMNL-263 treatment on renal fibrosis in diabetic rats*. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2010;110.
- Kurniasih N, Rosahdi TD, Rahman NR. *Efektivitas Sari Kedelai (Glycine soja sieb) sebagai Bahan Pangan Fungsional*. *Istek*. 2013;3(1):1–31.
- Setioningsih ETI, Setyaningsih R, Susilowati ARI. *Pembuatan Minuman Probiotik dari Susu Kedelai dengan Inokulum Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, dan Lactobacillus acidophilus*. *Bioteknologi*. 2004;1(1):1–6.
- Sherwood L. *Fisiologi manusia dari sel ke sistem*. 6th ed. EGC. 2012.
- Richard L Drake; Wayne Vogl; Adam W M Mitchell. *Gray's Anatomy: Anatomy of the Human Body*. Elsevier. 2014.
- Rivandi J, Yonata A, Kedokteran F, Lampung U, Ilmu B, Dalam P, et al. *Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik*. 2015;4.
- Putri RI. *Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD DR. M. Soewandhie Surabaya*. *J Berk Epidemiol*. 2015;3:109–21.
- Manjunatha B. K. Goud, Sarsina O. Devi, Bhavna Nayal and Saidunnisa Begum. *Bio-Chemical Aspects, Pathophysiology of Microalbuminuria and Glycated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus*. IntechOpen. 2012. DOI: 10.5772/50398.
- Vallon V, Komers R. *Pathophysiology of the diabetic kidney*. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1175-1232.
- Amorim RG, Guedes GDS, Vasconcelos SML, Santos JCF. *Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation*. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):577-587.
- Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. *Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress*. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(12):657–684.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2015.95-96.
- Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. *Histological changes of kidney in diabetic nephropathy*. *Caspian J Intern Med*. 2015;6(3):120-127.

22. Chenyang, Qi & Mao, Xing & Zhang, Zhigang & Wu, Huijuan. *Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy*. Journal of Diabetes Research. 2017. 1-7.
23. Tziomalos K, Athyros VG. *Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis*. Rev Diabet Stud. 2015;12(1-2):110-118.
24. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, et al. *Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study*. PLoS One. 2014;9(2):e88956.
25. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. *Mechanism linking diabetes mellitus and obesity*. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:587-591.
26. Van Buren PN, Toto R. *Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management*. Adv Chronic Kidney Dis. 2011;18(1):28-41.
27. Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalis N, Tsartsalis A, Dimitriadis G. *Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review*. Curr Clin Pharmacol. 2020.
28. Sari Y.E.P, Wikandari. P.R. *Karakteristik Soygurt Hasil Penambahan Bakteri Lactobacillus*. UNESA Journal of Chemistry. 2019;8(1).
29. Nirmagustina D.E, Wirawati C.U. *Potensi Susu Kedelai Asam (SOygart) kaya bioaktif peptide sebagai antimikroba*. Jurnal Penelitian Pertanian Terapan. 2014;11(3):158-166.
30. Hariri M, Salehi R, Feizi A, Mirlohi M, Kamali S, Ghasvand R. *The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial*. ARYA Atheroscler. 2015;11(5).
31. Fortes P.M, Marques S.M, Viana K.A, Costa L.R, Naghettini A.V., Costa P.S. *The use of probiotics for improving lipid profiles in dyslipidemic individuals: An overview protocol*. Syst Rev. 2018;7(1):1–5.
32. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. *The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism*. J Lipid Res. 2013;54(9):2325–40.
33. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. *The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome*. Nutrients. 2020;12(4):1107.
34. Kobylak, N., Conte, C., Cammarota, G. et al. *Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view*. Nutr Metab (Lond). 2016;13:14
35. Caesar R, Fåk F, Bäckhed F. *Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism*. J Intern Med. 2010;268:320–8.
36. Babashi, Mina, et al. *Effect of probiotic soy milk fermented by lactobacillus plantarum A7 (KC 355240) added with Cuminum cyminum essential oil on fasting blood glucose levels, serum lipid profile and body weight in diabetic wistar rats*. International journal of preventive medicine. 2020;11(08).
37. Fernándezgarcía, J. C., Murri, M., Coinaragüez, L., Alcaide, J., El, B. R., & Tinahones, F. J. *GLP-1 and peptide YY secretory response after fat load is impaired by insulin resistance, impaired fasting glucose and type 2 diabetes in morbidly obese subjects*. Clinical Endocrinology. 2014;80(5):671–676.
38. Andreozzi, F, et al. *The GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide activate Glucose transport by an AMPK-dependent mechanism*. Journal of Translational Medicine. 2016;14(1):229.
39. Everard, A., & Cani, P. D. *Gut microbiota and GLP-1*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2014;15(3):189–196.
40. Matsuda, S., Kobayashi, M., & Kitagishi, Y. *Roles for PI3K/AKT/PTEN pathway in cell signaling of nonalcoholic fatty liver disease*. ISRN Endocrinology. 2013;472432.
41. Yan, J. T., et al. *Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway*.

- Pharmacological Research. 2018;130:466–480.
42. Al-Hamodi, Z., AL-Habori, M., Al-Meer, A., & Saif-Ali, R. *Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus.* *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2014; 6(1):1–8.
 43. Antonietta, R., Margherita, F., Elisabetta, B., Giovanna, D., Antonio, L., & Nazario, B. *Lactobacillus crispatus mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to Chlamydia trachomatis infection in vitro.* *International Journal of Medical Microbiology Ijmm.* 2015;305(8):815–82.
 44. Zhang Z, Liang X, Lv Y, Yi H, Chen Y, Bai L, et al. *Evaluation of probiotics for improving and regulation metabolism relevant to type 2 diabetes in vitro.* *J Funct Foods.* 2020;64.
 45. Nasri H. *Diabetic kidney disease and probiotic soy milk.* 2018;3–5.
 46. Madan R, Gupt B, Saluja S, Kansra UC, Tripathi BK, Guliani BP. *Coagulation profile in diabetes and its association with diabetic microvascular complications.* *J Assoc Physicians India.* 2010;58:481–484.
 47. Yulifianti R, Muzaiyanah S, Utomo JS. *Kedelai sebagai Bahan Pangan Kaya Isoflavon.* *Bul Palawija.* 2018;16(2):84.
 48. Sadat M.M. et al. *Soy Milk Consumption, Inflammation, Coagulation, and Oxidative Stress Among Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy.* 2012;35.
 49. Yu J, Bi X, Yu B, Chen D. *Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit and Possible Caveats.* *Nutrients.* 2016;8(6):361.
 50. Miraghajani M, Zaghian N, Dehkohne A, Mirlohi M, Ghiasyand R. *Probiotic soy milk consumption and renal function among type 2 diabetic patient with nephropathy: a randomized controlled clinical trial.* *Probiotics antimicrobe proteins.* 2019;11(1):124-132.
 51. Dong, Jia-Yi & Wang, Peiyu & He, Ka & Qin, Li-Qiang. *Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women.* *Menopause.* 2011;18:1256-64.
 52. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Weiler HA, Aukema HM. *Dietary soy protein benefit in experimental kidney disease is preserved after isoflavone depletion of diet.* *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:1315–20.
 53. Rafieian-Kopaei M, Beigrezaei S, Nasri H, Kafeshani M. *Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review.* *Int J Prev Med.* 2017;8:105.
 54. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh S. *Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial.* *Diabetes Care.* 2008;31(4).

HEMIPARESIS ALTERNANS: LAPORAN KASUS

Mutia Diah Pratiwi¹, Fidha Rahmayani²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

ABSTRAK

Korespondensi:

Mutia Diah Pratiwi

Email author:

mutiadiahp@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Maret 2021
Selesai revisi: 10 Juni 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i1.329

Pendahuluan: Stroke merupakan salah satu kasus tersering dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Ada beberapa kasus tertentu di mana gejala saraf kranial ipsilateral terjadi bersamaan dengan hemiparesis kontralateral.

Ilustrasi Kasus: Pasien perempuan, berusia 23 tahun, datang dengan keluhan kelemahan anggota gerak kanan disertai kelopak mata kiri tidak bisa membuka, penglihatan ganda, dan bicara pelo. Dari pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 130/100mmHg. Dari pemeriksaan neurologis didapatkan ptosis mata kiri, dilatasi pupil mata kiri, refleks cahaya langsung dan tidak langsung negatif pada mata kiri, refleks pupil akomodasi negatif pada mata kiri, paresis nervus okulomotorius dan troklearis kiri, kelumpuhan otot wajah bagian bawah sisi kanan, dan deviasi lidah ke kanan saat protrusi. Kekuatan tonus otot ekstremitas superior adalah 3/5 dan inferior adalah 2/5, refleks Babinski dan Chaddock positif pada bagian kanan. Dari pemeriksaan rontgen thoraks didapatkan kardiomegali tanpa bendungan paru, dan dari CT scan kepala tanpa kontras didapatkan lesi iskemik di kapsula interna. Pasien didiagnosis hemiparesis alternans dan selama perawatan pasien diberikan aspirin 80 mg satu kali sehari.

Diskusi: Hemiparesis kontralateral, paresis nervus oculomotorius ipsilateral, paresis nervus facialis dan hipoglossus kontralateral menjadi manifestasi klinis pasien ini. Hasil pencitraan menunjukkan lesi iskemik tetapi pemeriksaan lanjutan diperlukan untuk mengetahui struktur batang otak yang terlibat. Pemberian aspirin 80mg sehari memberikan manfaat, tetapi dapat diberikan klopidothrombin dosis awal 300mg yang dilanjutkan 75mg sehari.

Simpulan: Hemiparesis alternans superior atau Sindroma Weber dapat menyebabkan kematian, sehingga diagnosis dan tata laksana segera dibutuhkan untuk pasien hemiparesis alternans. Faktor risiko pada hemiparesis alternans akibat stroke dapat berupa multifaktorial dan perlu diinvestigasi.

Kata kunci: Hemiparesis alternans superior, Pendekatan diagnosis, Sindroma Weber, Stroke

ALTERNATING HEMIPARESIS: CASE REPORT

ABSTRACT

Background: Stroke is one of the most frequent cases with high morbidity and mortality. There are particular cases in which ipsilateral cranial nerve signs coexist with contralateral hemiparesis.

Case Illustration: A 23-year-old woman experienced right-sided weakness, could not open her left eye, had double vision and slurred speech. Blood pressure measured was 130/100 mmHg on a physical examination. On neurological examination she had both ptosis and dilated pupil on her left eye, negative direct and consensual light reflex on her left eye, paralysis of the oculomotorius and trochlearis cranial nerve on the left, right

facial weakness, and tongue deviation to the right on protrusion. Tone muscle strength of the upper extremities was rated on a scale of 3/5 and 2/5 on the lower extremities with positive Babinski and Chaddock reflexes on the right side. On a chest x-ray cardiomegaly without pulmonary edema was seen and an ischemic lesion in internal capsule was found on a head CT scan without contrast. The patient was diagnosed with alternating hemiparesis and given 80-mg aspirin once a day.

Discussion: Contralateral hemiparesis, ipsilateral oculomotorius nerve paresis, contralateral facialis and hypoglossal nerve paresis were clinically seen on patient. Imaging test result showed ischemic lesion, but further imaging test was needed to investigate brain stem involvement. Eighty milligrams of aspirin once a day was beneficial, yet clopidogrel with initial dose of 300mg and maintenance dose 75mg once a day could as well be prescribed.

Conclusion: Superior alternating hemiparesis or Weber syndrome is likely to be the cause of death so immediate diagnosis and treatment are needed for patient diagnosed with alternating hemiparesis. The risk factors of alternating hemiparesis are multifactorial and need to be investigated.

Keywords: Diagnostic approach, Stroke, Superior alternating hemiparesis, Weber syndrome

1. PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kedua kematian dan penyebab ketiga disabilitas di dunia.^[1] Terjadi peningkatan jumlah kematian akibat stroke pada dewasa muda sebesar 36.7% di negara-negara berkembang.^[1] Terjadi peningkatan prevalensi stroke di Indonesia dari 7‰ pada tahun 2013 hingga menjadi 10,9‰ pada tahun 2018.^[2]

Salah satu gejala klinis stroke adalah hemiparesis, yang didefinisikan sebagai kelemahan atau paralisis parsial pada salah satu sisi tubuh akibat kelainan vaskular di hemisfer tertentu.^[3] Infark akibat kelainan vaskular pada arteri vertebrobasilar yang memperdarahi batang otak dapat menyebabkan hemiparesis atau hemiplegia alternans, yang ditandai dengan adanya defisit motorik kontralateral, dan tanda serta gejala saraf kranial ipsilateral.^[4]

Stroke pada sirkulasi posterior atau sistem arteri vertebrobasilar berperan terhadap terjadinya 20% stroke iskemik.^[5] Tanpa adanya penatalaksanaan, mortalitas stroke sistem arteri vertebrobasilar dapat mencapai 80% hingga 95%.^[6] Di Australia, angka kejadian infark sirkulasi posterior diperkirakan 18 orang per 100.000 orang setiap tahunnya.^[7]

Sebagian besar stroke iskemik disebabkan oleh aterosklerosis pada arteri besar, oklusi pembuluh kecil, atau kardioemboli. Akan tetapi, terdapat

beberapa penyebab stroke yang tidak umum, terutama pada pasien stroke muda. Penyebab-penyebab stroke yang tidak umum ini membutuhkan berbagai pendekatan diagnosis yang kompleks. Meskipun begitu, beberapa dari pasien stroke tersebut memiliki gambaran khas pada *neuroimaging* atau neurosonologi sehingga penegakkan diagnosis menjadi lebih mudah.^[8]

Teknik *neuroimaging* konvensional telah lama dikenal, tetapi neurosonologi merupakan teknik noninvasif, mudah, dan juga bermanfaat dalam penegakkan diagnosis. Beberapa *neuroimaging* konvensional saat ini, termasuk *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography angiography* (CTA), *magnetic resonance angiography* (MRA), dan *digital subtraction angiography* (DSA). CTA, MRA, dan DSA mampu menunjukkan keadaan lumen dan dinding pembuluh darah. Pendekatan diagnosis juga dilakukan melalui neurosonologi, termasuk *transcranial doppler* (TCD). TCD merupakan suatu instrumen noninvasif penting dalam mengevaluasi kecepatan dan arah aliran darah dari arteri-arteri besar intrakranial yang mengelilingi sirkulus Willis. TCD memiliki sensitivitas yang mencapai 50%–80%, dan spesifitas 80%–96% untuk sirkulasi posterior.^[8,9]

2. ILUSTRASI KASUS

2.1 Identitas Pasien

Nama : Ny. E
 Usia : 23 tahun
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Agama : Islam
 Alamat : Tanggamus

2.2 Anamnesis

Pasien perempuan, berusia 23 tahun, datang ke RSAM dengan keluhan kelemahan anggota gerak kanan. Kelemahan anggota gerak sudah dirasakan selama satu minggu. Keluhan juga disertai dengan kelopak mata kiri tidak bisa membuka, penglihatan ganda, dan bicara pelo.

Satu minggu sebelumnya, pasien mengaku nyeri kepala dengan intensitas sedang hingga berat, mendadak, dan berdenyut pada kepala bagian kiri. Keluhan nyeri kepala seperti ini baru pertama kali dirasakan. Kemudian, hal ini diikuti dengan adanya kelemahan anggota gerak kanan dan kelopak mata kiri tidak bisa membuka. Sejak saat itu, pasien juga mulai merasakan adanya penglihatan ganda dan bicara pelo. Penglihatan ganda dirasakan saat kedua mata membuka, dan penglihatan ganda menghilang saat mata kiri menutup.

Pasien tidak pernah mengalami keluhan seperti ini sebelumnya. Tidak diketahui ada riwayat trauma kepala, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, atau stroke sebelumnya. Tidak ada anggota keluarga yang mengalami hal seperti ini sebelumnya.

2.3 Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, tingkat kesadaran *compos mentis* dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*) E₄V₅M₆, tekanan darah 130/100 mmHg, nadi 88x/menit, frekuensi napas 20x/menit, suhu 36,5°C, dan saturasi oksigen 99%.

Pada pemeriksaan neurologis didapatkan ptosis dan dilatasi pupil mata kiri. Selain itu, refleks cahaya langsung dan tidak langsung didapatkan pada mata kanan tetapi tidak didapatkan pada mata kiri. Refleks pupil akomodasi juga tidak didapatkan pada mata kiri. Bola mata kiri pasien hanya mampu abduksi ke arah temporal, tetapi tidak mampu

adduksi ke arah nasal, elevasi, ataupun depresi. Saat pasien diam, tertawa atau meringis, lipatan nasolabial dan mulut tertarik ke kiri. Pasien juga hanya mampu menggembungkan pipi kiri, tetapi tidak mampu menggembungkan pipi kanan. Lidah juga mengalami deviasi ke kanan saat pasien menjulurkan lidahnya.

Pada pemeriksaan motorik didapatkan gerakan pasif pada ekstremitas kanan dan gerakan aktif pada ekstremitas kiri. Kekuatan tonus otot untuk ekstremitas superior adalah 3/5, dan ekstremitas inferior adalah 2/5. Selain itu juga ditemukan refleks Babinski dan Chaddock positif pada sisi kanan.

2.4 Pemeriksaan Penunjang

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 12,4g/dL, hematokrit 39%, leukosit 7.200/μL, eritrosit 4,7 juta/μL, trombosit 303.000/μL, hitung jenis basofil 0%, eosinofil 0%, neutrofil batang 5%, neutrofil segmen 86%, limfosit 12%, dan monosit 8%. Pada pemeriksaan radiologi didapatkan kardiomegali tanpa bendungan paru pada rontgen thorax dan lesi iskemik di kapsula interna kiri pada pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras.

2.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding

Pasien didiagnosis dengan hemiparesis alternans superior. Diagnosis banding pada pasien adalah hemiparesis alternans media dan inferior.

2.6 Tatalaksana

Pasien mendapatkan cairan isotonis sesuai kebutuhan cairan dan nutrisi oral. Selain itu, pasien juga mendapatkan terapi medikamentosa, berupa aspirin 80 mg satu kali sehari.

3. DISKUSI

Stroke ditandai dengan defisit neurologis yang disebabkan jejas fokal akut pada sistem saraf pusat akibat kelainan vaskular, termasuk infark serebri, hemoragik intraserebral, dan hemoragik subarakhnoid. Stroke iskemik adalah suatu episode disfungsi

neurologis yang disebabkan oleh infark fokal serebri, medulla spinalis, atau retina. Pada stroke akibat hemoragik intraserebral terdapat kumpulan darah terfokus pada parenkim otak atau sistem ventrikular yang bukan diakibatkan trauma, sedangkan pada stroke akibat hemoragik subaraknoid terdapat perdarahan pada subaraknoid yang bukan diakibatkan oleh trauma.^[10]

Faktor risiko stroke dapat dikategorikan menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Usia, jenis kelamin, dan ras/etnis merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, baik untuk stroke iskemik maupun hemoragik, sedangkan hipertensi, merokok, diet, gaya hidup pasif, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan konsumsi alkohol merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.^[11] Pada usia muda, perempuan berisiko lebih tinggi mengalami stroke dibandingkan laki-laki.^[11]

Dari hasil pemeriksaan tanda-tanda vital didapatkan tekanan darah 130/100mmHg yang menunjukkan bahwa pasien mengalami hipertensi *grade* II. Hipertensi mendorong terjadinya vaskulopati intraserebral yang pada akhirnya menyebabkan percepatan aterosklerosis. Stroke iskemik dapat terjadi akibat trombosis *in situ* atau oklusi emboli suatu pembuluh darah serebri, di mana emboli tersebut dapat berasal dari jantung atau plak aterosklerosis pada arteri karotis dan arkus aorta. Hal ini akan menyebabkan perubahan struktur dan fungsi vaskular yang pada akhirnya mendorong terjadinya hipoperfusi dan iskemik.^[12,13,14]

Abnormalitas struktur dan fungsi vaskular batang otak memiliki korelasi klinis dengan stroke. Cabang media dan paramedian dari bifurkasio arteri basilaris menyuplai tegmentum bagian media, diensefalon posterior dan struktur batang otak ke bawah hingga medulla oblongata; arteri sirkumferensial brevis menyuplai 3/5 bagian lateral pons; dan arteri sirkumferensial longus (arteri serebellar superior, anterior, inferior) menyuplai serebellum dan tegmentum lateral. Gangguan sirkulasi pada cabang paramedian dan arteri komunikans posterior dapat

menyebabkan hemiparesis alternans superior atau Sindroma Weber.^[15,16]

Hasil pemeriksaan motorik menunjukkan terdapat kelemahan pada ekstremitas kanan dengan kekuatan tonus otot ekstremitas superior 3/5 dan inferior 2/5. Hasil pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras menunjukkan lesi iskemik di kapsula interna kiri. Kelemahan otot terjadi di daerah kontralateral lesi. Stroke ditandai dengan adanya hemiparesis kontralateral. Hal ini dapat terjadi karena adanya proyeksi kontralateral traktus kortikospinal, yang berasal dari kortikal dan menyilang di medulla oblongata.^[16,17]

Hasil pemeriksaan neurologis didapatkan paresis nervus oculomotorius sinistra, paresis nervus facialis dextra, dan paresis nervus hipoglossus dextra. Hemiparesis kontralateral dapat disertai dengan gejala saraf kranial ipsilateral, dan kondisi ini disebut hemiparesis alternans. Sindroma Weber merupakan suatu kumpulan beberapa defisit neurologis yang melibatkan beberapa struktur di otak, seperti serabut kortikospinal dan kortikonukliar di krus, serabut nervus okulomotorius, dan substansia nigra. Defisit neurologis tersebut antara lain (1) hemiparesis kontralateral pada anggota gerak dengan spastisitas; (2) kelumpuhan nervus okulomotorius ipsilateral, pupil dilatasi, dan diplopia; (3) kelemahan kontralateral pada otot wajah bagian bawah, deviasi lidah ke arah kontralateral saat protrusi, kelemahan ipsilateral otot trapezius dan sternocleidomastoideus; (4) tremor seperti Parkinson kontralateral, dan akinesia.^[16,17]

Pada pemeriksaan darah lengkap didapatkan peningkatan neutrofil segmen dengan nilai neutrofil segmen sebesar 86% dan penurunan limfosit dengan nilai limfosit sebesar 12%. Pada pasien dengan stroke iskemik, jumlah neutrofil yang bersirkulasi meningkat setelah kejadian stroke. Berbanding terbalik dengan neutrofil, limfosit menurun setelah stroke iskemik. Oleh karena itu, rasio neutrofil terhadap limfosit meningkat. Peningkatan neutrofil setelah stroke terjadi akibat peningkatan produksi, peningkatan pelepasan dari

sumsum tulang dan lien, dan penurunan apoptosis neutrofil. Sejumlah faktor, seperti sitokin dan kemokin, mengaktivasi neutrofil. Faktor-faktor tersebut juga mendorong migrasi neutrofil dari sumsum tulang, lien, dan sirkulasi perifer ke lokasi lesi.^[18] Pemeriksaan darah lengkap lainnya dalam batas normal.

Dilakukan pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras dan didapatkan hasil lesi iskemik kapsula interna kiri. Kapsula interna bagian posterior merupakan salah satu bagian yang mendapat suplai darah dari percabangan segmen arteri serebri posterior yang berakhir pada arteri komunikans posterior.^[19] Gangguan pada arteri ini dapat menyebabkan terjadinya hemiparesis alternans superior.^[16]

Inovasi teknologi membantu pemetaan fungsi dan struktur neuroanatomi. Penggunaan stimulasi magnetik transkraniyal diperlukan untuk mengetahui proyeksi kortikofasial pada batang otak pasien dengan atau tanpa paresis fasial sentral akibat lesi iskemik unifokal pada batang otak. Pedoman internasional saat ini merekomendasikan pemeriksaan MRI untuk menilai defek sirkulasi posterior.^[19,20] Oleh karena itu, tidak hanya pemeriksaan CT scan kepala, diperlukan juga pemeriksaan MRI agar struktur pada batang otak yang terlibat dapat diidentifikasi.

Selama perawatan, pasien diberikan aspirin 80mg. Regimen dosis klopidoogrel dengan dosis awal 300mg dilanjutkan dengan pemberian 75mg perhari selama 90 hari ditambah dengan aspirin dengan dosis 75mg perhari menunjukkan hasil yang lebih baik daripada hanya pemberian aspirin.^[21] Pasien juga tidak mendapat alteplase IV karena alteplase IV hanya diberikan pada pasien dengan stroke akut yang memenuhi kriteria dan dalam waktu 4,5 jam.^[21]

4. TAKE HOME MESSAGE

Meskipun hemiparesis alternans hanya berperan 20% dari kejadian stroke iskemik, diagnosis awal dan penatalaksanaan dini diperlukan untuk mencegah terjadinya disabilitas lanjut dan kematian.^[5]

5. SIMPULAN

Penegakkan diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang tepat dan tata laksana segera dibutuhkan untuk pasien hemiparesis alternans. Faktor risiko pada hemiparesis alternans akibat stroke dapat berupa multifaktorial. Oleh karena itu, penyebab pada hemiparesis alterenans perlu diinvestigasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *CIRCRESAHA*. 2017; 120(3): 439–48.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil utama Risetdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan; 2018.
3. Reed KL. Quick reference to occupational therapy third edition. Gaithersburg: Aspen Publishers; 2014.
4. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. Vasculature. *Netter's atlas of neuroscience third edition*. New Jersey: Icon Learning Systems; 2016: 93–124.
5. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014;5:30.
6. Schoen JC, Boysen MM, Warren CR, Chakravarthy B, Lotfipour S. Vertebrobasilar artery occlusion. *West J Emerg Med*. 2011;12(2):233–239.
7. Merwick A, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*. 2014;348:g3175.
8. Kim SM, Ha SH, Noh SM, Heo SH, Kim BJ. Neurosonology and imaging in uncommon causes of stroke. *J Neurosonol Neuroimag*. 2019;11(1):34-45.
9. Aghoram R, Narayan SK. Patterns of Transcranial Doppler flow velocities in recent ischemic stroke patients. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018;21(3):193–96.
10. Sacco RL, Kasner SE, Broderick, JP, Caplan LR, Connors JJ,

- Culebras A, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
11. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *CIRCRESAHA*. 2017;120(3): 472–95.
 12. Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e4–14.
 13. Sierra C, Coca A, Schiffrin EL. Vascular Mechanisms in the pathogenesis of stroke. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(3): 200–7.
 14. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *CIRCRESAHA*. 2017;120(3):449–71.
 15. Ausman JI, Liebeskind DS, Gonzalez N, Saver J, Martin N, Villablanca JP, *et al.* A review of the diagnosis and management of vertebral basilar (posterior) circulation disease. *SNI*. 2018;9:106.
 16. Mihailoff GA, Haines DE. *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications fifth edition*. Philadelphia: Elsevier;2017.
 17. Saada F, Antonios N. Existence of Ipsilateral Hemiparesis in Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Two Case Reports and Review of the Literature. *Eur Neurol*. 2014;71:25-31.
 18. Jickling GC, Liu D, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(6):888-901.
 19. Zaorsky NG, Luo JJ. A Case of Classic Raymond Syndrome. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2012:1–3.
 20. Vidyashree J, Patil MB. Posterior circulation ischemic stroke. *J Med Sci*. 2017;3(2):59–61.
 21. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418